

УДК 618.3:616.8-009.24:616-07:616-08:615

© Коллектив авторов, 2012.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ БЕРЕМЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

И. И. Иванов, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова, Е. Н. Прочан

Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. – профессор И. И. Иванов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

PREECLAMPSIA: SPESIALITY OF PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC TACTICS

I. I. Ivanov, M. V. Cheripco, N. V. Kosolapova, E. N. Prochan

SUMMARY

There are modern opinion of mechanisms of preeclampsia' pathogenesis in the paper and results of the investigations of circulating immune complicis level, lipids peroxodation and proteins oxidant modification, modified albumen formation in different physiological fluids, calcium metabolism disturbance, maturation of surfactant-associated lipids speciality, morphological changes in placenta, apoptosis induction in case of physiological pregnancy and in pregnancy is complicated by preeclampsia. The complex treatment for mild and moderate degrees of preeclampsia was produced and promoted for severe degree of preeclampsia prophylaxis.

ПРЕЕКЛАМПСІЯ ВАГІТНИХ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ

I. I. Іванов, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова, О. М. Прочан

РЕЗЮМЕ

У статті зібрано сучасні погляди на механізми патогенезу прееклампсії вагітних, наведено результати дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів, перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, утворення модифікованих форм альбуміну в різних фізіологічних рідинах, порушень обміну кальцію, особливостей дозрівання сурфактант-асоційованих ліпідів, морфологічних змін в плаценті, індукції апоптозу при фізіологічному перебігу вагітності та при вагітності, ускладненій прееклампсією. Розроблено та впроваджено комплекс лікування прееклампсії легкого та середнього ступенів з метою профілактики важких форм.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, циркулирующие иммунные комплексы, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, модифицированные формы альбумина, кальций, сурфактант-ассоциированные липиды, плацента, апоптоз, лечение.

Преэклампсия (ПБ) – это патологическое состояние, осложняющее течение беременности и характеризующееся нарушением сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем, системы гемостаза, изменениями в функциях почек, печени, плаценты, головного мозга, различными метаболическими изменениями адаптационных систем организма [1, 14, 26]. Проблема преэклампсии до настоящего времени остаётся актуальной, что обусловлено не только риском развития осложнений для матери и плода, но и высокой частотой встречаемости данной патологии [5, 6].

Несмотря на достижения современной медицины, преэклампсия беременных по-прежнему является одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности. Удельный вес преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от 10,1% до 20,0%, а среди причин материнской и перинатальной смертности составляет 21,3% и 12,1% соответственно. В структуре причин материнской смертности преэклампсия беременных на протяжении последних десяти лет занимает в основном 4-5 место.

Преэклампсия увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности не только для матери,

но и для плода [24]. Перинатальная смертность при данной патологии колеблется в пределах от 10 до 30%, перинатальная заболеваемость – от 463 до 780%. Перинатальная заболеваемость и смертность при преэклампсии обусловлены недоношенностью (30,0%), хронической гипоксией (40,0%), внутриутробной задержкой роста плода (30,0%) [2, 27].

В последние годы отмечается уменьшение количества поздних гестозов, что, вероятно, связано с особенностями диагностики и тактики ведения беременных с преэклампсией, изложенными в клинических протоколах. Однако следует отметить, что на фоне снижения общего количества гестозов отмечается рост тяжёлых форм преэклампсии практически в 2 раза.

Анализ динамики клинико-лабораторной картины у женщин, госпитализированных с преэклампсией лёгкой степени, тактика ведения которых осуществлялась согласно действующим в Украине приказам, показал, что у 38,1% женщин, поступивших с преэклампсией лёгкой степени в течение 6-7 дней наблюдалось ухудшение состояния и прогрессирование степени тяжести преэклампсии, из них у 17,4% – до преэклампсии средней степени, у 20,7% – до тяжёлой преэклампсии.

Учитывая актуальность проблемы преэклампсии, многообразии негативных последствий, как для матери, так и для плода, следует еще раз вспомнить некоторые аспекты патогенеза преэклампсии и изложить результаты наших исследований.

Существует более 30 аргументированных этиопатогенетических суждений о возникновении преэклампсии, однако, к сожалению, ни одно из них не объясняет однозначно и в полной мере многообразие происходящих при данном осложнении беременности морфофункциональных изменений и клинических манифестаций [1, 7]. Иными словами, единой теории, объясняющей

этиологию и патогенез преэклампсии, нет.

Одной из ведущих теорий развития преэклампсии является иммунная теория. Считается, что в организме беременной происходит образование антител в ответ на проникновение в кровотоки антигенов плода. В результате происходит образование циркулирующих иммунных комплексов, циркуляция которых в крови и отложение в тканях приводит к запуску сложных иммунологических механизмов с развитием острого эндотелиоза и активации эндотелиальных клеток. Схематически процесс развития метаболического «порочного круга» при преэклампсии представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Развитие метаболического «порочного круга» при преэклампсии.

Увеличение времени циркуляции иммунных комплексов (ИК) приводит к активации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, микротромбообразованию, повышению проницаемости сосудистой стенки. При избытке антигенов и нарушении их нейтрализации образуются неполноценные ИК. Именно они и являются наиболее активными посредниками повреждения клеток. В результате

взаимодействия антиген-антитело образуется большое количество активных форм кислорода, которые способны окислять и разрушать молекулы липидов, индуцировать изменение структуры белков, что в последующем приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, деструкции органов и систем и развитию полиорганной недостаточности (рис. 2) [15, 21].

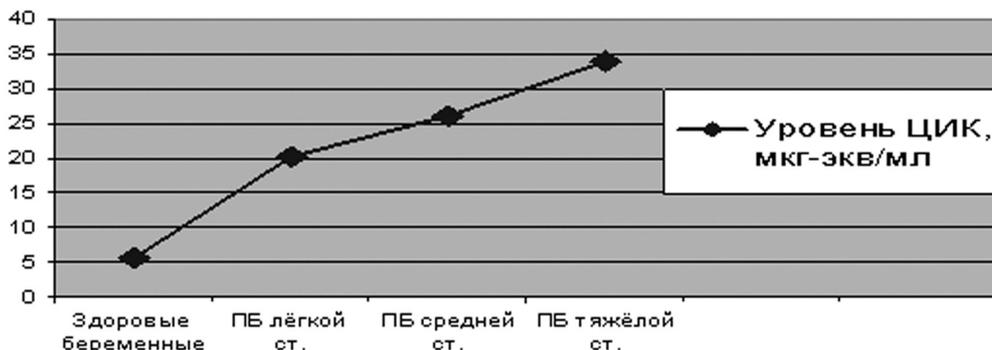


Рис. 2. Уровень циркулирующих иммунных комплексов у беременных с физиологическим и осложнённым преэклампсией течением беременности.

Как видно из рисунка 2, при оценке уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у беременных с физиологическим и осложнённым преэклампсией течением беременности выявлено, что по мере нарастания степени тяжести преэклампсии отмечается прямо пропорциональное повышение содержания ЦИК в сыворотке крови.

Независимо от характера развивающегося пато-

логического процесса, в организме существуют четыре основных механизма повреждения структурно-функциональных свойств клеточных мембран: перекисное окисление липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ), активация мембранных фосфолипаз, механическое (осмотическое) растяжение и адсорбция чужеродных белков (рис. 3, 4). Нарушение этих процессов в итоге приводит к патологической проницаемости клеточной мембраны [7].



Рис. 3. Содержание гидроперекисей в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у беременных с преэклампсией.

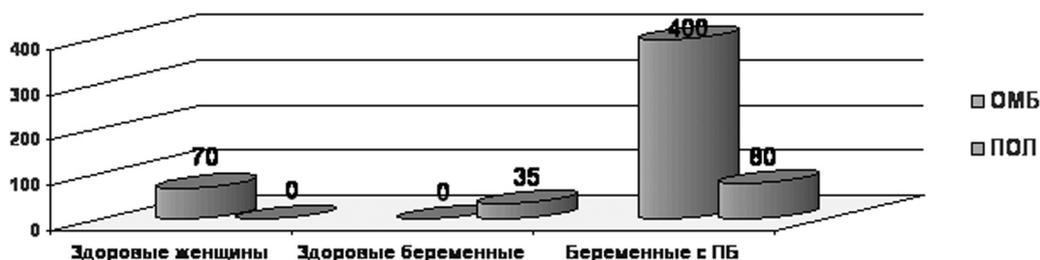


Рис. 4. Соотношение показателей ПОЛ и окислительной модификации белка (ОМБ) у здоровых женщин, здоровых беременных и у беременных с преэклампсией.

Как видно из рисунков 3 и 4, проведенные исследования подтвердили наличие выраженного на протяжении всей физиологически протекающей беременности системного оксидантного стресса. При физиологически протекающей беременности процессы ПОЛ и ПОБ закономерно интенсифицируются в конце беременности, ближе к сроку родов, а при беременности, осложненной преэклампсией, данные процессы активизируются уже на ранней, доклинической стадии преэклампсии, интенсивно возрастая пропорционально тяжести процесса и достигая максимальных значений при тяжелых формах ПБ [23, 28, 32, 37]. При сопоставлении показателей перекисного окисления липидов и белков при преэклампсии выявлено, что процессы окислительной модификации белков более выражены, чем перекисного окисления липидов. Это приводит

к структурной дезорганизации клеточной мембраны, денатурации белков. Последние инициируют образование перекисных соединений, которые, в силу высокой электрофильности, способны вызывать окислительную модификацию различных биосубстратов, замыкая «порочный круг». При этом деполимеризация белков в клеточной мембране наблюдается раньше и более выражена, чем в сыворотке крови, что позволило сделать предположение о том, что в патогенезе преэклампсии имеет место свободнорадикальная аутоагрессия [8, 18, 35, 36, 38].

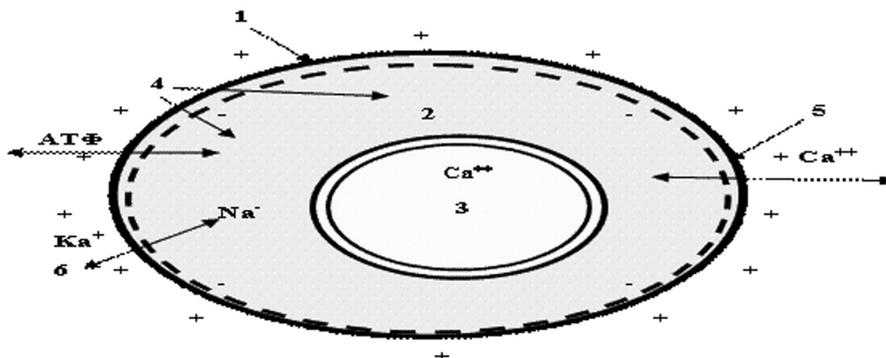
Пытаясь объяснить патоморфоз преэклампсии, мы изучили не только количественный состав изменённых процессами перекисления белка, но и его качественную трансформацию, в частности модифицированную форму альбумина (рис. 5).



Рис. 5. Количество модифицированного альбумина у небеременных женщин, при физиологически протекающей беременности и при преэклампсии.

Идея изменчивости белков при различных заболеваниях разрабатывается в течение многих лет. Известен тот факт, что даже при субклинических проявлениях патологического процесса в организме возникают качественные изменения альбумина. При различных патологических состояниях в крови образуются близкие к денатурированным модифицированные формы альбумина как результат его необратимых или не полностью обратимых конформационных превращений. Таким образом, в крови при патологии одновременно присутствуют две формы альбумина – нативная и модифицированная. Происходит структурная перестройка этого белка за счёт

его комплексирования с продуктами метаболизма. В здоровом организме продукты модификации удаляются, а в больном их содержание увеличивается [9, 16]. Мы установили, что в крови беременных женщин с преэклампсией циркулирует не только нативный альбумин, но и его денатурированная форма. Нам удалось выявить зависимость между содержанием модифицированных форм альбумина в сыворотке крови и степенью тяжести преэклампсии беременных (рис. 5). Согласно полученным нами результатам, количество модифицированных форм альбумина прогрессивно возрастало с утяжелением преэклампсии, достигая 80,0-90,0% у пациенток с тяжелым её течением.



- Обозначения:
1. Плазматическая мембрана (ПМ)
 2. Цитозоль
 3. Эндоплазматический ретикулум (ЭР)
 4. Градиент (кальциевый канал)
 5. Na-K канал

Рис. 6. Структура транспорта Ca^{2+} в клеточной мембране в норме.

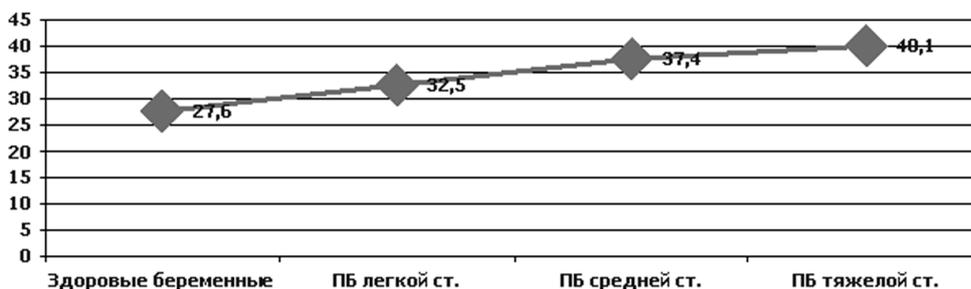


Рис. 7. Пассивный транспорт ионизированного кальция у больных с преэклампсией.

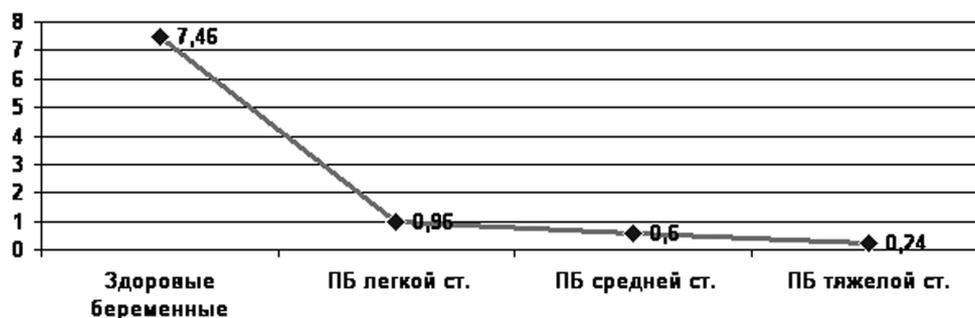


Рис. 8. АТФ-зависимый транспорт кальция у беременных с преэклампсией.

Как видно из рисунков 6, 7, 8, при нарушении барьерной функции мембран изменяется функция каналов для ионов, в первую очередь, для кальция (Ca^{2+}). Кальций в организме находится в двух состояниях: связанный (неионизированный) – состоит из цитратного комплекса кальция, связанного с белками, и свободный (ионизированный). Соотношение этих видов при физиологическом состоянии примерно равное (по 50,0%). При уменьшении содержания белков при преэклампсии в плазме крови повышается количество ионизированного кальция, который непосредственно участвует в регуляции нервно-мышечной раздражимости. Установлено, что у беременных с преэклампсией наблюдается повышение пассивного транспорта кальция в клетку через плазматическую мембрану. Кроме того, выявлено резкое снижение активного транспорта кальция (выведение его из клетки в межклеточное пространство). Повышение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция угнетает Са-

АТФ-азу (фермент, обеспечивающий при наличии энергии активный транспорт кальция). Массивный переход Ca^{2+} в клетку приводит, с одной стороны, к энергетическому голоду и возможной её гибели, с другой – к активации миофибрилл и повышению мышечной активности, что ведет, в свою очередь, к системному ангиоспазму, усугублению состояния сосудистого эндотелия, способствуя нарастанию клинических проявлений преэклампсии [13, 17].

Исследования процессов перекисного окисления белка у здоровых беременных и беременных с преэклампсией различной степени тяжести в разных средах показали, что данные процессы протекают равноценно как в сыворотке венозной крови, так и в пуповинной крови и амниотической жидкости. Как представлено на рисунке 9, уровень метаболитов перекисления увеличивается вместе со степенью тяжести преэклампсии беременных и достигает максимальных цифр при преэклампсии тяжелой степени.

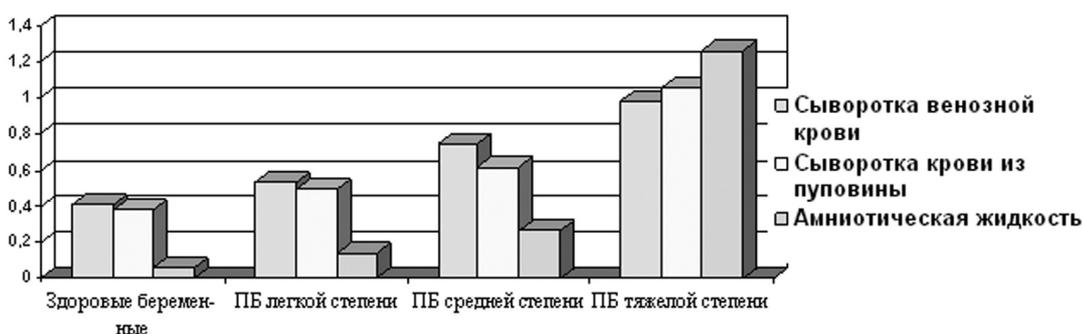


Рис. 9. Показатели окислительной модификации белков при физиологической беременности и у женщин с различной степенью преэклампсии в сыворотке венозной крови, пуповинной крови, амниотической жидкости.

Нами были исследованы не только качественные, но и количественные изменения белка в исследуемых физиологических средах (сыворотка венозной крови,

сыворотка крови из пуповинной вены, амниотическая жидкость).

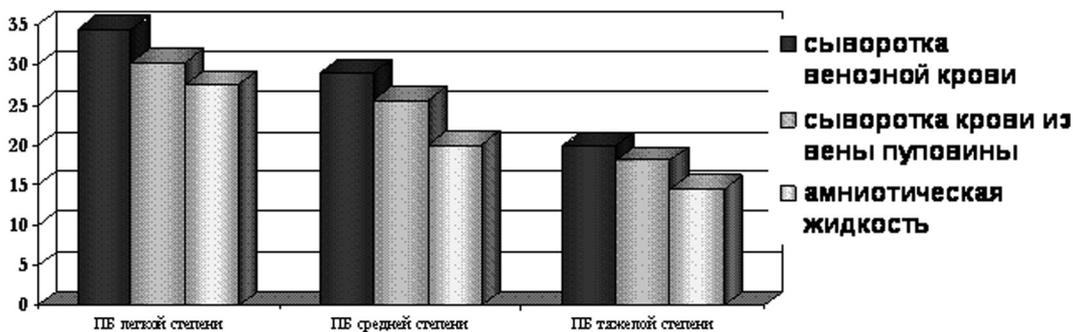


Рис. 10. Уровень альбумина в сыворотке венозной крови, сыворотке крови из вены пуповины и амниотической жидкости при физиологическом течении беременности и при преэклампсии.

Как видно из рисунка 10, при исследовании количественного содержания альбумина было выявлено, что при ПБ с различными степенями тяжести уровень альбумина достоверно снижается не только в венозной крови, но и в пуповинной крови, амниотической жидкости, причем снижение этих показателей прямо

пропорционально степени тяжести ПБ. В ходе наших исследований не только обнаружены модифицированные формы альбумина в сыворотке венозной, пуповинной крови и амниотической жидкости, но и выявлен уровень его содержания при различных степенях тяжести преэклампсии беременных (рис. 11).

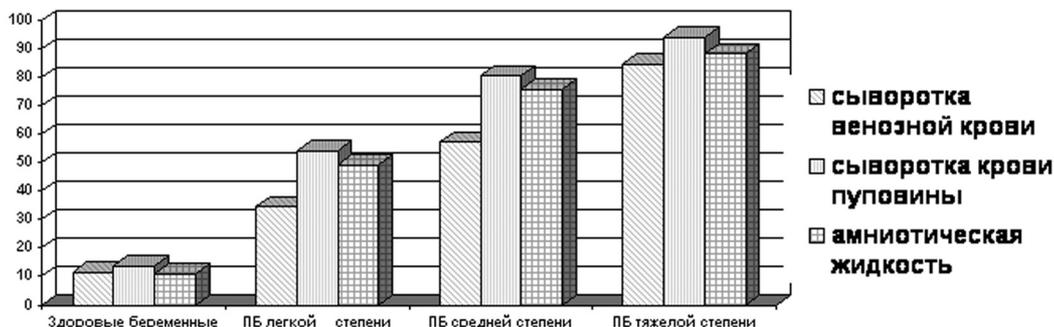


Рис. 11. Содержание модифицированных форм альбумина в сыворотке венозной, пуповинной крови, амниотической жидкости у беременных с преэклампсией (%).

Как видно из рисунка 11, наиболее высокий уровень модифицированного альбумина определяется в сыворотке пуповинной крови. По-видимому,

пуповинная кровь наиболее точно характеризует внутриутробное состояние плода и его адаптационные возможности.

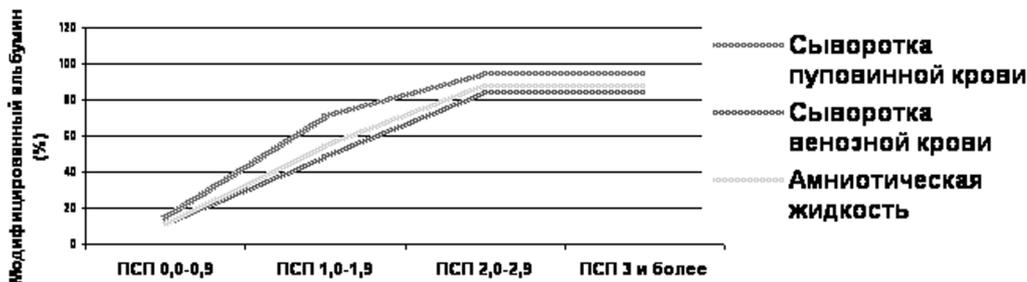


Рис. 12. Зависимость внутриутробного состояния плода от количества МА в сыворотке венозной и пуповинной крови, а также в амниотической жидкости.

Нами была выявлена зависимость внутриутробного состояния плода (по данным кардиотокографии) от степени тяжести преэклампсии и уровня модифицированного альбумина в сыворотке венозной крови (графически представлена на рисунке 12). Полученные результаты позволяют судить не только о степени тяжести преэклампсии, но и о степени тяжести гипоксии плода.

Сурфактант – вещество липидно-белково-углеводной природы, располагающееся в виде пленки на границе раздела фаз воздух-жидкость в альвеолах и регулирующее поверхностное натяжение при изменении их объема; основная физиологическая роль сурфактанта заключается в поддержании альвеолярной структуры легких, а именно позволяет новорожденному адекватно совершать акт дыхания. Основными компонентами сурфактанта легких, несомненно, являются липиды – сурфактантассоциированные липиды (САЛ), которые обнаруживаются во всех исследуемых средах

[3, 30]. Наиболее значимыми в развитии и функционировании САЛ несомненно являются лизолецитин (ЛЛ), сфингомиелин (СФ) и фосфотидилхолин (ФХ), являющийся активной фракцией фосфолипидов (ФЛ). Показатели сфингомиелина также представляют практический интерес. Определение соотношения фосфотидилхолина (лецитина) и сфингомиелина имеет диагностическое значение. Соотношение этих фракций, равное двум и более, характеризует легкие плода как зрелые, способные к осуществлению первого вдоха. Соотношение ФХ/СФ меньше 2 в амниотической жидкости и аспиратах характеризует легкое плода как незрелое. В этом случае возможно развитие синдрома дыхательных расстройств (СДР) [12, 20].

Нами впервые было определено количество САЛ в амниотической жидкости, пуповинной и венозной сыворотке при физиологически протекающей беременности и при беременности, отягощенной гестозом с 32 до 41 недель.

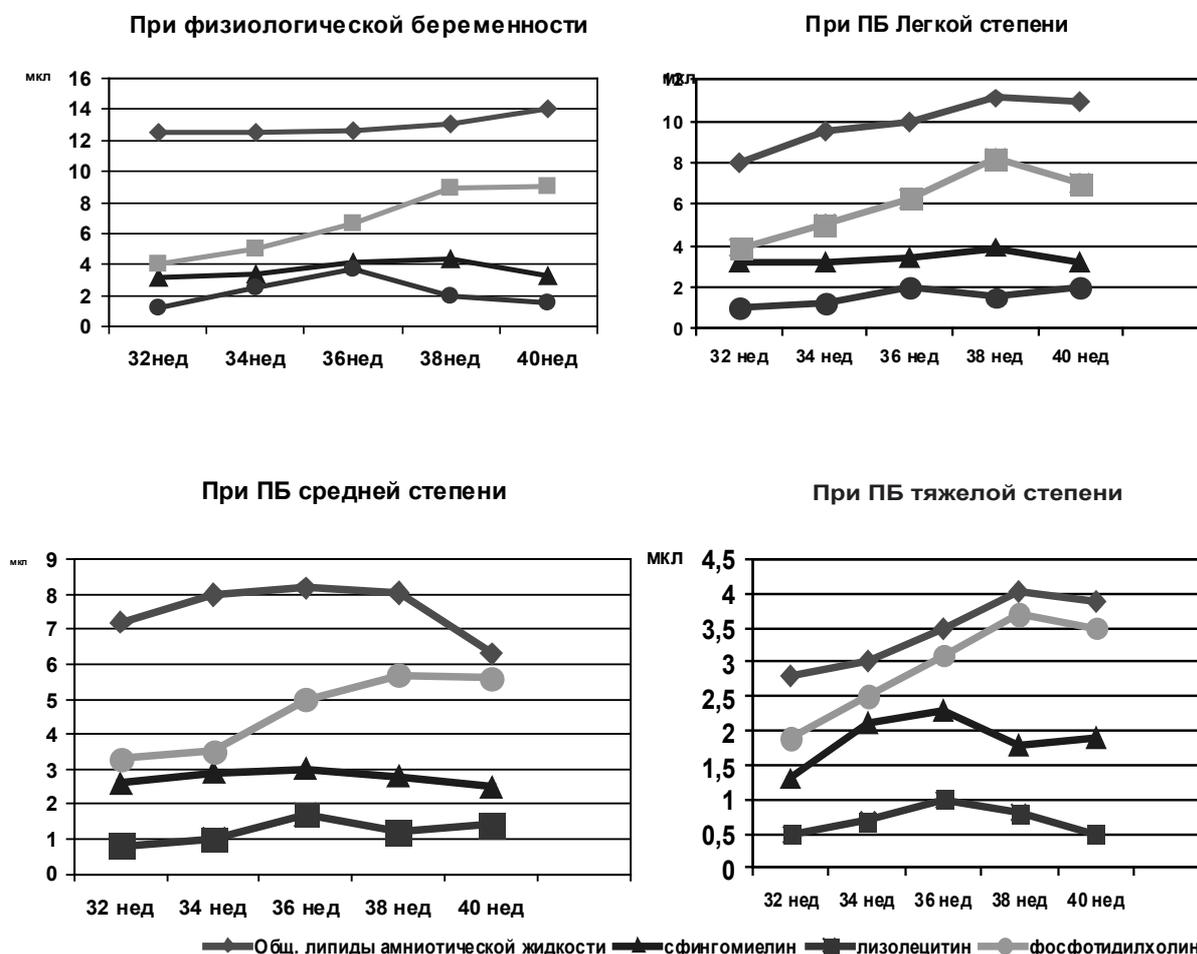


Рис. 13. Уровень общих липидов, сфингомиелина, лизолецитина, фосфотидилхолина в амниотической жидкости при физиологической беременности и при преэклампсии в сроках гестации 32-40 недель.

На рисунке 13 представлены уровни содержания ФХ, СМ и ЛЛ в амниотической жидкости при физиологически протекающей беременности и при беременности с преэклампсией при сроках гестации 32-41 неделя.

Как видно из рисунка 13, при физиологической беременности наблюдается две волны формирования сурфактанта. Первая соответствует сроку гестации 32-34 недель. При родоразрешении беременных в этом сроке респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных встречается крайне редко. Другая волна созревания САЛ завершается к 36-38 неделям гестации и сурфактант легких считается зрелым, количество основных САЛ неизменно до срока родов.

При ПБ легкой степени с 32 недель активизируется выработка САЛ, и этим объясняется удовлетворительное состояние новорожденных.

Нами выявлено, что при преэклампсии происходит обратное физиологическому процессу созревание сурфактанта, количество ФХ и СФ незначительно увеличивается, тогда как количество ЛЛ (продукта распада ФХ) остается неизменным. Причем, чем более выражена степень тяжести преэклампсии, тем интенсивность образования ФХ и ЛЛ снижается. Это объясняет развитие РДС у детей, рожденных от матерей с ПБ тяжелой степени даже при доношенной беременности. Также отмечается, что чем дольше беременность сопровождается преэклампсией, тем больше образуется продуктов перекисления липидов и снижается количество общих липидов как в организме беременной, так и в амниотической жидкости. Изменение количества САЛ в амниотической жидкости при ПБ среднетяжелых степеней подтверждает удлинение периода адаптации в раннем неонатальном периоде, а также развитие СДР новорожденных.

При беременности, осложнённой преэклампсией, характерно отсутствие или неполное вторжение трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии [19]. На фоне нарушения

кровотока развивается гипоксия, являющаяся причиной развития деструктивных изменений в маточно-плацентарном комплексе [11, 25]. В связи с этим мы более детально изучили морфологические особенности плаценты у рожениц с преэклампсией.

В частности, нами было выявлено, что наиболее существенные и большей частью необратимые изменения в ультраструктурной организации элементов, входящих в состав плацентарных ворсин, приводящие к их гибели и снижению плацентарных функций, происходят при преэклампсии тяжелой степени.

В строении плацентарных ворсин при этой степени преэклампсии отмечаются интенсивные процессы новообразования соединительной ткани.

В клетках синцитиотрофобласта и цитотрофобласта отмечаются резко выраженные признаки дистрофических и деструктивных изменений ультраструктуры. На поверхности синцитиотрофобластов отмечается повсеместная десквамация микроворсинок с их фрагментацией. По поверхности измененных трофобластических клеток отмечаются наложения сгустков крови. Часть сосудов в ворсинах выглядит запустевшей, часть – полнокровной [10, 11].

Выраженные изменения происходят в эндотелиальных клетках сосудов. В частности, в большинстве из них на фоне частичного или полного отслоения от собственной базальной мембраны отмечается появление фибриллярных структур. Во многих сосудах ворсин отмечается гибель эндотелиоцитов с развитием процессов восстановительного характера, которые, в частности, выражаются в появлении клеток кубической формы, стремящихся заполнить дефекты в эндотелиальной выстилке [25].

С помощью иммуногистохимического исследования экспрессии маркера CD34 нами были определены морфометрические показатели микрососудистой плотности ворсин хориона в ткани плаценты у пациенток с разной степенью тяжести преэклампсии. Отмечено уменьшение микрососудистой плотности хориальных ворсин в ткани плаценты при нарастании степени тяжести преэклампсии (рис. 14, 15).

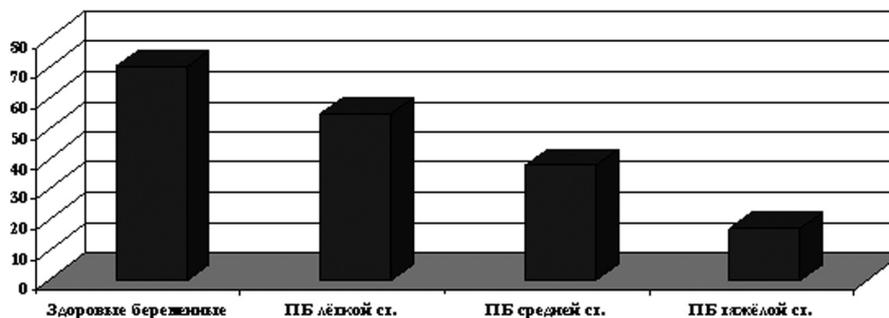
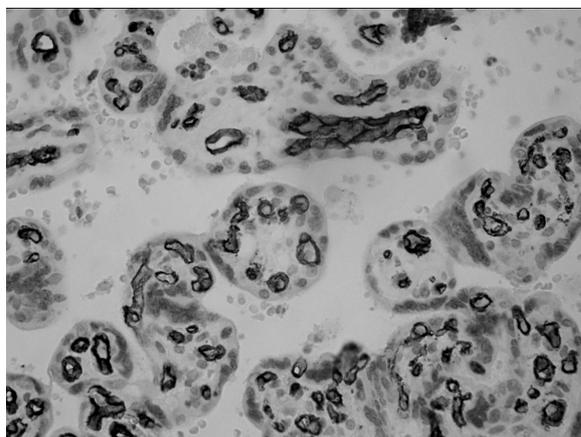
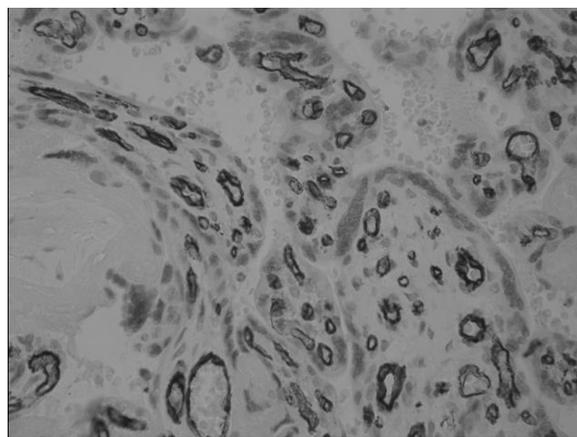


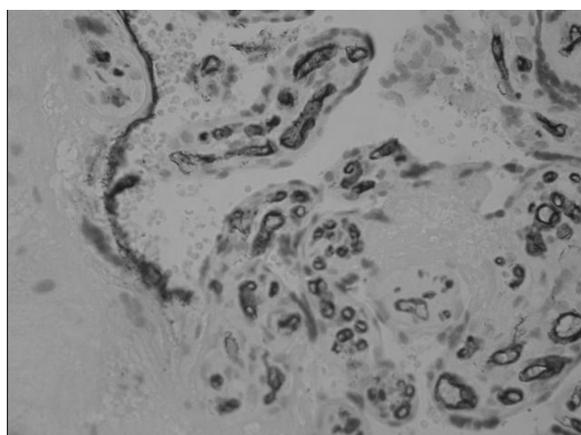
Рис. 14. Оценка экспрессии CD34 в микрососудах плаценты у рожениц с преэклампсией (%).



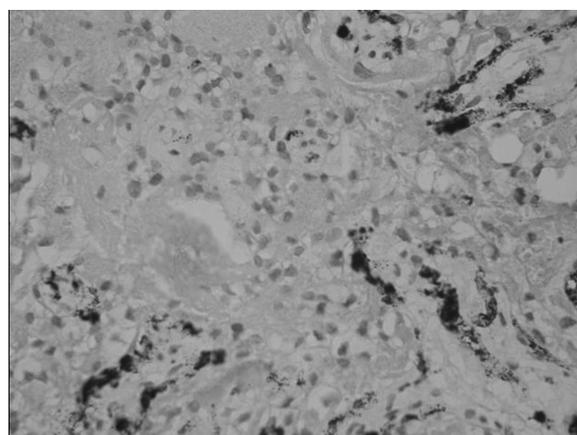
Компенсаторно-приспособительные процессы в плаценте. Группа рожениц с физиологическим течением беременности.



Компенсированная хроническая плацентарная недостаточность. Группа рожениц с легкой степенью преэклампсии.



Субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность. Группа рожениц со средней степенью преэклампсии.



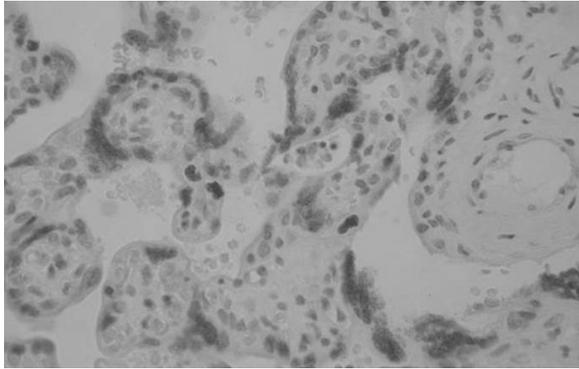
Декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность. Группа рожениц со средней степенью преэклампсии.

Рис. 15. Экспрессия CD34 в микрососудах плаценты у рожениц с физиологическим течением беременности и при преэклампсии. ИГХ. Ув.х400.

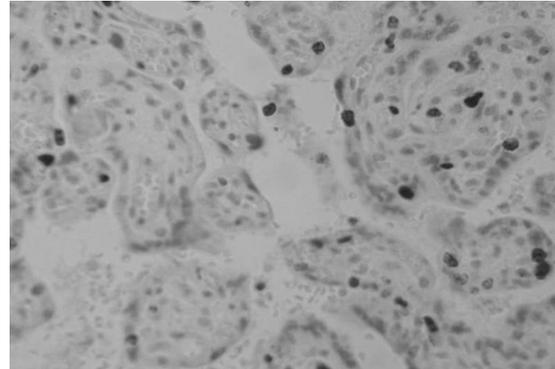
Одним из механизмов плацентарной защиты от повреждающих факторов, ставшим доступным в последнее время для изучения в практическом акушерстве, является запрограммированная гибель клеток (апоптоз – с греч. «опадание листьев») [29, 31, 34].

Нами изучена экспрессия индуктора апоптоза p53 в ткани плаценты у рожениц с физиологическим течением беременности и при преэклампсии.

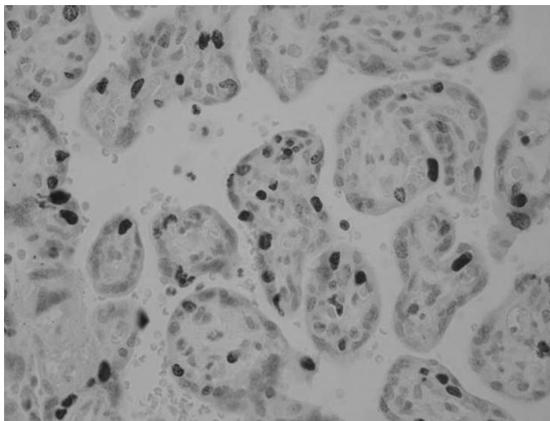
p53 – антионкоген (супрессорный опухолевый ген), принимающий участие в развитии и прогрессировании разных типов опухолей, останавливая их путём задержки митоза, и способствующий апоптозу путём активации проапоптотических генов. Уровень продукции p53 может влиять на выживание клеток с повреждением ДНК. Этот ген либо направляет клетку на путь апоптоза, либо вызывает задержку пролиферации [39].



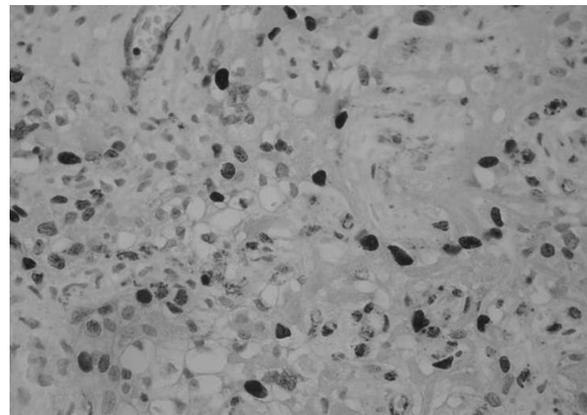
Группа родильниц с физиологическим течением беременности.



Группа родильниц с преэклампсией легкой степени.



Группа родильниц с преэклампсией средней степени.

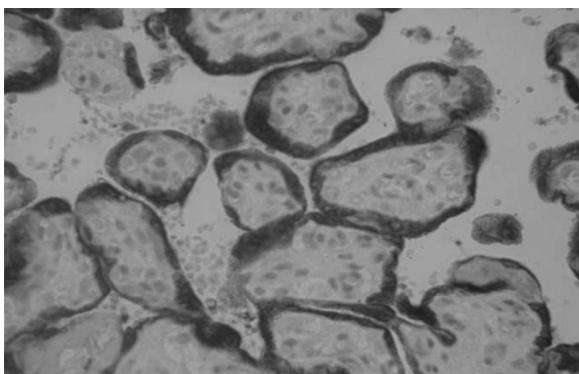


Группа родильниц с преэклампсией тяжелой степени.

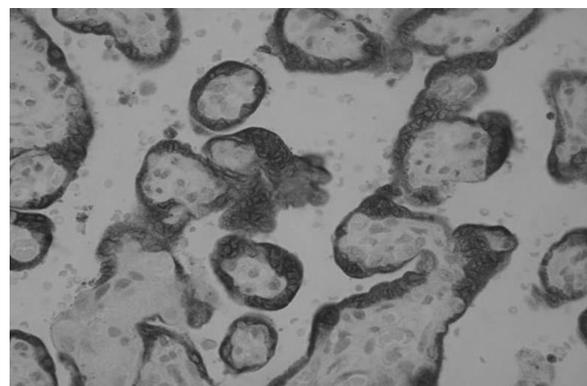
Рис. 16. Экспрессия индуктора апоптоза p53 в ткани плаценты у родильниц с физиологическим течением беременности и при преэклампсии. ИГХ. Ув. 400.

Как видно из рисунка 16, при преэклампсии отмечается повышение экспрессии p-53 по мере прогрессирования степени тяжести преэклампсии,

что свидетельствует в пользу активации апоптоза и недостаточности компенсаторных реакций в плаценте.

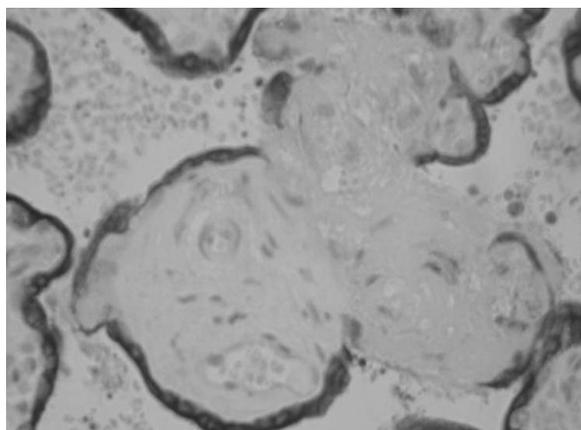


Группа родильниц с физиологическим течением беременности.

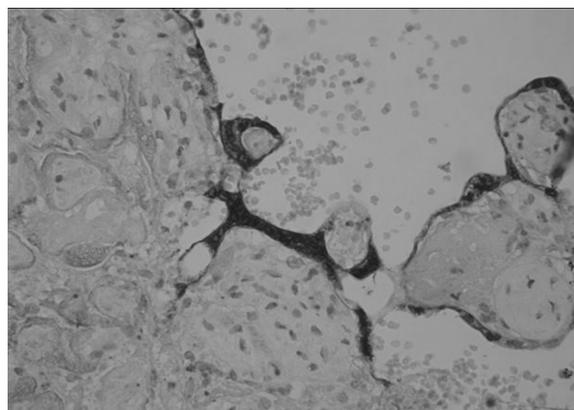


Группа родильниц с преэклампсией легкой степени

Рис. 17. Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 в ткани плаценты у родильниц с физиологическим течением беременности и при преэклампсии. ИГХ. Ув. 400.



Группа родильниц с преэклампсией средней степени.



Группа родильниц с преэклампсией тяжёлой степени.

Рис. 17. Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 в ткани плаценты у родильниц с физиологическим течением беременности и при преэклампсии. ИГХ. Ув. 400.

Как представлено на рисунке 17, анализ иммуногистохимических микропрепаратов с экспрессией антиапоптотического митохондриального протеина Bcl-2 также показал, что с нарастанием степени тяжести преэклампсии процессы апоптоза резко усиливаются, достигая максимальных показателей при тяжёлом течении преэклампсии. Ген Bcl-2 содержится на наружной митохондриальной мембране и относится к эндогенным факторам защиты клеток от запрограммированной клеточной гибели. Гены семейства Bcl-2 находятся под контролем гена p53 [33, 39]. Анализ позитивных Bcl-2-клеток показал динамическое снижение их экспрессии по мере прогрессирования преэклампсии, что доказывает обратно пропорциональную взаимосвязь уровней Bcl-2 и p53.

В настоящее время диагностика и лечение преэклампсии проводится на основании приказа МОЗ Украины от 31.12.2004 г. №676 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи».

Согласно приказу, единственным радикальным методом лечения преэклампсии/эклампсии является родоразрешение. Считается, что пролонгировать беременность в интересах плода возможно лишь в случае, если гипертензия медикаментозно контролируется и нет тревожных признаков поражения центральной нервной системы, печени, почек. Оптимальным способом родоразрешения после 35 недель при наличии готовности родовых путей являются роды через естественные родовые пути.

Медикаментозную терапию преэклампсии лёгкой степени, согласно рассматриваемому клиническому протоколу, не назначают, а наблюдение за беременными проводят в условиях дневного стационара. Не ограничивают употребление жидкости

и кухонной соли. В случае стабильного состояния женщины в пределах критериев лёгкой преэклампсии – тактика ведения беременности выжидательная, родоразрешение проводится через естественные родовые пути.

Показания к госпитализации при преэклампсии лёгкой степени: срок гестации более 37 недель; появление хотя бы одного признака преэклампсии средней степени тяжести; нарушение состояния плода.

Алгоритм ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести предусматривает охранительный режим (полупостельный, ограничение физической и психической нагрузки), рациональное питание (употребление продуктов с повышенным содержанием белков и не вызывающих жажду, без ограничения соли и воды). Медикаментозное лечение включает комплекс витаминов и микроэлементов для беременной, назначение гипотензивных препаратов при диастолическом артериальном давлении (АД) ≥ 100 мм рт. ст. (метилдофа; при необходимости – нифедипин), для профилактики респираторного дистресс-синдрома при сроке беременности до 34 недель – кортикостероиды (дексаметазон 24 мг по схеме).

Согласно приказу, медикаментозную антигипертензивную терапию не следует начинать, если АД меньше 150/100 мм рт. ст. Это объясняется тем, что постоянная антигипертензивная терапия способна уменьшить частоту прогрессирования гипертензии (развития тяжёлой гипертензии), но не может предотвратить самой преэклампсии. Постоянная антигипертензивная терапия не улучшает последствия беременности для плода и, даже, приводит к увеличению частоты рождения детей с низкой массой тела и с малой массой для гестационного возраста. В целом, снижение АД

посредством медикаментозной терапии может улучшать последствия беременности для матери, но не для плода [22].

Учитывая вышеизложенные механизмы развития преэклампсии, выраженность при преэклампсии тяжёлой степени негативных процессов и последствий как для матери, так и для плода, нами разработан и внедрён метод комплексного лечения беременных с лёгкой и средней степенью тяжести преэклампсии с целью профилактики тяжёлых форм: - стандартное лечение преэклампсии (приказ МОЗ Украины от 31.12.2004 года № 676) [22];

- 3 сеанса плазмафереза, интервалы между процедурами 1-2 дня. За один сеанс удалять 15-20% объёма циркулирующей плазмы. Стабилизация крови и профилактика тромбообразования – гепарин 150 ЕД/кг массы тела на 1 манипуляцию (плазмаферез обладает детоксикационным, антиоксидантным, рео- и иммунокорректирующим эффектами, способствует повышению чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам) [4].

- адекватное плазмозамещение в соотношении 1:1,5 кристаллоидными (0,9% NaCl) и коллоидными растворами (6% или 10% рефортан). Объём введённой плазмозамещающей жидкости – на 20-40% больше объёма плазмозамещения [4].

- водоразвояемая форма биофлавоноида кверцетина (корвитин) – в первые сутки: внутривенно капельно по 0,5 г препарата, растворённого в 150 мл 0,9% NaCl, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Затем в течение 4 суток – 0,25 г в 150 мл 0,9% раствора NaCl 2 раза в сутки. Инфузию проводить в течение 30-40 минут (обладает антиоксидантным, репаративным, капилляро-стабилизирующим эффектами, предотвращает увеличение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активацию агрегации, тормозит процессы тромбогенеза).

Внедрение предложенного комплексного метода терапии беременных с преэклампсией предупредило развитие тяжёлых форм ПБ, способствовало регрессу или стабилизации патологического процесса, купированию ряда клинических проявлений ПБ, улучшению лабораторных показателей, снижению уровней ЦИК, уменьшению количества родоразрешений путём операции кесарева сечения и процента преждевременных родов.

Таким образом, комплекс проведенных исследований позволил нам на клинико-лабораторном, ультраструктурном и молекулярном уровнях обозначить патогенетические механизмы развития ПБ, доказать нецелесообразность проведения лечебных мероприятий при тяжёлой степени ПБ с целью пролонгирования беременности, а также разработать метод патогенетического лечения с целью профилактики тяжёлых форм данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая // М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Білоусов О. Г. Прогнозування, рання діагностика та профілактика тяжких форм преєклампсії : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Білоусов О. Г. ; Донецький нац. мед. університет ім. М. Горького. – Донецьк, 2006. – 18 с.
3. Биркун А. А. Сурфактант легких : Монография / А. А. Биркун, Е. Н. Нестерова, Г. В. Кобохев. – К., 1981. – 120 с.
4. Ветров В. В. Эфферентная терапия при гестозе у беременных и родильниц / В. В. Ветров, Т. А. Дудниченко, А. Г. Ходарева // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 2, Ч. 1. – С. 35–40.
5. Гестозы : руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 312 с.
6. Грищенко В. И. Нові аспекти превентивного лікування пізніх гестозів / В. И. Грищенко, О. П. Липко, Т. В. Рубинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 65–68.
7. Грищенко В. И. Этиопатогенез позднего гестоза / В. И. Грищенко, Н. А. Щербина, О. П. Липко // Межд. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 59–62.
8. Двудліт М. П. Показники перекисного окислення ліпідів, білків та антиоксидантної активності у вагітних з артеріальною гіпертензією / М. П. Двудліт, В. К. Тищенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 72–74.
9. Иванов И. И. Процессы перекисного окисления белков и образования модифицированных форм альбумина при ОПГ-гестозах / И. И. Иванов, М. В. Черипко // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. – Луганськ, 2004. – Вип. 10 (63). – С. 177–185.
10. Иванов И. И. Морфологические особенности плаценты при различных степенях тяжести преэклампсии беременных / И. И. Иванов, А. К. Загорюлько, Е. Н. Прочан // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода: сб. науч. трудов и материалов Международного науч. симп. и науч.-практ. конф., 24-25 ноября 2010 г., Минск, Беларусь / РНПЦ «Мать и дитя» г. Минск. – Минск: Медисонт, 2010. – 352 с.
11. Иванов И. И. Ультраструктурные изменения плаценты при преэклампсии беременных / И. И. Иванов, А. К. Загорюлько, Е. Н. Прочан // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2010. – Т. 10, вип. 4 (32). – С. 74–78.
12. Иванов И. И. Исследование амниотической жидкости с целью диагностики РДС плода

- / И. И. Иванов, А. А. Стефанович // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : сб. трудов / Крым. гос. мед. университет им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2005. – Т. 141, Ч. II. – С. 56–59.
13. Иванов И. И. Гомеостаз кальция при физиологически протекающей беременности / И. И. Иванов // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : сб. трудов / Крым. гос. мед. университет им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 1998. – Т. 132, Ч. 1 – С. 201–205.
14. Иванов И. И. Современный подход к профилактике тяжёлых форм преэклампсии беременных / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 3–10.
15. Иванов И. И. Значение определения уровня циркулирующих иммунных комплексов в оценке эффективности лечения преэклампсии беременных / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, №4 (52). – С. 62–67.
16. Иванов И. И. Содержание модифицированных форм альбумина при преэклампсиях беременных / И. И. Иванов, М. В. Черипко // Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (20). – С. 26–27.
17. Иванов И. И. Значение окислительной модификации белка в нарушении трансмембранного обмена кальция при преэклампсии беременных / И. И. Иванов // Таврический медико-биологический вестник. – 2000. – Т. 3, № 1-2. – С. 42–46.
18. Иванов И. И. Состояние перекисного окисления липидов и белков при преэклампсии беременных / И. И. Иванов // Вісник проблем біології і медицини. – 2000. – № 1. – С. 23–27.
19. Инвазия трофобласта и её роль в патогенезе гестоза / И. М. Поздняков, Н. В. Юкляева, Л. Ф. Гуляева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 3–6.
20. Комисарова Л. М. Диагностическое значение определения биохимического состава амниотической жидкости при родоразрешении плодами малой массы / Л. М. Комисарова, В. А. Бурлев, А. А. Галстян // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – № 5. – С. 47–50.
21. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / И. С. Сидорова, О. И. Гурина, А. П. Милованов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13–17.
22. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
23. Прокопенко В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В. М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, Вып. 4. – С. 31–36.
24. Салов И. А. Закономерности развития обменных нарушений при гестозе / И. А. Салов, Н. П. Чеснокова, Т. Н. Глухова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 6. – С. 4–6.
25. Сидорова И. С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И. С. Сидорова, И. Л. Галинова // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.
26. Тянько О. П. Вплив регуляторів клітинного метаболізму на тонус судин при преєклампсії у вагітних групи ризику / О. П. Тянько, Л. А. Вигівська, Є. В. Благовещенський // Здоровье женщины. – 2007. – № 1 (29). – С. 89–91.
27. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей / Р. И. Шалина, О. Ш. Шаряпова, Ю. В. Выхристюк [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 43–48.
28. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy / E. Llurba, E. Gratacos, P. Martin-Gallan [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 557–570.
29. Allaire A. D. Placental apoptosis in preeclampsia / A. D. Allaire, K. A. Ballenger, S. R. Wells // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 271–276.
30. Amniotic fluid and maternal serum leptin levels in pregnant women who subsequently develop preeclampsia / T. F. Chan, J. H. Su, Y. F. Chung [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 108, № 1. – P. 50–53.
31. Bakradze A. Possible role of placental apoptosis in etiopathogenesis of preeclampsia / A. Bakradze, N. Merabishvili // Annals of biomedical research and education. – 2003. – № 3. – P. 1–7.
32. Braekke K. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia / K. Braekke, N. K. Harsem, A. C. Staff // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 560–564.
33. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins / A. Burlacu // J. Cell. Mol. Med. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 249–257.
34. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia / D. N. Leung, S. C. Smith, K. F. To [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184. – P. 181–190.
35. Lipid peroxidation and active calcium transport in inside-out vesicles of red blood cells from preeclamptic women / A. Teppa-Garran, T. Proverbio, R. Marin [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2004. – Vol. 36, № 5. – P. 806–813.
36. Oxidant-antioxidant system changes relative to placental-umbilical pathology in patients with preeclampsia

/ E. Bulgan Kilicdag, G. Ay, A. Celik [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 147-157.

37. Oxidative stress, diet, and the etiology of preeclampsia / T. O. Scholl, M. Leskiw, X. Chen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81, № 6. – P. 1390–1396.

38. Raijmakers M. T. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials / M.

T. Raijmakers, R. Dechend, L. Poston // Hypertension. – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 374–380.

39. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression / R. Levy, S. D. Smith, K. Yusuf [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, № 5. – P. 1056–1061.