

УДК [618.2-06:616.8-009.861]-078.33:612.017"312"(045)

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА
КАК СОВОКУПНОСТИ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ,
ОСЛОЖНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н.

*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, e-mail:gluchova05@mail.ru*

В обзоре представлены данные последних лет о роли нарушений иммунологической реактивности организма беременной в механизмах индукции и прогрессирования гестоза. Подробно освещен вопрос о роли наследственного фактора, факторах риска развития гестоза, значении нарушения инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценности плацентации в патогенезе гестоза. Представлены современные представления о механизмах срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза. Установлено, что развитию сенсibilизации материнского организма при гестозе способствует генетически детерминированная недостаточность продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов. В работе показано, что ведущими патогенетическими факторами развития гипертензивного синдрома при гестозе являются формирование эндотелиальной дисфункции, активация ренин-ангиотензиновой системы и гиперпродукция минералокортикоидов. Закономерными особенностями развития различных вариантов гестоза являются выраженные нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и реологии крови, формирующиеся на фоне метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: гестоз, иммунологическая реактивность, цитокиновый профиль крови, эндотелиальная дисфункция, ренин-ангиотензиновая система.

**MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS
OF PREECLAMPSIA AS A SET OF SAMPLE PATHOLOGICAL PROCESS
AND PATHOLOGICAL CONDITIONS, COMPLICATED PREGNANCY**

Gluchova T.N., Chesnokova N.P., Rogozhina I.E., Sergeeva O.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail:gluchova05@mail.ru

The review presents recent data on the role of disturbances in immunological reactivity of pregnant mechanisms of induction and progression of preeclampsia. Discussed in detail the role of hereditary factors, risk factors for preeclampsia, meaning violation of trophoblast invasion into the uterine wall and inferiority in the pathogenesis of preeclampsia placentation. The article presents the current understanding of possible mechanisms of breakdown of immunological tolerance with respect to the mother of fetal antigens as the leading factor immunological origin of preeclampsia. It was found that the development of sensitization of the mother's body in gestosis genetically determined deficiency contributes to the production of hormones and the placenta immunosuppressive cytokines. It is shown that the leading pathogenetic factors of hypertensive syndrome in gestosis are the formation of endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin system and mineralocorticoid overproduction. Regularities features of different options of preeclampsia are expressed disorders of the central hemodynamics and regional blood flow, microcirculation and blood rheology, formed on the background of metabolic disorders peculiar systemic inflammatory response syndrome

Keywords: preeclampsia, immunological reactivity, cytokine profile of blood, endothelial dysfunction, the renin-angiotensin system.

Проблема гестоза – одна из актуальных в современном акушерстве, поскольку эта форма патологии относится к наиболее распространенным и тяжелым осложнениям беременности. Как известно, гестоз обусловлен несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности плода и соответственно характеризуется возникновением синдрома полиорганной функциональной недостаточности, развивающейся при беременности или обостряющейся в связи с беременностью [1].

Гестоз является одной из основных причин материнской смертности и во мно-

гом определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Частота гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 12 до 22%, а в специализированных стационарах III уровня его частота достигает 28-30% [1,15,25]. Высокая частота развития патологии обусловлена неудовлетворительным состоянием здоровья беременных, а также воздействием стрессорных раздражителей, обеспечивающих не только развитие компенсаторно-приспособительных реакций, но и усиливающих механизмы дезадаптации в процессе развития беременности [1,9,15,55].

В настоящее время в литературе имеются указания на следующие этиопатогенетические факторы развития гестоза:

- возникновение аутосенсibilизации матери в ответ на трансплацентарное проникновение антигенов плода [1,23,44,49];

- недостаточность плацентации и соответственно нарушение продукции плацентой гормонов и цитокинов с полифункциональными свойствами, в частности, определяющих реактивность сосудов маточно-плацентарного комплекса к вазоконстрикторным и дилатирующим нервным и гуморальным воздействиям [27,51];

- развитие эндотоксикоза, являющегося иницирующим или вторичным фактором развития патологии. Не исключена возможность сочетанного действия указанных факторов.

Несмотря на разнообразие экзогенных и эндогенных факторов риска развития гестоза, до настоящего времени отсутствуют систематизированные представления о механизмах индукции отека, протеинурического, гипертензивного синдромов, преэклампсии и эклампсии, в связи с этим не определены закономерности последовательной трансформации этих форм патологии. В последние годы отмечается тенденция к преобладанию моносимптомных гестозов и форм со стертой клинической симптоматикой, что приводит к недооценке тяжести течения патологии, недостаточному объему лечебных мероприятий и развитию осложнений [1,52,66].

Отечественной медициной достигнуты определенные успехи в разработке методов комплексной терапии гестоза. Так, современные принципы терапии гестоза предполагают создание лечебно-охранительного режима для беременной, гипотензивную терапию с использованием сульфата магния, периферических вазодилататоров, симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов, а также инфузионную терапию с целью коррекции гиповолемии, нормализации реологических и коагуляционных свойств крови, коллоидно-осмотического и онкотического давления крови. К обязательным лечебным мероприятиям относят коррекцию водно-солевого обмена и маточно-плацентарного кровообращения, быстрое и бережное родоразрешение [1,9,15,55,66].

Существующая в настоящее время комплексная терапия гестоза носит зачастую симптоматический характер и далеко не

всегда характеризуется высокой эффективностью.

В структуре причин материнской смертности в России, по данным 2014 года, гестоз находится на 3 месте (17%) после смерти от экстрагенитальной патологии (23%) и акушерских кровотечений (18%). Гестоз увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности не только для матери, но и для плода. Данный вид патологии представляет собой основную причину перинатальной заболеваемости и смертности, а также инвалидизации новорожденных.

Актуальность изучения проблем этиологии, патогенеза, разработки эффективных принципов терапии гестоза обусловлена также тяжелыми последствиями патологии не только в период беременности и родов, но и в отдаленный период наблюдения. У большинства женщин, перенесших это осложнение беременности, формируется хроническая патология почек, гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения [16].

Вышеизложенное убедительно свидетельствует о недостаточной информативности современных методов диагностики и прогнозирования исхода заболевания, а также о необходимости дальнейшего совершенствования принципов комплексной патогенетической терапии.

Как известно, ведущим проявлением гестоза, определяющим в значительной мере тяжесть и исход патологии, является гипертензивный синдром. Последнее указывает на необходимость углубления существующих представлений о характере и механизмах нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях.

В то же время целесообразно уточнение представлений об иницирующих механизмах нарушения нейрогенного и базального компонентов сосудистого тонуса при этой форме патологии, а также факторов последующего потенцирования расстройств системной гемодинамики и регионарного кровотока за счет неспецифических метаболических сдвигов. Последнее позволит сформулировать принципы патогенетически обоснованной фармакологической коррекции функциональных и метаболических сдвигов при различных формах гестоза, адаптированной к характеру и тяжести течения патологии.

Роль нарушения инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценной плацентации в индукции развития гестоза

До настоящего времени нет единой концепции патогенеза гестоза. Согласно одной из них, в основе развития гестоза лежит нарушение инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценность плацентации. Развитие указанного феномена, по мнению ряда авторов, обусловлено генетически детерминированными аномалиями структуры интегринов, приводящими к нарушению инвазии цитотрофобласта в децидуальную оболочку матки [27,51,63].

Как известно, термином «интегрины» обозначается обширная группа интегральных мембранных рецепторов, которые опосредуют связь клетки с внеклеточным матриксом, а также связь цитоскелетов клеток, обеспечивая, таким образом, межклеточные взаимодействия. Интегрины являются трансмембранными молекулами, представляющими собой гетеродимеры, состоящие из α - и β -субъединиц, различные сочетания которых формируют более 20 типов интегринов. Клетки человека экспрессируют по крайней мере 3 основных субсемейства интегринов, объединенных по общности их β -субъединиц ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$ -субъединицы).

Интегриновые рецепторы третьего субсемейства (содержат β_3 -субъединицу) кодируются геном GPIIIa, локализованным в длинном плече хромосомы 17. Имеется ряд данных о том, что мутация одного из аллелей этого гена – GPIIIa связана с нарушениями циркуляции в сосудистой системе, а продукт этого гена (IIb/IIIa – рецептор тромбоцитов) является регулятором тромбообразования [27,51].

Установлено, что адгезивные свойства интегринов могут быть существенно изменены при гестозе, который характеризуется нарушением инвазии цитотрофобласта и ограничением ее поверхностной плацентарной площадью (т.е. инвазия не распространяется до материнских кровеносных сосудов), тогда как при нормальной беременности такая инвазия распространяется на всю децидуальную оболочку и прилегающую треть миометрия, пролонгируя беременность и устанавливая кровоток и метаболизм в плаценте [27,51].

В соответствии с данными ряда авторов, ключевым патогенетическим моментом развития преэклампсии является инвазия клеток трофобласта в маточно-плацентар-

ные артерии. Как известно, во время нормальной беременности извитые материнские артерии, которые питают плацентарное ложе, подвергаются выраженной перестройке для улучшения адекватной доставки кислорода к растущей матке. У здоровых женщин при физиологическом течении беременности проникновение цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий матки полностью ликвидирует мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки [27,63]. Поэтому изменение артериального давления в общей системе гемодинамики не влияет на микроциркуляцию в плаценте. У пациенток, у которых в дальнейшем развивается гестоз, возможно, в результате иммунологических и генетических особенностей в ранних стадиях гестации происходит торможение миграции трофобласта в сосуды матки [51]. При этом извитые маточные артерии сохраняют морфологическую структуру небеременных: в них не происходит трансформации мышечного слоя. Указанные морфологические особенности спиральных артерий матки по мере прогрессирования беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его вазоактивных свойств и выделением ряда медиаторов, играющих ключевую роль в нарушениях регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции и развитии структурных изменений тканей плаценты. Последние проявляются в виде ишемии, кровоизлияний, кист, преждевременного «созревания» плаценты.

Следует отметить тесную взаимосвязь вышеуказанной теории патогенеза гестоза как следствия неполноценной инвазии клеток трофобласта в маточно-плацентарные артерии с другой концепцией патогенеза гестоза, связывающей его развитие со срывом иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода.

Современные представления о возможных механизмах срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза

Среди распространенных теорий механизмов развития гестоза ведущей является

точка зрения о гиперреактивности организма матери на антигены плода, попадающие в ее кровоток и индуцирующие развитие аллергических реакций гуморального типа, в частности, иммунокомплексной патологии [1,23,25].

При иммунофлюоресцентном анализе почечных биоптатов у женщин в сроки от 8 дней до 1,5 лет после завершения беременности, сопровождавшейся развитием тяжелой формы гестоза, было обнаружено отложение иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA) в эпителии клубочков почек, в стенке артерий, в мезангиуме, что не характерно для здоровых женщин [25]. Одновременно выявлено отложение C₃ компонента комплемента в клубочках почек. Высокая частота выявления в почечных биоптатах иммуноглобулинов различных классов и иммунных комплексов позволяет высказать точку зрения, согласно которой в основе развития полиорганной недостаточности при этой патологии лежит срыв иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитие системных иммуноаллергических реакций.

Анализируя данные литературы, касающиеся возможных механизмов срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода, необходимо выделить следующие пусковые механизмы, приводящие к аутосенсibilизации матери антигенами плода и развитию гестоза:

1) генетически детерминированная недостаточность продукции иммуносупрессирующих факторов плацентой, сцепленная с различными изоантигенами гистосовместимости (HLA B7, HLA B17, HLA B27 и др.) Замечено, что среди дочерей женщин с преэклампсией число заболеваний гестозом в 8 раз выше, чем в нормальной популяции. Создана генетическая карта, согласно которой имеет место аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания, при этом не отвергается существование «генов преэклампсии» [1];

2) приобретенная форма патологии плаценты инфекционно-воспалительной природы, сопровождающаяся нарушением трофики и васкуляризации плаценты, изменением ее функциональной активности и соответственно недостаточностью продукции цитокинов, обладающих иммуносупрессорным действием (TNF- α , M-КСФ, GM-КСФ, IL-6, IL-8 и др.) [43,63]. Нарушение продукции плацентой цитокинов и гормонов, регу-

лирующих иммунный ответ, может иметь место при локальных воспалительных процессах гениталий инфекционной природы.

Так, данные литературы свидетельствуют о том, что у погибших вследствие гестоза женщин оказался высоким процент сопутствующих гинекологических заболеваний, причем наиболее часто имели место воспалительные заболевания: сальпингоофорит, эндоцервицит, трихомониаз, острая гонорея, распространенный кондиломатоз наружных половых органов и влагалища и др.; воспалительные заболевания гениталий, как правило, сочетались с воспалительной патологией мочевыделительной системы [1,15,55,66].

Повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера и соответственно проникновение антигенов плода в кровоток матери, индукция иммунного ответа может иметь место и при различных формах экстрагенитальной патологии, характеризующихся развитием хронической циркуляторной гипоксии у больных с гипо- и гипертензивным синдромом, с сердечной и легочной недостаточностью, а также при различных эндокринопатиях, патологии почек, сопровождающихся нарушением сосудистого тонуса, васкуляризации и трофики тканей [1,40,42].

При всех вышеперечисленных видах патологии в связи с развитием циркуляторной, дыхательной, тканевой гипоксий возможно нарушение трофики плаценты. При этом не только изменяется продукция цитокинов с иммуносупрессирующими свойствами, но и повышается проницаемость маточно-плацентарного барьера для эмбриональных антигенов, возникает проникновение их в системный кровоток с последующей индукцией иммунного ответа.

Молекулярно-клеточные механизмы этих процессов могут быть представлены в аспекте современных данных об общих закономерностях развития воспаления и формирования иммунных механизмов защиты у плода.

Как известно, в случае развития острых и хронических воспалительных процессов гениталий инфекционной природы (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, бактериальная инфекция) неизменно возникает закономерное усиление продукции в фазу альтерации медиаторов воспаления с выраженным вазоактивным действием. Последние вызывают резкое повышение проницае-

мости сосудов, их расширение, явления тромбоза, эмболии, циркуляторной гипоксии, усугубляющей повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера [13]. К числу подобных медиаторов относятся гистамин, серотонин, кинины, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, тромбоксан, свободные радикалы, факторы хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и др.

Касаясь происхождения потенциальных антигенов, обеспечивающих сенсibilизацию матери при развитии гестоза, следует отметить, что в семенной плазме и на мембране сперматозоидов имеется более 30 антигенов, в частности антигены систем HLA, ABO, резус и т.д. Между тем в оплодотворенной яйцеклетке выделяют по крайней мере 3 группы антигенов: отцовские аллоантигены, эмбриональные антигены, появляющиеся на определенном этапе развития, а также продукты женских половых путей. HLA-антигены появляются на клетках плода между 8 и 9 неделями эмбрионального развития [31,49].

Следует отметить, что в половом тракте женщины развита система местного иммунитета, представленная макрофагами, нейтрофилами, CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитами, а также иммуноглобулинами классов IgG и IgA, содержащими антиспермальные антитела [31,49].

Несмотря на наличие указанных местных механизмов защиты, не происходит полной элиминации сперматозоидов, нарушения имплантации оплодотворенной яйцеклетки и отторжения бластоцисты. Это обусловлено тем, что иммунная система беременной толерантна к антигенам эмбриона и плода в связи с наличием плацентарного барьера, обеспечивающего изоляцию фетального кровотока от иммунокомпетентных клеток матери. Кроме того, трофобласт обладает низкой плотностью антигенов тканевой гистосовместимости (HLA) и соответственно не обеспечивает возможного механизма “двойного распознавания” лимфоцитами антигенов плаценты [14,49]. Большое внимание исследователей в последнее время привлекают 3 так называемых неклассических гена MHC I класса (E, F, G), или класс Ib генов.

HLA-G был впервые описан на ткани внеэмбрионального трофобласта, которая внедряется в материнскую децидуальную ткань во время имплантации эмбриона.

Вневорсинчатые трофобластные клетки мигрируют из ткани ворсин хориона и проникают в артерии базальной и децидуальной оболочек, а также в спиральные артерии матки.

Экспрессия молекул HLA-G в трофобласте, а также их способность взаимодействовать с естественными киллерными клетками и Т-клетками подтверждают гипотезу о большой роли HLA-G в защите плода от материнской иммунной системы. По мнению многих авторов, функция HLA-G состоит в блокировании материнских НК-клеток [31,50].

Характерной особенностью плаценты является синтез более 25 эмбриоспецифических белков. В настоящее время предполагается, что именно фетальные белки играют решающую роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности в системе мать-плод. Среди фетальных белков с иммуносупрессивным действием наиболее важная роль отводится трофобластическому β -гликопротеину (ТБГ) и α -фетопротеину (АФП), которые препятствуют отторжению плода во время беременности [31,46].

Трофобластический β -гликопротеин (ТБГ) – гликопротеин, содержащий 29% углеводов. Его молекулярная масса находится в пределах 80-120 кД. Этот белок синтезируют клетки как трофобластического, так и иного происхождения. Известно, что ТБГ определяется на 18-20 дни после оплодотворения. Затем его уровень в крови матери увеличивается, достигая максимума к 38 неделе беременности, а за две недели до родов значительно снижается [46].

ТБГ в физиологических концентрациях (60 мкг/мл) проявляет выраженные иммуносупрессивные эффекты. Ингибирование активности лимфоцитов матери за счет ТБГ защищает зародыш от иммунологической атаки отторжения [46,49,50].

Иммуносупрессивный эффект обнаружен и у другого эмбриоспецифического белка плаценты – альфа-фетопротеина (АФП). АФП – преобладающий белок эмбриональной крови млекопитающих животных и человека, который синтезируется преимущественно фетальной печенью. Молекула АФП состоит из одной полипептидной цепи длиной 590 аминокислот массой 69 кД, 4% которой приходится на углеводы [46,49,50].

Важное свойство АФП – иммуносупрессорная активность. Представляют большой

интерес данные о подавлении под влиянием АФП экспрессии на мембране макрофагов Ia белка (продукта главного локуса гистосовместимости II класса), в результате чего нарушается начальный акт иммунного узнавания на этапе презентации антигена макрофагом Т-хелперным клеткам. Предполагается роль АФП как физиологического иммунодепрессанта в период внутриутробного развития, а также фактора, способствующего выработке толерантности к собственным антигенам [49].

Принимая во внимание вышеизложенные данные об иммуносупрессивных свойствах альфа-фетопротеина и бета-гликопротеина, можно сделать заключение о том, что проникновение антигенов плода в кровотоки матери с последующим развитием иммуноаллергической патологии, индуцирующей гестоз, может быть следствием срыва иммунологической толерантности лимфоидной ткани матери по отношению к антигенам плода в связи с недостаточным образованием вышеуказанных иммуносупрессирующих белков беременности. Этот феномен может быть в свою очередь обусловлен генетически детерминированным недоразвитием плаценты, сцепленным с изоантигенами гистосовместимости – HLA-B7, HLA-B17, HLA-B27 или приобретенными дефектами строения и функции плаценты.

Генетическую обусловленность развития гестоза подчеркивают многие авторы, причем определенная роль в развитии гестоза отводится как организму матери, так и организму плода, что было подтверждено популяционными исследованиями.

Следует отметить, что иммуномодулирующие свойства плаценты, препятствующие отторжению плода как носителя генетически чужеродной информации, обеспечиваются не только продукцией альфа-фетопротеина и трофобластического β -гликопротеина, но и различными цитокинами.

Как известно, плацента является важнейшим продуцентом гормонов, биологически активных соединений, цитокинов. За последнее 10-летие установлено, что плацента и некоторые репродуктивные ткани способны синтезировать широкий спектр цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины, трансформирующий фактор роста β , колониестимулирующие факторы, интерфероны α и β). Цитокины плаценты обладают чрезвычайно высокой активностью и принимают непосредственное уча-

стие в механизмах, обеспечивающих физиологический уровень сосуществования генетически чужеродных организмов матери и плода при беременности [39,43,49].

Среди указанных цитокинов плаценты наиболее важная роль отводится фактору некроза опухолей α . Фактор некроза опухоли α , или TNF- α , является полипептидом с молекулярной массой 17 тыс. дальтон, основными продуцентами которого выступают мононуклеарные фагоциты и лимфоидные клетки, а у беременных женщин и плацента. При воздействии на иммунокомпетентные клетки TNF- α индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, онкогенов, молекул адгезии; стимулирует продукцию интерлейкинов 1 и 6, колониестимулирующих факторов и ПГЕ2 [39,43]. TNF- α способен также оказывать и супрессивные эффекты на клетки иммунной системы.

Н.П.Чесноковой, С.М.Архангельским, Н.Н.Яхамовой (2008) было проведено исследование уровня TNF- α , IL-1, IL-4 в крови беременных с гестозом, при этом было отмечено, что легкое и среднетяжелое течение гестоза характеризовалось увеличением содержания в крови беременных IL-1, IL-4, TNF- α , обнаруживающим параллелизм с тяжестью клинических проявлений патологии и обеспечивающим активацию иммуногенеза у беременных. В отличие от IL-1, IL-4, TNF- α , уровень которых резко возрастал, содержание IFN- γ в крови беременных при легком и среднетяжелом течении гестоза снижалось, что рассматривалось авторами как адаптивная реакция, направленная на подавление чрезмерной интенсификации иммунных реакций у беременных, связанной с гиперпродукцией ИЛ-1, ИЛ-4, TNF- α [45].

Авторами работы было показано, что при тяжелом течении гестоза уровень IL-1, IL-4, IFN- γ в крови беременных резко снижался, достигая показателей группы контроля; содержание TNF- α в крови беременных при тяжелом течении гестоза оставалось на высоком уровне, что может быть использовано как один из критериев оценки тяжести течения патологии и эффективности комплексной терапии [44,45].

Принимая во внимание приведенные выше данные относительно нарастания уровня TNF- α , IL-1, IL-6 в крови беременных с гестозом, следует сделать заключение о резкой активации моноцитов, тканевых

макрофагов и лимфоцитов плаценты, а также других тканей на фоне антигенной стимуляции и усиления ими продукции цитокинов с иммуномодулирующим эффектом или обеспечивающих развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Касаясь возможной значимости изменений продукции IL -1 клетками плаценты и других тканей в патогенезе гестоза, следует остановиться на анализе некоторых данных литературы. Как известно, IL-1 является важнейшим гуморальным индуктором иммунного ответа. Интерлейкин-1 представляет собой белок с молекулярной массой 17 тыс D, который продуцируется главным образом макрофагальными клетками в стадии их активации [39,43,48]. Касаясь регуляторной роли IL -1 в отношении эндокринной системы, которая претерпевает существенные изменения в период беременности, необходимо отметить, что указанный цитокин избирательно активирует процессы синтеза и секреции ряда белковопептидных и стероидных гормонов, а также рилизинг-факторов, концентрация которых в период беременности оказывает существенное влияние на течение гестационного процесса. Одновременно IL-1 усиливает продукцию основного гормона беременности – хорионического гонадотропина синцитиотрофобластом, а также угнетает продукцию пролактина. Кроме того, IL-1 играет ключевую роль в становлении гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, является важнейшим монокином, без которого невозможны процессы генерации эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, поскольку цитокин контролирует процессы антигензависимой дифференцировки иммунокомпетентных клеток. IL-1 индуцирует продукцию IL-2 активированными Т-лимфоцитами, а также усиливает секрецию В-клеточного фактора роста. Таким образом, IL -1 является мощным иммунорегулирующим фактором.

Как указывалось выше, цитокинами плаценты и лимфоидной ткани являются IL-6 и IL -8, оказывающие иммуномодулирующие эффекты. Данные литературы относительно роли этих цитокинов противоречивы. При изучении уровня IL -6 в пуповинной крови больных с преэклампсией было выявлено значительное его снижение при гестозе, коррелирующее с тяжестью течения заболевания [39]. В то же время выявлено увеличение продукции моноцитами

плода IL -6 в случае развития преэклампсии и HELLP-синдрома [43].

Касаясь значимости изменений продукции IL-6 в патогенезе гестоза, следует обратиться к анализу данных литературы. Как известно, интерлейкин-6 – гликопротеин с молекулярной массой 23,7 тыс. дальтон. Источником его являются Т- и В-лимфоциты, клетки эндотелия, фибробласты, моноциты и макрофаги, а также трофобласт [43,48]. IL -6, продуцируемый трофобластом, является звеном цитокинового каскада фетоплацентарного комплекса, который, с одной стороны, реализует совместно с IL-1 и TNF- α перестройку эндокринной системы матери, а с другой – контролирует иммунные реакции в фетоплацентарной зоне. Не исключено, что в зоне контакта иммунокомпетентных клеток матери и плаценты IL-6 препятствует эффекторным реакциям материнских лимфоцитов благодаря активации CD8-клеток-супрессоров и блокирования реакций гиперчувствительности замедленного типа, лежащих в основе механизма отторжения тканей. Таким образом, выявленное рядом авторов уменьшение продукции IL-6 у беременных с гестозом может быть одним из патогенетических факторов подавления иммуносупрессорных реакций и срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода.

Иммуномодулирующими цитокинами плаценты являются IL-2, IL-10, IL-15, трансформирующий фактор роста β (TGF- β).

Интерлейкин-2 синтезируется лимфоцитами, его молекулярная масса колеблется от 13 до 15 тыс. дальтон [48,49]. В период беременности вторым местом его синтеза и секреции является синцитиотрофобласт, поскольку в нем экспрессируются гены, кодирующие аминокислотную последовательность IL-2 [39,48,50]. Многие исследователи отмечают способность IL-2 воздействовать на трофику клеток плаценты и возможность этого лимфокина активировать клетки-супрессоры [43].

IL-2 является индуктором секреции целого каскада иммунопотенцирующих лимфо- и монокинов, поэтому секреция IL-2 является необходимым условием для формирования как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунных ответов. С другой стороны, при определенных условиях IL-2 приводит к индукции супрессорных клеток в культуре спленоцитов, которые

препятствуют формированию цитотоксических Т-лимфоцитов. Установлено, что наиболее сильным стимулирующим эффектом в отношении естественных клеток-супрессоров обладают IL-2 и INF- γ [50].

Активация иммунной системы матери по отношению к антигенам плода может быть обусловлена и дефицитом плацентарных IL -2, IL -10, IL -15 [43,58,62].

Данные относительно TGF- β в патогенезе гестоза разноречивы. В то же время четко определена его биологическая значимость в условиях нормы. Установлено, что трансформирующий фактор роста β – это семейство белков, состоящее из пяти изоформ. Млекопитающие экспрессируют из них только три: TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . Зрелый TGF- β представляет собой гомодимерный протеин с молекулярной массой 25 тыс. дальтон [50]. Основными продуцентами TGF- β являются моноциты и макрофаги, при беременности продукция TGF- β установлена в плаценте.

Следует отметить выраженную способность цитокина регулировать процессы репарации. TGF- β потенцирует ростстимулирующие эффекты у большинства мезенхимальных клеток и одновременно блокирует рост эпителиальных клеток. Установлено, что TGF- β угнетает пролиферативные процессы в клетках плаценты и лимфоцитах, что ограждает организм беременной от злокачественной инвазии трофобласта. На макрофагальные и лимфоидные клетки TGF- β оказывает выраженное депрессивное действие, непосредственно связываясь со специфическими рецепторами, экспрессированными на их поверхности. TGF- β ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов, блокируя клеточное деление в G-1 фазе клеточного цикла. TGF- β обладает мощными иммунодепрессивными эффектами, контролирующими как антигензависимые, так и антигеннезависимые этапы дифференцировки Т- и В-лимфоцитов матери и плода, а также активность макрофагов. Таким образом, присутствие TGF- β в среде иммунокомпетентных клеток предотвращает реализацию как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунного ответов. Оказалось, что при снижении уровня TGF- β в сыворотке крови женщин в I триместре беременности в дальнейшем у них развивался гестоз, сопровождавшийся явлениями фетоплацентарной недостаточности и задержки развития плода [39,43].

Таким образом, инициация иммуноаллергических реакций матери по отношению к антигенам плода, обуславливающая в последующие этапы беременности развитие гестоза, имеет место уже в I триместре беременности и связана в определенной степени с недостаточностью образования TGF- β .

Одним из интегративных показателей риска развития гестоза, в частности, преэклампсии является нарушение метаболизма так называемого сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF). Как оказалось, уровень этого цитокина в крови женщин с преэклампсией был значительно повышен, что позволяет использовать этот показатель как маркер преэклампсии: чувствительность метода достигает 95%, специфичность – 90% [39,43]. Считают, что хотя в норме VEGF действует как вазодилататор, его увеличение при гестозе может быть расценено как один из механизмов реакций адаптации, возникающей на фоне увеличения продукции вазоконстрикторных субстанций.

Плацента продуцирует также интерфероны I типа – IFN- α и IFN- β , оказывающие преимущественно депрессорные эффекты. IFN- α усиливает продукцию желтым телом прогестерона и одновременно блокирует процессы синтеза ПГФ_{2 α} , что определяет успешное развитие беременности, IFN- α выступает индуктором хориального гонадотропина в период беременности [47].

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что недостаточность продукции лимфоидной тканью, макрофагальными элементами, плацентой цитокинов с иммуносупрессивной направленностью действия (ТФ- β , IFN 1-го типа, IL-2, IL -6, IL -10, IL-15 или усиление продукции цитокинов с иммуностимулирующим (TNF- α , IL-1) эффектом могут обеспечить срыв иммунологической толерантности лимфоидной системы матери по отношению к антигенам плода.

Анализ приведенных выше данных литературы убедительно свидетельствует о возможности срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитию сенсibilизации материнского организма вследствие комплекса патогенетических факторов:

1. Генетически детерминированной недостаточности продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов.

2. Приобретенного повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера

для антигенов плода при одновременном подавлении продукции иммуносупрессирующих субстанций плацентой в случае развития инфекционного процесса в матке, плаценте и оболочках плода.

3. При нарушениях гемодинамики и микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе с последующим подавлением иммуносупрессивной функции плаценты, характерных для экстрагенитальной патологии (сердечная и легочная недостаточность, ожирение, эндокринопатии).

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран, образованию вторичных аутоантигенов, инициации аутоиммунного процесса при местной или системной гипоксии, прежде всего необходимо выделить ведущие факторы: активацию перекисного окисления липидов, изменение рН жидкой среды организма, повышение содержания углекислого газа, активацию лизосомальных гидролаз, в частности фосфолипаз. Повышение проницаемости биологических мембран, подавление продукции иммуносупрессирующих субстанций плацентой на фоне локальной и системной гипоксии приводят к срыву иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода, развитию сенсibilизации матери с последующим формированием реакций гиперчувствительности гуморального типа [11,13, 28].

Молекулярно-клеточные механизмы развития аллергических реакций гуморального типа при гестозе и их роль в патогенезе системных расстройств коагуляционного потенциала крови, микроциркуляции и органной патологии

В ответ на антигенную агрессию, возникающую при срыве иммунологической толерантности матери в отношении генетически чужеродных антигенов плода, могут вырабатываться цитолитические и преципитирующие антитела, относящиеся к классам IgG, IgA, IgM, а также формироваться иммунные комплексы в системной циркуляции с последующим осаждением их на базальной мембране сосудов, в частности, почек. Как указывалось выше, одна из концепций гестоза указывает на доминирующую роль иммунокомплексной патологии в индукции основных клинических проявлений гестоза [1,22,25].

При изучении взаимосвязи между интенсивностью образования циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и тяжестью клинических проявлений гестоза было установлено, что уже при начальных проявлениях гестоза уровень ЦИК в крови превышал таковой у женщин при неосложненном течении беременности. По мере утяжеления патологии, развития среднетяжелого и тяжелого течения гестоза имело место прогрессирующее возрастание уровня ЦИК в крови [23,37].

Одним из важнейших органов-мишеней, поражаемых при гестозе в процессе развития иммуноаллергических реакций, являются почки. Так, у больных с гестозом при морфологическом исследовании почек наблюдается значительное уменьшение просвета капиллярных петель клубочков за счет диффузного набухания эндотелиальных клеток, цитоплазма которых вакуолизируется, в ней накапливаются липиды и гипертрофируются органеллы (картина гломерулярно-капиллярного эндотелиоза). Часто отмечается отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала, иммуноглобулинов (класса М, реже G), среди эндотелиальных клеток обнаруживаются пенистые клетки [25,37]. При тяжелых формах нефропатии при биопсии после родов диагностируется фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз [25].

Результаты экспериментальных исследований, подтвержденные клиническими данными, позволяют выделить два основных иммунологических механизма, ответственных за развитие гломерулопатий: 1) иммунокомплексный и 2) первично-аутоиммунный [13]. Установлено, что иммунные комплексы могут образовываться в процессе иммунного ответа на полидетерминантные антигены при соответствующих концентрациях антигенов и антител либо местно в тканях, либо в кровотоке, что в значительной мере зависит от путей поступления или местного образования антигенов-аллергенов.

В настоящее время очевидно, что патогенное действие ЦИК определяется их количеством, соотношением молекул антигенов и антител, а также величиной комплексов и структурой решетки. Крупнорешетчатые комплексы, образованные в избытке антител, быстро удаляются из организма за счет фагоцитоза мононуклеарно-фагоцитарной системой. Преципитированные не-

растворимые иммунные комплексы, образованные в эквивалентном соотношении антигенов и антител, также удаляются при помощи фагоцитоза или фиксируются на эритроцитах и не вызывают повреждения клеток, за исключением случаев их высокой концентрации или образования в мембранах с фильтрующей функцией (в гломерулах, в сосудистой оболочке глазного яблока). Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, циркулируя длительное время в крови, обладают слабой повреждающей активностью.

Повреждающее действие обычно оказывают растворимые комплексы, образованные в небольшом избытке антигена, имеющие молекулярную массу до 90000-100000 дальтон. Эти комплексы плохо фагоцитируются и долго находятся в организме, легко проникают между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов и откладываются на субэпителиальных базальных мембранах. В случае активации комплексов этими комплексами в центрах их скопления развивается острое местное воспаление [11,28,50].

В индукции иммунокомплексной патологии при различных формах патологии, в частности при гестозе, с последующим развитием полиорганной недостаточности играют роль следующие механизмы:

1. Активация системы комплемента.
2. Активация лизосомальных ферментов и проникновение их во внеклеточную среду с последующим повреждением биологических мембран.
3. Активация калликреин-кининовой системы под влиянием фактора Хагемана, внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности, тромбоцитарного звена системы гемостаза.
4. Усиление продукции гистамина и серотонина дегранулирующими тучными клетками под влиянием C3a и C5a компонентов комплемента.
5. Активация нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов и усиление продукции ими цитокинов и свободных радикалов с провоспалительным действием [11,13,28,50,52].

Вышеперечисленные общие закономерности развития иммуноаллергических заболеваний могут быть аргументированы данными литературы относительно состояния активности гуморального и клеточного механизмов реакции гиперчувствительности при гестозе.

Н.П. Чесноковой, С.М. Архангельским, Н.Н. Яхамовой (2008) было проведено изучение субпопуляционных сдвигов со стороны Т- и В-систем лимфоцитов при гестозе различной степени тяжести. Как оказалось, начальные проявления гестоза характеризовались развитием лимфопении при отсутствии выраженных сдвигов уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих маркерные молекулы CD3+, CD4+, CD8+ при одновременном увеличении содержания CD16+ лимфоцитов [44,45].

Одновременно были выявлены выраженные сдвиги функционального состояния В-системы лимфоцитов, об этом свидетельствовало снижение уровня в крови иммуноглобулинов классов А и М при одновременном нарастании уровня ЦИК и иммуноглобулинов класса G по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности. Полученные данные могут быть косвенным подтверждением усиленной антигенной стимуляции организма матери при указанной патологии гестации. В то же время обнаруженное авторами возрастание уровня CD16+ в крови беременных с легким течением гестоза является убедительным фактом активации первой линии защиты против антигенов-аллергенов различной природы.

У пациенток со среднетяжелым течением гестоза авторы выявили достоверное снижение в крови количества CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов; уровень CD8+ Т-лимфоцитов значительно возрастал по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. По мнению авторов работы, увеличение содержания CD8+ Т-лимфоцитов при гестозе может быть косвенным подтверждением определенной роли реакций гиперчувствительности клеточного типа в развитии прогрессирующих форм гестоза [44,45].

Развитие среднетяжелого течения гестоза сочеталось с дальнейшим снижением уровня в крови беременных иммуноглобулинов классов А и М, нарастанием уровня ЦИК и иммуноглобулинов класса G.

Оценка иммунного статуса беременных с тяжелым течением гестоза позволила обнаружить дальнейшее увеличение уровня в крови CD3+ Т-лимфоцитов по сравнению с данным показателем женщин со среднетяжелым течением патологии за счет увеличения содержания CD8+ Т-лимфоцитов. В то же время количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови женщин с тяжелым течением гестоза

прогрессирующе снижалось по сравнению с таковыми показателями женщин с физиологическим течением беременности и легким течением гестоза. Авторами исследования было обнаружено дальнейшее возрастание уровня CD16+ Т-лимфоцитов в крови беременных с наибольшей выраженностью клинических проявлений гестоза, снижение абсолютного содержания CD19+ В-лимфоцитов в крови. В той же группе беременных отмечено прогрессирующее снижение уровня иммуноглобулинов классов М и А, уровень иммуноглобулинов класса G при тяжелом течении гестоза оставался стабильно высоким.

Авторами работы было впервые показано, что прогрессирующее увеличение в крови беременных CD8+ Т-лимфоцитов, CD16 + NK-клеток на фоне падения уровня CD4+ Т-лимфоцитов коррелируют с тяжестью клинических проявлений гестоза и могут быть использованы как объективные критерии прогноза течения указанной патологии гестации [44,45].

Многими исследователями выявлены изменения в системе гемостаза при гестозе, находящиеся в прямой патогенетической взаимосвязи с процессами системного эндотелиоза иммуноаллергической природы [9,20,40,41,42]. Так, при гестозе с минимальными клиническими проявлениями не отмечены нарушения коагуляционного потенциала и клеточного состава крови; у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза отмечена последовательная смена фазы гиперкоагуляции гипокоагуляционными сдвигами, сочетающимися с активацией фибринолитической системы крови [3,24,32,57]. В то же время у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза имела место тромбоцитопения, сочетающаяся с анизоцитозом тромбоцитов, увеличением количества мегалотромбоцитов, что свидетельствует о повышении адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и развитии тромбофилического состояния при гестозе [21,29,36].

Важная роль в нарушении регуляции коагуляционного гемостаза при гестозе отводится наследственным факторам. Так, отмечена высокая частота генетической тромбофилической мутации, а также полиморфизм гена тромбомодулина у женщин с тяжелым рано начавшимся гестозом [20,41]. Развитие тяжелых форм гестоза имеет место при наличии полиморфизма гена активатора

ингибитора плазминогена, а также при мутации гена фактора V Лейдена [16].

В то же время отмечено значительное повышение уровня гомоцистеина в крови беременных с гестозом по сравнению со здоровыми беременными, причем отмечена прямая корреляция этого показателя со степенью тяжести гестоза [41]. Предполагается, что снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы в результате мутации C677T может приводить к увеличению содержания в крови концентрации гомоцистеина. Как известно, гипергомоцистеинемия является фактором риска сосудистых заболеваний, сопровождающихся изменением сосудистой реактивности или нарушением целостности сосуда, приводящих, в свою очередь, к активации внутрисосудистого свертывания крови [41].

Таким образом, формирование иммунных комплексов, активация ими клеток крови, тучных клеток, а также прямое повреждающее действие вызывают вторичные реакции иммуноаллергического генеза. К ним относятся развитие аллергического воспаления, цитопении, системного поражения эндотелия сосудов различной локализации, внутрисосудистой гемокоагуляции, тромбообразования, иммунодефицитных состояний.

Нарушения коагуляционного потенциала крови, свойственные аутоиммунным процессам, приводят к образованию микротромбов, геморрагий в различных участках микроциркуляторного русла. Так, при изучении морфологии почек больных, погибших вследствие развития эклампсии, было выявлено неравномерное кровенаполнение почек, резко выраженное венозное полнокровие мозгового вещества с явлениями стаза и сладжа эритроцитов, выраженная зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев с очагами некроза; при изучении строения печени у этих же больных обнаружена вакуольная дистрофия гепатоцитов с явлениями некроза печеночных клеток, резкое полнокровие синусоидов в центральных отделах, массивные очаги кровоизлияний [4,25,37].

По современным представлениям, иммунокомплексные реакции развиваются в том случае, если нарушен или относительно недостаточен нормальный клиренс иммунных комплексов и последние вместо инактивации фиксируются на сосудистой стенке или в тканях, активируя эффектор-

ные механизмы воспаления, тромбообразования и фибринолиза [28,50]. Формированию иммунокомплексных реакций благоприятствуют хронические инфекции с персистенцией в организме чужеродных антигенов, а также наследственные или приобретенные дефекты в системе клиренса иммунных комплексов.

В норме иммунные комплексы фиксируются на эритроцитах через C3 в фрагменты комплемента и CR-рецепторы эритроцитов. В синусоидах селезенки и печени нагруженные иммунными комплексами эритроциты захватываются макрофагами при участии Fc-рецепторов. Некоторая часть свободных иммунных комплексов захватывается макрофагами непосредственно. Приобретенные или наследственные дефекты Fc-рецепторов макрофагов, CR1-рецепторов эритроцитов и самого Fc-фрагмента, а также недостаточность фракции C3 комплемента могут быть иницирующими факторами развития иммунокомплексной патологии [11,50].

Как известно, принципиально все классы антител способны к образованию иммунных комплексов. Тем не менее наиболее часто обнаруживаются депозиты IgG, IgA, IgM. Так как IgA не связывают комплемент классическим путем и не фиксируются на эритроцитах, они часто образуют значительные депозиты в мозге, легких и почках и ответственны за развитие тяжелых гломерулопатий. IgA-зависимые тяжелые гломерулопатии могут обостряться при респираторных вирусных инфекциях. У 66% беременных с гестозом при биопсии кожи были обнаружены депозиты иммуноглобулинов различных классов и компонентов комплемента, что может указывать на наличие депозитов иммунных комплексов и в других тканях [25].

При длительном ежедневном воздействии низких концентраций иммунных комплексов единственным поражающимся органом являются почки. Такая уязвимость почек может быть связана с обильным кровоснабжением их и обычной для этого органа функцией фильтрации, обеспечивающей элиминацию иммуноглобулинов и иммунных комплексов из системного кровотока с последующим повреждением базальной мембраны [11].

Значительная концентрация комплексов на внешней стороне базальной мембраны, возможно, зависит от анатомических и физиологических особенностей почек. По-

видимому, после того, как комплексы проходят через базальную мембрану, они приобретают склонность к агрегации, становятся менее растворимыми и менее доступными для клеток, способных обеспечить их разрушение. Наличие высоких концентраций иммунных комплексов в крови приводит к повреждению базальной мембраны сосудов сердца, печени и других органов. При иммунокомплексной форме гломерулонефрита иммунолюминесцентным методом в клубочках выявляются зернистые и гранулярные отложения, главным образом иммуноглобулинов G, M и комплемента, которые чаще располагаются субэпителиально или внутри базальной мембраны [60]. Следует отметить, что развитие гломерулопатий при гестозе может усугубляться и воздействием на организм матери экзогенных и эндогенных патогенных факторов. Так, гломерулонефрит иммунокомплексного происхождения может возникать при инфицировании нефритогенными штаммами стрептококка, как проявление сывороточной болезни, а также при вирусных инфекциях и системных аутоиммунных заболеваниях [11,60].

Первично-аутоиммунный механизм развития нефропатии беременных характеризуется появлением аутоантител, направленных против антигенов собственной базальной мембраны капилляров клубочков. При таком механизме развития гломерулонефрита в клубочках почек выявляется линейное, чаще субэндотелиальное, отложение антител, представленных в основном иммуноглобулинами G и M, а также отложение комплемента на базальной мембране [50].

J.M. Foidart, J. Hunt, C.M. Lapiere [56] указывают на важную роль антител классов IgM и IgG к ламинину, обнаруженных в крови женщин с тяжелыми формами гестоза. Как известно, ламинин – это растворимый гликопротеин, локализованный в трофобласте, базальной мембране и мезангиальном матриксе клубочков. Антитела против ламинина обладают свойством фиксировать комплемент и ослаблять связь клеток трофобласта с коллагеном базальной мембраны. Таким образом, аутоантитела к ламинину могут играть главную роль в патогенезе гестоза благодаря своей способности ослаблять связь клеток трофобласта и базальной мембраны плаценты, а также за счет фиксации к базальной мембране клубочков.

Повреждение почечной ткани при антигломерулобазальномембранной форме не-

фронтации происходит в результате развивающейся на территории клубочков реакции антиген-антитело с фиксацией и активацией комплемента и образованием хемотаксических факторов, привлекающих нейтрофилы к месту отложения антител. Усиление системной активации нейтрофильных лейкоцитов при гестозе показано в многочисленных исследованиях [59,61].

Активированные нейтрофилы выделяют лизосомальные протеолитические ферменты, повреждающие базальную мембрану клубочка. В очаге иммуноаллергического воспаления полиморфноядерные лейкоциты выделяют так называемые гранулоцитарные факторы – катионные белки, лейкоткинины, лейкотриены, простагландины, свободные радикалы. Воздействуя на сосуды микроциркуляторного русла, катионные белки повышают проницаемость, стимулируют хемотаксис моноцитов, ингибируют миграцию гранулоцитов, причем указанные эффекты могут быть прямыми или опосредованными через стимуляцию освобождения гистамина [13,59,61]. Появление активированных лизосомальных протеаз, эластаз, коллагеназ во внеклеточной среде приводит к распаду соединительной ткани, органоспецифических клеточных элементов, десквамации эндотелия сосудов и повреждению более глубоких слоев сосудистой стенки. В зоне десквамации эндотелия и обнажения подлежащих коллагеновых волокон сосудов возникает каскад реакций активации различных протеолитических ферментов, калликреин-кининовой системы, активация тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолиза [9,40].

К числу медиаторов полиморфноядерных лейкоцитов, освобождающихся в зоне иммуноаллергических реакций, относятся также фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и хемотаксический фактор эозинофилов (ФХЭ).

ФАТ представляет собой производное фосфорилхолина, он стимулирует освобождение серотонина из тромбоцитов, гистамина из лаброцитов, гидролитических ферментов из лизосом ПЯЛ, активирует в них процессы свободнорадикального окисления, образование активных форм кислорода. Существуют данные о повышении активности фактора активации тромбоцитов при гестозе [40].

ФХЭ высвобождается из полиморфноядерных лейкоцитов, лаброцитов и базофи-

лов, является вазоактивным соединением, стимулирует эмиграцию и скопление эозинофилов в очаге воспаления, индуцированного аллергенами [59]. В последующем происходит образование вторичных аутоантител и выработка аутологичных антител к генетически чужеродному белку, фиксированному на базальной мембране клубочка. При этом наблюдаются наиболее тяжелые структурные повреждения базальной мембраны клубочка с развитием полулуний, массивной протеинурии и почечной недостаточности. Главными источниками медиаторов повреждения в этой фазе являются моноциты, которые инфильтрируют клубочки, а также формируют полулуния в полости капсулы клубочка, проникая туда вслед за фибрином через анатомические дефекты в базальной мембране клубочка [11].

Как известно, моноциты/макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ, в том числе такие медиаторы воспаления и иммуномодуляторы, как TNF α , IL-12, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты комплемента C2, C3, C5 [13,43].

В развитии аллергических реакций гуморального типа, ответственных за поражение почек, большое место принадлежит комплекменту. При многих формах гломерулонефрита содержание комплемента в крови снижено. До недавнего времени уменьшение содержания в крови того или иного компонента комплемента связывали с развитием иммуноаллергических реакций, однако в последние годы стало очевидно, что иммунопатологический процесс может быть обусловлен первичным дефицитом той или иной фракции комплемента. Рядом исследователей был показан дефицит C6- и C7-компонентов комплемента у беременных с гестозом [61].

Анализ приведенных выше данных литературы позволяет высказать точку зрения относительно иницирующей роли срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода в связи с комплексом взаимосвязанных патогенетических факторов: генетически детерминированных и экзогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы, приводящих к нарушению процессов плацентации, недостаточной продукции плацентой иммуносупрессирующих цитокинов и гормонов. В то же время очевидна значимость

сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, сопровождающейся локальными или системными нарушениями гемодинамики, развитием гипоксии, повышением проницаемости маточно-плацентарного гистогематического барьера для эмбриональных антигенов. Последние, проникая в системный кровоток матери, индуцируют развитие аллергических реакций гуморального типа (цитолитических и иммунокомплексной патологии), системных васкулопатий, нарушение коагуляционного потенциала и реологических свойств крови, расстройств микроциркуляции в различных органах и тканях с последующим развитием полиорганной недостаточности.

В соответствии с современными концепциями развития аутоиммунного процесса в основе формирования иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода могут лежать мутации лимфоидных клеток матери, появление запретных клонов лимфоцитов, теряющих способность дифференцировать «свое» и «чужое».

Однако эта точка зрения относительно патогенеза вторичных расстройств системной гемодинамики, микроциркуляции и гемостаза при гестозе пока не нашла отражения в литературе.

Патогенез ведущих синдромов гестоза

Ведущие клинические проявления гестоза связаны с развитием гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов [1,15,38,40,66].

В настоящее время четко определены нервно-гормональные и гуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса и тесно связанного с ним водно-электролитного баланса в условиях нормы [13]. В то же время отсутствуют систематизированные общепринятые представления о патогенезе гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов при гестозе.

Принимая во внимание имеющиеся разрозненные данные литературы относительно проблем патогенеза гестоза, считаем целесообразным остановиться на общих закономерностях взаимообусловленных расстройств регуляции нейрогенного и базального компонентов сосудистого тонуса при различных формах патологии, в том числе и при гестозе, а также выявленных особенностях патогенеза гипертензии при гестозе различной степени тяжести.

Что касается состояния активности корковых образований, бульбарных и спинальных структур, ответственных за регуляцию нейрогенного сосудистого тонуса, следует отметить выраженную активацию симпатoadреналовой системы и усиление норадренергических влияний на сосуды различной локализации при гестозе [52,66]. Значительное увеличение уровня норадреналина в крови у беременных с гестозом выявлено в работах О.Н.Аржановой [2].

При морфологическом исследовании миометрии беременных женщин в норме и при патологии было обнаружено, что во время беременности в нем образуется большое количество адренергических нервных волокон вокруг кровеносных сосудов, причем специфическая флуоресценция адренергических волокон вокруг сосудов миометрии у беременных с гестозом более яркая и сохраняется дольше, чем у здоровых беременных. Уровень норадреналина в миометрии был в 1,5 раза выше при гестозе и коррелировал со степенью тяжести заболевания [2]. Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют об усилении норадренергических влияний на сосуды различной локализации и повышении нейрогенного тонуса сосудов при гестозе.

Как известно, в условиях нормы базальный сосудистый тонус обеспечивается динамическим равновесием вазоконстрикторных и дилатирующих гормональных и гуморальных влияний. К числу общепризнанных вазопрессорных гормонов относятся норадреналин, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, антидиуретический гормон. Однако эффекты нервных и гормональных влияний в условиях нормы и патологии модулируются разнообразными биологически активными соединениями, среди которых важная роль отводится гистамину, серотонину, кининам, ангиотензину II, простагландинам групп А, Е, F, тромбоксану, простациклину, оксиду азота, эндотелинам. Уровень указанных регуляторов-модуляторов сосудистого тонуса в крови и тканях изменяется под влиянием разнообразных альгетирующих факторов, в частности инфекционных, иммуноаллергических и других [13].

Важнейшим регулятором сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала крови и соответственно состояния микроциркуляции является эндотелий сосудов. Последний продуцирует, с одной стороны, вазоконстрикторные и прокоагулянтные факторы, в

частности эндотелин, тромбосан, фактор Виллебранда, фибронектин и др., а с другой стороны, вазодилатирующие и дезагрегирующие соединения – простаглицин, оксид азота, недифференцированный гиперполярирующий фактор [26].

Важным регулятором сосудистого тонуса и коагуляционного потенциала крови является оксид азота (NO), он обеспечивает процессы релаксации сосудов и агрегацию тромбоцитов. Естественно предположить, что в механизмах развития гипертензивного синдрома при гестозе важная роль может быть отведена относительной недостаточности образования оксида азота.

Важная роль в нарушении регуляции сосудистого тонуса при гестозе отводится эндотелинам. Последние представляют собой пептиды, синтезируемые гладкомышечными клетками, эндотелием сосудов, эпителием различных отделов нефрона, эндометрием, нейронами различных структур мозга, тканью легких, миокардиоцитами, а также амнионом, хорионом и плацентой. Как известно, эндотелины являются важными антагонистами NO в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелины обладают широким спектром биологического действия, но главное их действие заключается в повышении тонуса миоцитов, в частности, эти пептиды являются мощными вазоконстрикторами – их вазопрессорная активность на порядок выше, чем активность ангиотензина-II и вазопрессина [26]. Эндотелины увеличивают сердечный выброс, активируют ренин-ангиотензиновую систему, увеличивают продукцию вазопрессина. В литературе есть сведения о том, что эндотелины при введении в организм вызывают гиперкоагуляцию, повышают адренореактивность сосудов. Местные механизмы ограничения патогенных эффектов эндотелинов обеспечиваются усилением под их влиянием образования оксида азота и простаглицина [20,26,42,52,53].

Как известно, в основе вазоконстрикторного действия эндотелинов лежат следующие механизмы: 1) Усиление выхода ионов кальция из внутриклеточных депо миоцитов сосудов и усиление поступления внеклеточного кальция в цитоплазму клеток через потенциалзависимые кальциевые каналы. 2) Прямое влияние эндотелинов на контрактильный аппарат миоцитов [26,42].

В ряде работ установлена патогенетическая взаимосвязь между развитием эндоте-

лиальной дисфункции и тяжестью клинических проявлений гестоза. Так, у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза обнаружено увеличение содержания в крови эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии при одновременном снижении уровня оксида азота по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности [4,7,20,22].

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом, проявляющейся повышением уровня в крови вазоконстрикторных и тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии) и недостаточностью продукции эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота. Последнее является одной из причин формирования гипертензивного синдрома при гестозе.

Как указывалось выше, к числу эндотелиальных модуляторов сосудистого тонуса относятся тромбосан A_2 (TxA_2) и простаглицин (PgI_2), обладающие антагонистическими эффектами на состояние активности тромбоцитарного звена системы гемостаза и тонус гладкомышечных элементов сосудов. В ряде работ имеются прямые указания на повышение продукции TxA_2 и уменьшение образования PgI_2 у беременных с гестозом [42,52]. Как известно, увеличение продукции тромбосана A_2 и дефицит простаглицина обуславливают не только развитие гипертензивной реакции сосудов, но и тромбофилии при гестозе.

Как известно, развитие гипертензивного синдрома при различных формах генитальной и экстрагенитальной патологии определяется функциональным состоянием почек, степенью активности ренин-ангиотензиновой системы. Касаясь механизмов нарушения функции почек при гестозе и связанных с ней сдвигов гормонального, водно-электролитного и белкового баланса, базального тонуса сосудов, следует отметить, что они носят стереотипный характер и обусловлены следующими патогенетическими механизмами развития. Так, повреждение эндотелия и базальной мембраны сосудов почек под влиянием иммунных комплексов приводит к активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы с последующим развитием микротромбоза, ишемии, расстройств васкуляризации по-

чечной паренхимы [4,23,37,38]. В связи с этим становится очевидной возможность активации ренин-ангиотензиновой системы, приводящей к повышению базального и нейрогенного сосудистого тонуса при гестозе с последующим истощением продукции почечной паренхимой депрессорных субстанций, в частности, простагландинов класса E и кининов.

Действительно, при изучении активности ренина в плазме крови беременных с различной степенью тяжести гестоза радиоиммунным методом с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы «Cis Bio» (Франция) уже при начальных проявлениях патологии отмечалось статистически достоверное повышение уровня ренина, еще более возрастающее по мере утяжеления патологии у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза [4,6,8,17,18,33].

Как известно, ренин является протеолитическим ферментом, катализирующим распад тетрадекапептида – ангиотензиногена до декапептида – ангиотензина-1. Однако ангиотензин-1 обладает чрезвычайно слабым вазопрессорным действием. Реализация прессорных эффектов ангиотензина-1 осуществляется при участии ангиотензинпревращающего фермента, обеспечивающего трансформацию ангиотензина-1 в ангиотензин-II. Последний не только катализирует превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-II, но и обладает свойствами фермента кининазы, вызывающего распад кининов и снижение уровня депрессорных субстанций в крови.

Следует отметить отсутствие в литературе систематизированных данных относительно активности ангиотензинпревращающего фермента при гестозе различной степени тяжести.

Как известно, начальные проявления гестоза связаны с развитием отеков. Касаясь патогенеза отеков при гестозе, необходимо отметить комплекс взаимообусловленных патогенетических факторов:

а) повышение проницаемости базальной мембраны сосудистых клубочков почек для низкомолекулярных белков, в частности, альбуминов за счет повреждения полианионного барьера сиалогликопротеидов под влиянием иммунных комплексов, приводящее к снижению онкотического давления плазмы крови;

б) вторичные дистрофические и некробиотические повреждения эпителия каналь-

цевого аппарата, сопровождающиеся нарушением облигатной реабсорбции белка, аминокислот и повышением содержания белка в моче;

в) немаловажная роль в развитии гипопроteinемии отводится нарушению белоксинтетической функции печени как следствие универсального поражения микрососудов под влиянием иммунных комплексов с последующим развитием выраженной циркуляторной гипоксии.

Почечные отеки могут быть обусловлены не только развитием гипопроteinемии, но и выраженными сдвигами гормональной регуляции водно-солевого обмена в виде вторичного гиперальдостеронизма. Указанное положение может быть аргументировано результатами исследований содержания альдостерона в крови больных с гестозом различной степени тяжести. Последний определялся радиоиммунным методом с помощью стандартных коммерческих сывороток фирмы «Cis Bio» (Франция). Измерение радиоактивности проб проводили на гамма-счетчике «Wizard-1470» (США).

При начальных проявлениях гестоза уровень минералокортикоидов оставался в пределах нормы, при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза отмечено резкое возрастание уровня минералокортикоидов [4, 8, 17, 33]. Как показали приведенные выше данные собственных исследований, инициирующими этиопатогенетическими факторами вторичного гиперальдостеронизма являются ишемия почек, активация ренин-ангиотензиновой системы, сопровождающаяся вторичной стимуляцией клубочковой зоны коры надпочечников и усилением продукции минералокортикоидов. Одной из причин развития гиперальдостеронизма при гестозе является, по всей вероятности, нарушение инактивации минералокортикоидов в печени, обеспечивающее пролонгирование биологического действия минералокортикоидов.

Гиперпродукция минералокортикоидов при гестозе сопровождается выраженной реабсорбцией натрия в почках, слизистой желудочно-кишечного тракта, слюнных железах с последующим возбуждением осморцепторов сосудов и усилением секреции антидиуретического гормона, обладающего, как известно, в больших концентрациях вазопрессорным действием. Однако в литературе практически отсутствуют данные относительно роли антидиурети-

ческого гормона в патогенезе гипертензии при гестозе.

Таким образом, приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о многокомпонентной системе патогенеза гипертензивного синдрома при гестозе. С одной стороны, возникает центрогенная активация сосудистого тонуса за счет усиления норадренергических влияний [2]. В то же время очевидно и повышение базального сосудистого тонуса в связи с активацией системы ренин-ангиотензин-минералокортикоида, усилением продукции катехоламинов, АКТГ, обеспечивающих повышение сосудистого тонуса [4, 6, 8,33].

Немаловажная роль в развитии гипертензивного синдрома при гестозе отводится нарушению структуры и функции эндотелиальных клеток сосудов различной локализации, избыточной продукции эндотелием биологически активных соединений с прокоагулянтной, прессорной активностью (тромбоксана А₂, эндотелинов) и недостаточной продукции вазодилатирующих субстанций (кининов, простаглицина, оксида азота и других) [20,26,42].

Как известно, начальные проявления гестоза связаны с развитием отечного и отечно-протеинурического синдромов [1,4,40,52,66]. Несмотря на очевидные клинические особенности проявления гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов при различных формах гестоза, указанные формы патологии во многом определяются совершенно стереотипными механизмами развития, отличающимися лишь иницирующими этиопатогенетическими факторами. В связи с этим приведенные выше данные литературы относительно патогенеза гипертензивного синдрома при гестозе во многом объясняют и механизмы развития отечно-протеинурического синдрома.

В соответствии с общепринятыми данными литературы, в основе развития отеков при различных формах патологии, в частности при гестозе, лежат следующие механизмы:

1. Выраженная протеинурия, свойственная нефротическому синдрому и обусловленная структурными и функциональными изменениями со стороны почек. Протеинурия, по данным литературы, достигает 3-4 г/л и более [1,4,15,30].

В основе развития протеинурии лежит поражение почек под влиянием иммуноаллергических факторов. Так, при морфоло-

гическом исследовании почек при гестозе отмечено плазматическое пропитывание, утолщение и отечное разрыхление стенок капилляров и артериол канальцев, клубочков, а также межклубочкового слоя. В наибольшей степени патоморфологические изменения, связанные с токсикозом, распространялись на канальцевый аппарат: практически во всех случаях имелась зернистая мелкокапельная дистрофия извитых канальцев, в ряде случаев с десквамацией и распадом клеток почечного эпителия. Эти изменения сопровождали признаки тяжелого нарушения микроциркуляции в почках: застойное полнокровие, малокровие капилляров, артериол, гиперемия прекапилляров мозгового слоя, наличие в сосудах лизированных эритроцитов, фибриновых тромбов [25].

Как известно, фильтрация белков плазмы крови через стенку клубочковых капилляров зависит от структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров, ее электрического заряда, свойств белковых молекул, гидростатического давления и скорости кровотока, определяющих скорость клубочковой фильтрации. В норме проникновению плазменных белков в мочево пространство препятствуют анатомический барьер (структура гломерулярного фильтра), электростатический заряд капиллярной стенки и гемодинамические факторы. Экскреция альбумина связана в первую очередь с потерей отрицательного заряда клубочковым фильтром; экскреция более крупных макромолекул происходит только при повреждении базальной мембраны, что происходит, в частности, при воздействии иммунных комплексов [11].

В зависимости от содержания определенных белков в плазме крови и в моче выделяют селективную и неселективную протеинурию. Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой – не выше 65000 (в основном альбумином). Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков. Протеинурия при гестозе носит, как правило, неселективный характер.

2. Развитие гипопропротеинемии и связанного с ней снижения внутрисосудистого онкотического давления. Как показывают данные литературы, при гестозе развивается гипопропротеинемия со снижением содержания общего белка в крови до 55-45 г/л. Параллельно отмечается диспротеинемия за

счет снижения уровня альбуминов, гаптоглобина, увеличения α_1 -, α_2 -, β -глобулинов при неизменной концентрации γ -глобулинов [1,15,30,40,66]. В происхождении гипопропротеинемии, помимо потери белков с мочой, играют роль и усиленный их катаболизм, перемещение белков во внесосудистые пространства. Дополнительное значение имеет снижение синтеза отдельных белков в печени, что связано с нарушениями микроциркуляции и развитием хронической тканевой гипоксии.

Возникающая гипопропротеинемия и усиление транссудации жидкости в ткани являются стимулятором развития вторичного гиперальдостеронизма и последующего каскада расстройств водно-электролитного баланса. Вслед за протеинурией усиленная транссудация жидкости за пределы сосудистого русла в ткани вследствие снижения онкотического давления плазмы крови определяет динамику нарушений водного баланса организма при гестозе.

3. Выраженные нарушения гормональной регуляции водно-солевого обмена в виде вторичного гиперальдостеронизма, гиперпродукции АДГ. В приведенных выше данных клинко-лабораторных наблюдений [4,6,8,33] четко определена гиперпродукция минералокортикоидов, обеспечивающая задержку натрия и воды в дистальных почечных канальцах, собирательных трубочках в слизистой желудочно-кишечного тракта, что является одной из причин развития отеков. Избыточная задержка натрия под влиянием минерало- и глюкокортикоидов сопровождается активацией осморцепторов и усилением продукции АДГ. Последний стимулирует усиление реабсорбции воды в дистальных почечных канальцах и соответственно развитие отеков.

4. Генерализованное повышение сосудистой проницаемости, обусловленное развитием системного эндотелиоза под влиянием токсического воздействия иммунных комплексов и иммуноглобулинов.

Указанный патогенетический фактор, наряду с вышеизложенными, также обеспечивает развитие гипопропротеинемии, гипоонкии, усиление процессов транссудации плазмы крови в ткани.

Таким образом, в основе развития отечно-протеинурического синдрома при гестозе лежит сложная совокупность взаимопотенцирующих патогенетических механизмов, характеризующаяся выраженной дина-

мичностью в процессе развития патологии. Последняя обуславливает трансформацию отечно-протеинурического синдрома в гипертензивный в случае развития системного эндотелиоза аутоиммунной природы, когда к сдвигам гормонального баланса присоединяется избыточная продукция вазопрессорных и дефицит дилатирующих субстанций эндотелиального происхождения. В ряде случаев гипертензия является доминирующим синдромом, приводит к развитию системной циркуляторной гипоксии с последующим нарушением структуры и функции различных органов и тканей. Однако при любых формах гестоза – отечно-протеинурической, гипертензивной, эклампсии инициирующие механизмы развития патологии обусловлены первичным поражением почек под влиянием иммуноаллергических факторов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, развитием вторичного гиперальдостеронизма. Последний в зависимости от сопутствующих патогенетических факторов может приобретать характер отечного или гипертензивного синдромов.

Систематический анализ расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе проведен в ряде работ сотрудников Саратовского государственного медицинского университета. В результате проведенных исследований сформулированы следующие положения.

1. Закономерными особенностями развития различных форм гестоза являются выраженные нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и реологии крови, формирующиеся на фоне метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа [4,5,19,24,30,34,35].

2. В динамике прогрессирующей патологии отмечена смена эукинетического типа гемодинамики гипокинетическим. При легком течении гестоза преобладающим типом гемодинамики является эукинетический, при среднетяжелом течении гестоза возрастает частота гипокинетического типа кровообращения. У большинства беременных с тяжелым течением гестоза был выявлен гипокинетический тип гемодинамики [4,10,12].

3. Анализ основных показателей внутрисердечной гемодинамики свидетельствует о нарушении диастолической функ-

ции левого желудочка лишь у беременных с тяжелым течением гестоза, что проявляется развитием релаксационного и «псевдонормального» трансмитрального кровотока [10,12].

4. Использование метода доплерометрии позволило выявить на фоне сохранности кровотока в сосудах мозга при легком и среднетяжелом течении гестоза раннее возникновение нарушений почечного кровотока уже при легком течении патологии. Последнее инициирует развитие гиперальдостеронизма, повышение базального сосудистого тонуса. При тяжелом течении гестоза к ишемии почек присоединяется и ограничение кровотока во внутренней и общей сонной артериях, обуславливающее нарушение центральных влияний на деятельность различных органов и систем, усугубление сдвигов нейрогенного сосудистого тонуса, прогрессирование гипертензивного синдрома [4,6,29,35].

5. При изучении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока методом доплерометрии выявлено повышение показателей периферического сосудистого сопротивления в указанном регионе, нарушение кровотока в маточных и спиральных артериях, артериях пуповины, коррелирующее с тяжестью гестоза и свидетельствующее о возникновении ишемии и циркуляторной гипоксии в плаценте, хронической гипоксии и синдрома задержки внутриутробного развития плода [4,29,35].

6. Изучение функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла периферических тканей у беременных с гестозом методом лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствует об отсутствии спазма сосудов при легком течении гестоза, в то время как при среднетяжелом течении гестоза имеют место значительные изменения функционального состояния сосудов изучаемой зоны микроциркуляции, развитие циркуляторной гипоксии [19].

7. Ведущими патогенетическими факторами развития гипертензивного синдрома при гестозе являются формирование эндотелиальной дисфункции и дефицит освобождения эндотелиального релаксирующего фактора (NO), активация ренин-ангиотензиновой системы и гиперпродукция минералокортикоидов [4,7,20,22,4,6,8,17,18,33].

8. Важными патогенетическими факторами нарушения гемодинамики и микроциркуляции, развития циркуляторной гипоксии являются сдвиги коагуляционного потенциала и реологических свойств крови, характеризующиеся последовательной сменой гиперкоагуляции гипокоагуляционными сдвигами, прогрессирующей активацией фибринолитической системы, нарушением деформируемости эритроцитов, вязкостных свойств крови. В патогенезе нарушений коагуляционного гемостаза, реологических свойств крови и микроциркуляции важная роль принадлежит возникновению активации перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови, обеспечивающей дестабилизацию биологических мембран, активацию классического и альтернативных путей гемостаза, нарушение коагуляционного потенциала крови [3,5,21,24,29,30,32,34,36,57].

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Аржанова О.Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 1999. – №4. – С. 48-51.
3. Сергеева О.Н., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Возможности использования показателей коагуляционного гемостаза для оценки тяжести течения гестоза // Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 168-169.
4. Глухова Т.Н. Механизмы индукции гестоза и патогенез его основных клинических проявлений // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2003. – №2(3). – С. 5-11.
5. Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности нарушений гемореологии у беременных с гестозом: материалы 36-го ежегодного конгресса Международного общества по изучению патофизиологии гестоза. – М., 2004. – С. 202-203.
6. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П. О состоянии ренин-ангиотензиновой системы при гестозе // Успехи современного естествознания. – 2003. – №2. – С. 87.
7. Глухова Т.Н., Сергеева О.Н., Понукалина Е.В. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза // Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 45.
8. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Механизмы нарушения гуморальной и гормональной регуляции базального сосудистого тонуса при гестозе // Проблемы беременности. – 2003. – №8. – С. 19-23.
9. Джобоева Э.М., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации). – М.: ООО «Телер», 2013. – 128 с.
10. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. Использование метода эхокардиографии в комплексной оценке тяжести гестоза // Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса. – Дагомыс, 2002. – С. 31.
11. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.

12. Балацкая М.В., Салов И.А., Харитонов О.М., Глухова Т.Н. Комплексный подход к оценке системного кровообращения при гестозах различной степени тяжести // *Мать и дитя: материалы IV Рос. форума.* – М., 2002. – С. 170-173.
13. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник в 2-х частях. – М.: ГЭОТАР. Медицина, 2003. – Т. 2. – 808 с.
14. Ломунова М.А., Талаев В.Ю. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой // *Имунология.* – 2007. – №1. – С. 50-58.
15. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – №5. – С. 30-35.
16. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – №4. – С. 10-15.
17. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Лямина Н.П. Механизмы нарушения сосудистого тонуса при гестозе различной степени тяжести // *Мать и дитя: материалы IV Рос. форума.* – М., 2002. – С. 234-236.
18. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Довгалецкий П.Я. Механизмы развития гипертензии при гестозе различной степени тяжести // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2003. – №6. – С. 8-13.
19. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Миккульская Е.Г. Микроциркуляторные нарушения при гестозе: клинико-морфологическая характеристика // *Успехи современного естествознания.* – 2003. – №5. – С. 83.
20. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации. – СПб., 2003.
21. Сергеева О.Н., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О взаимосвязи изменений показателей периферической крови и тяжести течения гестоза // *Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума.* – М., 2014. – С. 167-168.
22. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. О взаимосвязи нарушений метаболизма оксида азота и тяжести течения гестоза // *Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса.* – Дагомыс, 2002. – С. 32.
23. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Воронцова С.А. О возможном участии циркулирующих иммунных комплексов в патоморфологических изменениях плаценты при гестозе различной степени тяжести // *Морфологические ведомости.* – 2003. – №1-2. – С. 79-80.
24. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. Особенности нарушения коагуляционно-тромбоцитарного звена системы гемостаза и процессов липопероксидации при гестозе // *Тромбоз, гемостаз, реология.* – 2002. – №3. – С. 35-38.
25. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А.А. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. – Т.14, №1. – С. 4-9.
26. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 134 с.
27. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. Корреляция различных типов гестоза с генотипом по гену GP IIIa β-цепи интегрин // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – №6. – С. 53-56.
28. Рёкен М., Гроверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергия. – М., 2013. – 238 с.
29. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Клинико-лабораторная оценка течения гестоза // *Проблемы беременности.* – 2002. – №5. – С. 48-50.
30. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2002. – Т.2, №6. – С. 4-6.
31. Севостьянова О.Ю., Теплова С.Н., Радзинский В.Е. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности // *Вестник РУДН.* – 2005. – №4 (32). – С. 39-43.
32. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 327-330.
33. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Значение нарушений гуморальной регуляции сосудистого тонуса при гестозе // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 47.
34. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Значение определения ряда биохимических параметров в оценке тяжести течения гестоза // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 45-46.
35. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О состоянии регионарного кровотока при гестозе различной степени тяжести // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 47-48.
36. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности клеточного состава периферической крови у беременных с гестозом. – URL: www.science-education.ru/113-11337 (дата обращения: 27.05.2014).
37. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Патоморфологические изменения плаценты при гестозе // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 46-47.
38. Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – №3. – С. 13-17.
39. Соколов Д.И., Лесничая М.В., Селотин А.В. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе // *Имунология.* – 2009. – №1. – С. 22-27.
40. Кинжалова С.В., Пестряева Л.А., Макаров Р.А., Борисова С.В. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2014. – №1(57). – С. 70-74.
41. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – №2. – С. 8-15.
42. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. – М., 2011. – 1056 с.
43. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – №2. – С. 11-15.
44. Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н. Закономерности нарушений статуса матери и плода при гестозе // *Фундаментальные исследования.* – 2008. – №10. – С. 12-17.
45. Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2008. – №4. – С. 26-28.
46. Ширшев С.В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций // *Успехи современной биологии.* – 1993. – Т. 113, вып. 2. – С. 230-246.
47. Ширшев С.В. Гормональные механизмы регуляции иммунной системы в период беременности // *Успехи современной биологии.* – 2005. – №6. – С. 555-566.

48. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности // Успехи современной биологии. – 1994. – Т.114, вып. 2. – С. 223-239.
49. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунология беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 170 с.
50. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР – МЕДИКА, 2010. – 752 с.
51. Agostinis C., Bossi F., Masat E. Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, №4. – P. 211-218.
52. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation // J. Pregnancy. – 2012. – Vol. 24(6). – P. 311-315.
53. Chembess J.C., Furi L. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // J. of Am. Med. Association. – 2001. – Vol. 285, №12. – P. 1607-1615.
54. Chaouat G., Lédée-Bataille N., Zourbas S., Ostojic S., Dubanchet S., Martal J., Frydman R. Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1/Th2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept // Am J Reprod Immunol. – 2003. – Vol.50. – P. 177-186.
55. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists // Anaesthesia. – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 1009-1020.
56. Foidart J.M. Antibodies to laminin in preeclampsia // Kidney Int. – 2007. – V. 29, Iss. 5. – P. 1050-1057.
57. Gluchova T.N., Salov I.A., Chesnokova N.P., Gluchova T.N. About a condition of blood coagulation at gestosis of a various degree of severity // 17th International Congress on Thrombosis. – Italy, Bologna, 2002. – P. 98.
58. Hennessy A. A deficiencies of placental IL-10 in preeclampsia // J. of Immunol. – 2009. – Vol.163, №6. – P. 3491-3495.
59. Hiyakoshi K., Ishimoto H. Role of leukocytes in uterine hypoperfusion and fetal growth retardation induced by ischemia // Am. J. Physiology – Heart and Circulatory Physiol. – 2011. – Vol.280, №1. – P. 280-282.
60. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia // J. Minerva Ginecol. – 2010. – V. 62, Iss. 2. – P. 105-120.
61. Mellembakken J.R. Increased systemic activation of neutrophils but not complement in preeclampsia // Obstet. and Gynecol. – 2001. – V.97, №2. – P. 371-374.
62. Odegard R.A. Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia: a prospective study in Norway // Obstet. Gynecol. – 2011. – V.98, №2. – P. 289-291.
63. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol. 39 (6). – P. 641-652.
64. Saito S., Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia // J Reprod Immunol. – 2003. – № 59. – P. 161-173.
65. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. Reprod Biomed Online. – 2006. – Vol. 13. – P. 680-686.
66. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc. Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 467-474.