

ВОЗМОЖНОСТИ В РЕШЕНИИ ВОПРОСОВ ГЕСТОЗА: ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Е. В. Колос

Черниговский городской родильный дом

Резюме. В статье отражены современные взгляды на патогенез гестоза, рассмотрена последняя отечественная классификация гестоза, максимально соответствующая клиническим потребностям акушеров-гинекологов. Представлен обзор рационального комплекса профилактических медикаментозных средств, ослабляющих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза.

Ключевые слова: гестоз, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин, профилактика.

МОЖЛИВОСТІ В РІШЕННІ ПИТАНЬ ГЕСТОЗА: ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ

Е. В. Колос

Резюме. У статті приведено сучасні погляди на патогенез гестоза, розглянута остання вітчизняна класифікація гестоза, максимально відповідна до клінічних потреб акушерів-гінекологів. Представлений огляд раціонального комплексу профілактичних медикаментозних засобів, що послаблюють розвиток гестоза в ключових ланках його патогенезу.

Ключові слова: гестоз, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін, профілактика.

OPPORTUNITIES IN THE ISSUES GESTOSIS: PROPHYLAXIS

E. V. Kolos

Summary. The paper describes the current views on the pathogenesis of gestosis, review recent domestic classification of gestosis, the most appropriate clinical needs of obstetricians-gynecologists. The review of the rational set of prophylactic drugs, the development of gestosis in the key links its pathogenesis.

Keywords: gestosis, endothelial dysfunction, L-arginine, prophylaxis.

Адрес для переписки:

Колос Е.В.

Черниговский городской родильный дом

14034, Чернигов, ул. 1 мая, 172

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, в проблеме гестоза остается много белых пятен. С точки зрения этиологии, безусловно, гестоз является мультифакторным заболеванием (осложнением) беременности. По клинической характеристике, гестоз — это синдром, проявляющийся основной триадой симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия), а также многими другими симптомами, являющимися следствием нарушения кровообращения в различных системах и органах. Ключевым моментом патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, в основе развития которой может быть несколько причин. Это может быть иммунная дезадаптация (в том числе опосредованная генетической предрасположенностью), приводящая к неполной инвазии трофобласта с последующей ишемией плаценты. Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции может быть обусловлен системной воспалительной реакцией, вовлечением в процесс оксидативного стресса и/или нарушением метаболизма свободных жирных кислот. И, наконец, отдельной причиной развития гестоза может быть существовавшая ранее, до беременности, эндотелиальная дисфункция у пациентки вследствие имеющейся (возможно, еще не выявленной) соматической патологии [23, 16].

Для клинициста акушера-гинеколога очень важно представлять механизм развития гестоза, поскольку только точные знания его патогенеза могут способствовать эффективной профилактике развития и прогрессирования заболевания и са-

мым главным должно быть понимание того, какая причина лежала в основе развития гестоза. Любая форма гестоза может быть очень коварной, быстро прогрессировать и даже при отсутствии выраженности одного из симптомов приводит к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Поэтому диагноз гестоза должен стоять на первом месте при наличии его симптомов, а сопутствующие заболевания — дополнять общую картину гестоза. Кроме того, диагноз гестоза необходим и правомочен, если имеются в наличии хотя бы два из основных симптомов этого осложнения беременности.

В последнее десятилетие на Украине предпринимались попытки пересмотреть классификацию гестоза. В первую очередь это было связано с желанием привести нозологические формы гестоза к общему знаменателю с таковыми в англоязычных странах [3, 19].

С акушерской точки зрения, гипертензия в первую очередь является одним из триады симптомов гестоза. По многочисленным клиническим данным, представленным различными авторами, в Украине практически не встречается моносимптомная артериальная гипертензия при беременности [2, 6]. Как правило, помимо повышенного АД, у беременных наблюдаются отеки в той или иной степени выраженности (минимально — повышенная прибавка массы тела) и/или протеинурия.

В современной классификации МКБ X пересмотра, гестоз на фоне экстрагенитальной патологии считается сочетанным, а при впервые появив-

шихся симптомах — чистым. В настоящее время является общепринятым, что наличие отеков в качестве единственного симптома, как правило, не является гестозом. Последняя классификация гестоза практически удовлетворяет современным представлениям о данной нозологии, еще раз необходимо подчеркнуть, что гестоз — это системный патологический процесс, характеризующийся нарушением кровообращения во всех системах и органах, а не только в сердечно-сосудистой системе [3, 6, 15].

Классификация гестоза, 2005 [11, 17].

По клинической форме:

- Чистый — развивается у соматически неотягощенных пациенток.
- Сочетанный — возникает на фоне артериальной гипертензии, заболеваний почек, печени, нейроэндокринной системы и др.
- Неклассифицированный — отсутствие достаточной информации для диагноза.

По степени тяжести:

- Легкий — длительность течения 1–2 недели. Требуется лечение.
- Средней тяжести — длительность течения 3–4 недели. Необходимо лечение и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности.
- Тяжелый (прогрессирующий) — длительность течения более 4 недель. Требуется быстрого и бережного родоразрешения.
- Преэклампсия (наличие неврологической симптоматики) — критическое состояние, требующее проведения неотложных мероприятий с немедленной госпитализацией и родоразрешением.
- Эклампсия: судорожная (анурия, гепатопатия, эцефалопатия) и безсудорожная (эклампсическая кома). Требуется реанимационных мероприятий, немедленной госпитализации, родоразрешения.

Параметры, предложенные для оценки степени тяжести гестоза, представлены в таблице.

Для действенной профилактики гестоза необходим целый комплекс профилактических мер, в основе которых лежит защита эндотелиальной выстилки сосудов от повреждения. Объем профилактической терапии зависит от степени риска развития гестоза. Первым этапом профилактики является выявление групп риска развития гестоза [5, 13] (рисунок).



Рисунок. Алгоритм выявления беременных группы риска развития гестоза

На сегодняшний день определены факторы риска развития гестоза, которые могут быть оценены при сборе анамнеза и первичном обследовании беременной [1, 4, 9, 11, 14, 22].

Известные факторы риска развития гестоза:

- Наличие гестоза при предыдущей беременности.
- Наличие гестоза у предыдущей жены партнера.
- Наличие гестоза у мамы партнера.
- Наличие гестоза у мамы или сестры беременной.
- Вторая беременность от другого партнера.
- Использование парой в качестве методов контрацепции презервативов.
- Использование донорских ооцитов и спермы.
- Суррогатное материнство.
- Экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия различного генеза, заболевания почек, заболевания сосудов, аутоиммунные заболевания).
- Юный возраст и старше 35 лет.
- Наличие антифосфолипидных антител.
- Многоплодная беременность.
- Крупный плод.

Таблица

Определение степени тяжести гестоза в модификации Г. М. Савельевой и Goek [2, 20]

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка в весе	на голенях и передней брюшной стенке	генерализованные
Протеинурия (г/л)	нет	от 0,033 до 0,132	от 0,132 до 1,0	1,0 и более
Систолическое АД (мм Hg)	ниже 130	от 130 до 150	от 150 до 170	170 и выше
Диастолическое АД (мм Hg)	до 85	от 85 до 90	от 90 до 110	110 и выше
Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз	нет	36–40 недель	30–35 недель	24–30 недель
Гипотрофия плода	нет	нет	отставание в развитии на 1–2 недели	отставание в развитии на 3 недели и более
Фоновые заболевания	нет	проявление заболевания до беременности	проявление заболевания во время беременности	проявление заболевания до и во время беременности

Индекс гестоза: до 7 баллов — легкий гестоз; 8–11 баллов — гестоз средней тяжести; 12 и более — тяжелый гестоз

- Наличие очагов инфекции.
- Наследственные тромбофилии.
- Приобретенные нарушения гемостаза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к гестозу (а именно — к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции).

При клинико-лабораторном обследовании особенно важна роль показателей системы гемостаза, поскольку доказана высокая прямая корреляционная связь между ними и маркерами эндотелиальной дисфункции. Определение многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако некоторые из них, в первую очередь количество десквамированных эндотелиоцитов и фактор Виллебранда, вполне доступны для производства в большинстве стационаров.

К группе высокого риска развития гестоза, требующей проведения полного комплекса профилактических мероприятий, относятся пациентки с наличием:

- тяжелого гестоза в анамнезе;
- соматической патологии, подразумевающей наличие эндотелиальной дисфункции;
- двух и более генов предрасположенности к гестозу с неблагоприятным полиморфным вариантом;
- патологических изменений при клинико-лабораторном исследовании;
- клиникой прегестоза.

Под полным комплексом профилактики гестоза подразумевается:

- Профилактика/коррекция гипергомоцистемии
- Гормональная поддержка процесса плацентации.
- Антиоксидантная терапия
- Дезагрегантная терапия
- Профилактика/коррекция эндотелиальной дисфункции.
- Коррекция имеющейся сочетанной патологии.

Профилактика должна начинаться с предгравидарной подготовки и продолжаться курсами указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза гестоза в течение всей беременности.

1. Профилактика/коррекция гипергомоцистемии

Известно, что биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты. Эффективность комплексного применения витаминов группы В зависит от их рационального количественного соотношения в препарате, что обеспечивает синергизм их действия. При сочетанном применении витаминов В и фолиевой кислоты возникает выраженный синергический эффект, обеспечивающий естественный (безопас-

ный) метаболизм гомоцистеина посредством его обратного превращения в метионин или включение гомоцистеина в каскад дальнейших превращений с образованием цистатиона. В результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина [5, 9, 13]. В настоящее время на украинском фармацевтическом рынке представлен целый ряд комплексных поливитаминов для беременных. Особенно перспективным для коррекции/профилактики гипергомоцистемии представляется применение витаминных комплексов, содержащих весь ряд витаминов группы В и фолиевую кислоту.

2. Гормональная поддержка процесса плацентации

Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать-плацента-плод. Прогестерон обеспечивает подготовку к беременности и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, поддерживает нормальное течение гестационного периода за счет снижения тонуса и возбудимости матки, иммуносупрессии, подавления цитотоксических реакций. Этот гормон называют еще «протектором беременности», так как его воздействие на организм женщины направлено прежде всего на обеспечение благоприятных условий для оплодотворения, имплантации и развития плодного яйца [21]. Нарушение развития и инвазии плодного яйца приводит к развитию многих осложнений беременности, в том числе к гестозу. Было отмечено, что среди пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре — у 46 % впоследствии развился гестоз различной степени тяжести. Развитие беременности у этих пациенток происходит изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и развитием плацентарной недостаточности [17].

3. Антиоксидантная терапия

Свободные перекисные радикалы повреждают капиллярную проницаемость для белков, инактивируют NO-синтазу, способствуют повышению тромбообразованию. Компенсация этих процессов лежит в основе положительного влияния антиоксидантов на тонус-регулирующую функцию эндотелия. Антиоксиданты защищают ЛПНП от перекисного окисления, а значит и от интенсивного захвата ЛПНП макрофагами, уменьшая таким образом повреждение эндотелия [12, 19, 26]. Одним из наиболее известных антиоксидантов является витамин Е — альфа-токоферол. Проведен целый ряд исследований, в которых продемонстрировано, что витамин Е в дозе 400–800–1000 МЕ в день (100 МЕ соответствует 100 мг токоферола) снижает чувствительность ЛПНП к окислению. В больших дозах (1 г в день) антиоксидантным действием обладает и аскорбиновая кислота — витамин С, который тоже значительно уменьшает чувствительность ЛПНП

к окислению. Принципы проведения антиоксидантной терапии диктуют необходимость комплексного и комбинированного применения препаратов [1]. К антиоксидантным препаратам можно отнести многие комплексы поливитаминов. К комплексным природным антиоксидантам, безопасным для применения с I триместра беременности, относятся также некоторые растительные препараты.

4. Дезагрегантная терапия

Дезагреганты представлены ингибиторами циклооксигеназы (аспирин), ингибиторами тромбоксансинтетазы (никотиновая кислота, ксантинола никотинат). Учитывая ингибирующее влияние дезагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза, курс лечения ими не должен превышать 2 недели и не может быть назначен накануне родоразрешения. Противопоказаниями к назначению дезагрегантов являются тромбоцитопения и гипоагрегация тромбоцитов. Аспирин в низкой дозировке исправляет соотношение простагландин/тромбоксан-A2. Однако это соотношение — не единственный и, конечно, не главный патогенетический биохимический путь развития гестоза [10, 14, 16, 19, 23].

5. Профилактика/лечение эндотелиальной дисфункции

Широкие возможности для амбулаторного применения ставят Тивортин аспарат («Юрия-Фарм», Украина) вне конкуренции в качестве патогенетического профилактического средства коррекции эндотелиальной дисфункции.

Терапию Тивортином аспаратом можно начинать уже в первом триместре беременности, когда еще не диагностированы клинические проявления гестоза. Рекомендуются по 5 мл (1 г) 6 раз в день минимальной длительностью 14 дней. При необходимости терапия продолжается до 3 курсов непосредственно до момента родоразрешения. В группе беременных высокого риска, получавших Тивортин аспарат, у 70,2 % не развивается гестоз по сравнению с 53 % у пациенток без патогенетической профилактики. Отмечено полное отсутствие развития тяжелых форм (гестоза средней и тяжелой степени, преэклампсии) по сравнению с их развитием у 26,3 % пациенток, которым Тивортин аспарат не назначался. Положительные клинические результаты профилактики гестоза Тивортином аспаратом подтверждаются значительным снижением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток [16, 27].

Тивортин аспарат, являющийся физиологическим донатором оксида азота, проявляющий себя как наиболее сильный эндотелиопротектор, показал высокую эффективность при профилактике гестоза, а дополнительный положительный опыт его использования при различных экстрагенитальных патологиях обуславливает его особую эффективность в лечении и профилактике гестоза на фоне сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний почек [3, 15, 21, 26].

6. Коррекция имеющейся сочетанной патологии

При наличии у пациентки соматической патологии, представляющей риск развития гестоза, необходима предгравидарная и последующая во время беременности стойкая стабилизация (ремиссия) патологического процесса. При лечении гестоза у беременных с эндокринной патологией, в первую очередь, сахарным диабетом I типа и тиреотоксикозом, необходимо достижение максимальной компенсации основного заболевания. Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах.

По данным литературы, применение гипотензивных средств не снижает частоту развития гестоза у беременных с хронической АГ, однако при ее недостаточной коррекции симптомы гестоза быстро прогрессируют.

Профилактическое применение препаратов, тормозящих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза, позволяет добиваться существенного снижения частоты развития тяжелых форм гестоза у беременных из группы высокого риска его развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян, Э. К. Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма / Айламазян Э. К., Костюшов Е. В., Джанашия М. М., Омелянюк Е. В. — СПб. : Петрополис, 2001. — 63 с.
2. Аржанова, О. Н. Комплексная терапия плацентарной недостаточности у беременных с наличием в крови антифосфолипидных антител / Аржанова О. Н., Шляхтенко Т. Н., Тышкевич О. В. // Акуш. и гин. — 2004. — № 6. — С. 50–51.
3. Климов, В. А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фето-плацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В. А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 25–28.
4. Sheppard, S. J. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S. J. Sheppard, R. A. Khalil // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. — 2010. — 10(1). — P. 33–41.
5. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study / E. B. Magnussen, L. J. Vatten, T. I. Lund—Nilsen [et al.] // *BMJ*. — 2007. — V. 335. Iss. 7627. — P. 978.
6. Валленберг, Х. С. С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это? / Валленберг Х. С. С. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 52–54.
7. Гиляревский, С. З. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика / С. З. Гиляревский // *Сердце*. — 2004. — № 3. — С. 150–155.
8. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков — М. : ИД Медпрактика—М, 2004. — 180 с.
9. Стрюк, Р. И. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертензией / Р. И. Стрюк, Ю. М. Бухонкина, В. А. Смирнова, Г. В. Чижова // *Кардиология*. — 2010. — № 4. — С. 18–22.
10. Зайнулина, М. С. Опыт использования изосорбида-5-мононитрата в комплексной терапии гипертензии у беременных / Зайнулина М. С., Малаховская Е. А. // *Артериальная гипертензия: от Короткова до наших дней: материалы междунар. конгр. — СПб., 2005. — С. 80–81.*

11. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / Репина М. С., Корзо Т. М., Папаян Л. П. [и др.] // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 38–45.
12. Кулаков, В. И. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза / Кулаков, В. И., Мурашко Л. Е. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 3–6.
13. Кулаков, В. И. Введение / Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: материалы междунар. симп. — М., 1998. — С. 5–7.
14. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / ред. Кулаков В. И., Серов В. Н., Барашнев Ю. И. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
15. Декларацийний патент на корисну модель Україна, МПК G01N 33/48 Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В. М., Галич С. Р., Коньков Д. Г., № u201201377; Заявл. 09.02.2012.
16. Мозговая, Е. В. Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе / Мозговая Е. В., Печерина Л. В., Сепиашвили Л. А. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Петрищева Н. Н. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 83–97.
17. Мурашко, А. В. Роль антиагрегантов в акушерской практике / Мурашко А. В., Кумыкова З. Х. // Consilium medicum. — 2006. — № 6. — С. 23–27.
18. Перова, Н. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Перова Н. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 112–118.
19. Эндотелий. Функция и дисфункция / [Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г.]. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
20. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. — 2011. — Vol. 155. — P. 1–5.
21. Коньков, Д. Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д. Г. Коньков, О. О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — Симферополь. — 2009. — Т. 145. — Ч. II. — С. 157–160.
22. Серов, В. Н. Гестоз — болезнь адаптации / Серов В. Н., Пасман Н. М., Бородин Ю. И., Бурухина А. Н. — Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. — 208 с.
23. Серов, В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика / Серов В. Н. // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 67–71.
24. Сидоренко, Б. А. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 76–86.
25. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: методические рекомендации / Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н. [и др.]. — М., 1999. — 23 с.
26. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy / Onwude J. L., Lilford R. J., Hjartardottier H. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1995. — Vol. 109. — P. 95–100.
27. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomised controlled trial / Felipe Vadillo-Ortega, Otilia Perichart-Perera, Salvador Espino [et al.] // BMJ. — 2011. — V. 342. — P. 1–8.