

ПРОБЛЕМА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В.¹, Васильев С.А.¹, Пересада О.А.², Ващилина Т.П.¹,
Панкратова О.А.¹, Виктор С.А.¹, Zubовская Е.Т.¹, Спиридонова Е.В.¹

¹Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные обзора литературы о проблеме тяжелых акушерских и перинатальных осложнений, подробно изложены патогенетические аспекты развития преэклампсии и невынашивания беременности. Описана роль экзогенных и эндогенных факторов в развитии осложненного течения беременности и репродуктивных потерь.

Ключевые слова: акушерские и перинатальные осложнения, большие акушерские синдромы, невынашивание беременности, преэклампсия.

Введение. Проблема тяжелых акушерских и перинатальных осложнений (преэклампсия (далее – ПЭ), эклампсия, HELLP-синдром, преждевременные роды, тромбоэмболические осложнения (далее – ТЭО) различной локализации) у беременных женщин по-прежнему остается острой и актуальной. При этом структура основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности практически не меняется. Выхаживание детей, родившихся раньше срока, требует огромных материальных затрат и высокого профессионализма медицинского персонала. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости новых подходов ведения таких пациенток [1–5].

Тромбозы и ТЭО, тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФС), ПЭ, плацентарная недостаточность (далее – ПН), преждевременные роды и другие осложнения нередко являются причинами перинатальных потерь и материнской смертности. В структуре материнской смертности в мире в качестве основных причин лидируют тромбоэмболия легочной артерии и кровотечения на фоне соматических заболеваний. HELLP-синдром, при котором материнская смертность достигает 24–75 %, а перинатальная – 79 %, принято рассматривать в качестве одного из тяжелых осложнений ПЭ, занимающей значительный удельный вес в структуре больших акушерских состояний. Материнская смертность по-прежнему остается важным показателем, характеризующим уровень развития не только акушерско-гинекологической службы, но и всей системы здравоохранения в стране [3, 5, 6].

В настоящее время увеличению частоты тяжелых форм ПЭ способствует рост соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста: болезни сердечно-сосудистой системы, прежде всего артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипотиреоз, болезни почек, печени, анемия, варикозное расширение вен нижних конечностей, гемангиомы органов малого таза и др. Беременные женщины с сопутствующей патологией составляют группу высокого риска акушерских ТЭО не только во время беременности, но также в родах и в послеродовом периоде. Риск перинатальной патологии вследствие развития ПН достигает 80–90 % [3, 7, 8].

Анализ специальной литературы показывает, что, несмотря на многочисленные международные исследования в данной области, патогенез осложнений беременности

остается полностью нераскрытым и полученная информация пока не привела к увеличению благополучных исходов. Существующие профилактические мероприятия остаются недостаточно эффективными. На современном этапе практически единственным эффективным методом лечения тяжелых акушерских осложнений является родоразрешение путем операции кесарева сечения. Основными показаниями к досрочному родоразрешению становятся нарастание тяжести осложнений, отсутствие эффекта от проводимого комплексного лечения, а также субкомпенсация и декомпенсация ПН. Следует обозначить, что одной из причин неблагоприятного исхода родов для матери и плода является несвоевременная и малоинформативная диагностика угрожаемых и критических состояний во время беременности, в родах и послеродовом периоде [1–8].

Актуальность проблемы больших акушерских синдромов. Актуальной проблемой современного акушерства является ведение и родоразрешение женщин с тяжелыми осложнениями беременности и критическими акушерскими состояниями. Акушерские осложнения беременности с многофакторными причинами, но с общими звеньями патогенеза обозначают как большие акушерские синдромы, включающие ПЭ, эклампсию, поздние выкидыши, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, преждевременные роды, приращение и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, мертворождение и другие тяжелые акушерские и перинатальные состояния [3, 9].

ПЭ и эклампсия относятся к большим акушерским состояниям и сегодня остаются загадкой и «болезнью теорий». В качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, рассматривается плацентарная ишемия. В России на долю ПЭ и эклампсии в структуре материнской смертности приходится 12,4–12,9 %, при этом не теряет своей значимости высокая частота тяжелых поражений печени, почек, головного мозга и массивные коагулопатические кровотечения. Пролонгирование беременности при ПЭ не позволяет снизить частоту преждевременных родов, во многих развитых странах, включая Европу. Около 15 млн. детей рождается преждевременно каждый год по всему миру, что приводит к младенческой заболеваемости и смертности [5, 7, 10–12].

ПЭ – частая причина преждевременных родов, материнской заболеваемости и смертности, внутриутробной гибели плода. Как мультисистемное заболевание ПЭ в развитых странах встречается от 3 до 8 % среди беременных женщин. Литературные данные свидетельствуют, что ПЭ и эклампсия на фоне прогрессивного роста частоты возникновения тяжелой преэклампсии являются причиной преждевременных родов, недоношенности новорожденного и продолжают оставаться в числе ведущих причин акушерских и перинатальных осложнений. ПЭ – специфический вариант тромботической микроангиопатии, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз. Среди больших акушерских синдромов ПЭ составляет 15 % случаев преждевременных родов, число критических состояний увеличивается до 20–25 %. У беременных женщин с ПЭ риск летального исхода в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности [11–13].

ПЭ – полиэтиологичный клинический синдром специфичный для беременности и послеродового периода чаще всего развивается после 20 недель беременности. Расширенное представление о гетерогенной природе ПЭ позволило современным авторам выделить два клинических фенотипа, которые различаются по времени манифестации и имеют различный патогенез. ПЭ с клинической манифестацией до 34 недель (ранняя ПЭ) составляет от 5 до 20 % всех случаев ПЭ. Для ПЭ с ранним началом гестации характерно тяжелое течение, раннее родоразрешение и неблагоприятные перинатальные исходы. ПЭ после 34 недель беременности (поздняя ПЭ) рассматривается как чисто материнский синдром [12, 14, 15].

Развитие первой стадии ПЭ связано с нарушением плацентации, поверхностной инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта, отсутствием адекватной перестройки маточно-плацентарных артерий, недостаточной перфузией плаценты. Вторая стадия ПЭ характеризуется системным воспалительным ответом с развитием артериальной гипертензии, протеинурии, активацией лейкоцитов, системы комплемента, свертывающей системы крови, выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, что является триггером воспалительного ответа. Активация эндотелия сосудов и его дисфункция с выраженными микроциркуляторными осложнениями, дегенерацией гепатоцитов с появлением маркеров цитолитического синдрома и печеночной недостаточности составляет патогенетическую основу ПЭ. Первоначальную роль в развитии воспаления играет врожденное звено иммунной системы (гранулоциты, моноциты, НК-клетки, дендритные клетки, система комплемента, белки острой фазы воспаления) [14–16].

В литературе неоднократно подчеркивается, что HELLP-синдром часто осложняет течение ПЭ и занимает второе место в структуре материнской летальности (10–15 %). Материнская смертность при HELLP-синдроме достигает до 24–75 %, а перинатальная – 79 %. HELLP-синдром чаще наблюдается у первобеременных женщин в возрасте старше 35 лет и с наличием сопутствующих соматических заболеваний [4, 17].

Важным патогенетическим аспектом развития ПЭ является реакция материнского врожденного иммунитета к различным провоспалительным молекулам плаценты. Риск развития ПЭ во время беременности проявляется иммунологической дезадаптацией материнского организма, отсутствием иммунологической толерантности матери по отношению к плоду. С наступлением беременности происходит физиологическая иммуносупрессия, в первую очередь клеточного иммунитета. Материнскому организму необходимо создать условия иммунологической толерантности к развивающемуся плоду и росту плаценты, ввиду полуаллогенности. Патологический иммунный ответ вызывает нарушение сосудистой адаптации, плацентарной перфузии и усиливает воспалительную реакцию [7, 18].

По данным систематического обзора и метанализа 92 исследований, включившим более 25 млн беременных, точность прогноза развития ПЭ остается низкой. Ранняя оценка риска (между 11 и 14 неделями гестации) ПЭ и задержки роста плода (далее – ЗРП) включает оценку артериального давления, индекса массы тела, ассоциированный с беременностью белок А (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF), среднее значение пульсационного индекса в маточных артериях. Однако механизмы, лежащие в основе патофизиологии ПЭ, до сих пор окончательно не изучены. До настоящего времени не установлены истинные причины возникновения ПЭ и отсутствуют достоверные лабораторные критерии на доклинической стадии ее развития. Известно лишь, что пусковые механизмы в ее развитии связаны первоначально с нарушением плацентации раннего срока беременности, приводящей к гипоксии плода с последующим развитием воспалительного процесса [12, 15].

Актуальность проблемы тромбофилии в развитии осложнений беременности. Распространенность тромбофилии в акушерской практике составляет более 20 %, что обуславливает актуальность проблемы среди женщин репродуктивного возраста. По данным ряда авторов, роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности (тромбоз подкожных и глубоких вен, чаще всего нижних конечностей, тромбоэмболия легочных артерий, тромбообразование в сосудах маточно-плацентарного кровотока) составляет от 40 до 80 % случаев [3, 7, 19, 20].

В настоящее время перед врачами-акушерами-гинекологами стоит проблема, касающаяся наблюдения за беременными женщинами с наследственными тромбофилиями. Отсутствие единого алгоритма тромбопрофилактики, недостаточно обоснованные показания для обследования на наследственные тромбофилии и другой полиморфизм генов предрасположенности, нерациональный подход к установлению

диагноза «наследственная тромбофилия» в случаях выявления полиморфизмов генов ставят данную проблему в ряд актуальных. Результаты научных исследований подтверждают генетическую предрасположенность к тромбообразованию у беременных с наследственной или приобретенной тромбофилией, что объясняет развитие ТЭО, в том числе и в сосудах маточно-плацентарного кровотока [19, 20].

Исходя из оценки степени риска ТЭО при различных мутациях, различают наследственные тромбофилии высокого и низкого тромбогенного риска согласно классификации American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. К высокому риску относятся дефицит антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60 %), гомозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден), двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейден), гомозиготная мутация гена протромбина. К низкому риску относятся гетерозиготная мутация гена протромбина, дефицит протеина C (снижение активности до уровня менее 50 %), дефицит протеина S (снижение активности во втором и третьем триместре беременности до уровня менее 30 % и 24 % соответственно). Гомозиготность по полиморфизму гена MTHFR 677T не рассматривается в качестве фактора риска [4, 9, 20].

Усугубляющие факторы риска у женщин с протромбогенными мутациями способствуют развитию ТЭО. Поэтому выявление таких факторов крайне важно для выбора правильной тактики ведения и терапии пациенток с наследственной тромбофилией: возраст старше 35 лет, ожирение до беременности, паритет родов 3 и более, клинически значимый варикоз, ПЭ, многоплодная беременность, длительный период режима bed-rest, чрезмерная рвота беременных, сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, миома матки больших размеров, болезни печени и почек, системная инфекция), курение, синдром гиперстимуляции яичников, ЭКО и другие [20].

В родах и послеродовом периоде такими факторами являются: оперативное родоразрешение (вакуум-экстракция плода, наложение акушерских щипцов), мертворождение, длительные роды, кесарево сечение, преждевременные роды, кровотечение свыше 1000 мл, гемотрансфузия [7].

Актуальность проблемы невынашивания беременности. К невынашиванию беременности относится:

- прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель – самопроизвольный аборт (ранний выкидыш до 12 недель, поздний выкидыш – 13–22 недели беременности);
- преждевременные роды – прерывание беременности в сроке 22–36 недель.

К привычному невынашиванию беременности относятся случаи самопроизвольного прерывания беременности два и более раз подряд.

Ранние потери беременности остаются наиболее частым гестационным осложнением и в течение последних лет не имеют тенденции к снижению. Полагают, что в статистику потерь беременности не входят очень ранние и субклинически протекающие выкидыши, которые зачастую не регистрируются [5, 8, 21].

Показатели течения беременности у матерей недоношенных новорожденных свидетельствуют о высоком сочетанном удельном весе осложненного течения беременности, обусловленном ПН, угрозой прерывания беременности и преждевременными родами в 100 % случаев. В структуре перинатальной патологии невынашивание беременности составляет 15,0–21,5 %, из них неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель встречается в 19,6 % случаев. У беременных женщин с наследственными тромбофилиями невынашивание и угрожающий выкидыш диагностируется более часто (57,9 %) [7, 8].

Проблемой современной перинатальной медицины в результате преждевременных родов является рождение детей с низкой массой тела (менее 2500 граммов независимо от срока гестации). Частота рождения недоношенных детей в Республике Беларусь за 14-летний период достоверно увеличилась за счет доли младенцев с низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении на фоне стабильных

уровней относительного количества недоношенных детей, рожденных с массой тела 500–999 г [5].

В настоящее время нет исчерпывающей классификации причин невынашивания беременности. По-видимому, это обусловлено тем, что трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих к прерыванию беременности. Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно. Ранние потери беременности до 12 недель составляют практически 85 % всех потерь. Причиной поздних самопроизвольных выкидышей может быть внутриутробное «восходящее» инфицирование плодных оболочек с развитием хориоамнионита. Чаще всего беременность прерывается примерно на одном и том же сроке, что свидетельствует о причине в состоянии здоровья женщины, ей показано полное обследование и проведение профилактических мероприятий. Критическими сроками для выкидыша в первом триместре являются 6–8 недели и 10–12 недели беременности. Риск повторного выкидыша после двух имевших место выкидышей составляет 24 %, после трех – 30 %, четырех – 40 % случаев [8, 11, 21].

Центральную роль в проблеме привычного невынашивания беременности играет процесс взаимодействия бластоцисты с эндометрием матери. До 55–62 % случаев привычного невынашивания беременности связаны с гемостазиопатиями как врожденного, так и приобретенного характера. Комплексное обеспечение системы «мать-плацента-плод» достигается полноценным функционированием всех систем и органов женского организма наряду с иммуоинертным балансом кровотока плаценты. Декомпенсация регулирующих систем материнского организма может привести к патологической беременности [21, 22].

За последние годы не прослеживается тенденции к снижению частоты потерь беременности, что связано с множеством различных факторов, обуславливающих развитие данной патологии: генетических, иммунологических, эндокринных, инфекционных, тромбофилических, пороков развития матки, миомы матки, рубец на матке, аденомиоз, а также первичное и вторичное бесплодие и др. Часто выявляется сочетание нескольких факторов (42 %). По данным ряда авторов, в процентном выражении причинами невынашивания беременности могут быть следующие факторы: генетический (3 %), маточный (5 %), гормональный (15–33 %), иммунологический (27–29 %), инфекционный (10–27 %), гемостазиологический (27–40 %) и другие [8, 23, 24].

Механизм прерывания беременности часто реализуется через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, нарушения кровотока в артерии пуповины плода, что ведет к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормон-продуцирующей функции плаценты. Гиповаскуляризация хориона в I триместре беременности может быть маркером развития во II–III триместрах гестационных осложнений, связанных с нарушением плацентации (невынашивание беременности, ПН) [11, 25].

Одной из генетических причин невынашивания беременности являются хромосомные нарушения плода. Гибель эмбриона по причине хромосомных аномалий обычно в 70 % случаев приводит к выкидышу в I триместре беременности. Частота встречаемости хромосомных нарушений зависит также от возраста матери. Так, хромосомные нарушения как причина выкидыша чаще встречаются у женщин старше 35 лет. Принимая во внимание эти факты, следует рекомендовать проведение кариотипирования после любого прерывания беременности, в особенности, если женщина старше 35 лет [26].

Среди факторов невынашивания беременности ряд авторов указывают на гормональные нарушения у женщин. Гормональный баланс женщины во время беременности нередко решает ее исход. Основным гормоном, способствующим пролонгированию беременности, является прогестерон, оказывающий множество положительных эффектов, в том числе обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, имплантацию эмбриона, функциональную активность трофобласта,

процесс формирования плаценты, рост и васкуляризацию эндометрия, повышает выработку эндотелина-1 при участии цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО α). Процесс имплантации протекает при взаимодействии гормональной и иммунной систем. Показано, что под влиянием стероидных гормонов во время беременности у женщин увеличивается количество естественных киллерных клеток (NK-клетки), которые мигрируют в эндометрий матки. Основная роль NK-клеток заключается в обеспечении иммуносупрессии в месте имплантации, росте и развитии трофобласта. Снижение концентрации прогестерона в сыворотке крови беременных способствует повышению цитолитической активности NK-клеток и, вероятно, является причиной прерывания беременности [11, 22, 24, 27].

Установлено, что при нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие его с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов 2 типа (Th-2), продуцирующих провоспалительные цитокины. Имплантация эмбриона определяется как процесс внедрения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий через децидуализацию стромы и достижения ею материнской микроваскуляризации. Успех имплантации во многом связан с эффективностью обмена сигнальными молекулами между эндометрием и эмбрионом. От этого «диалога» зависит дальнейшее развитие бластоцисты и адаптация (иммунотолерантность) к ней организма матери (основные этапы имплантации – контакт, адгезия и инвазия). Эндометрий находится под контролем эстрогенов, прогестерона и количества функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к стероидным гормонам с последующей экспрессией комплекса ростовых факторов, свойственных для ранней беременности [11, 22, 27].

Плацентация, сопровождающаяся неполной первой волной инвазией цитотрофобласта (8–9 неделя гестации), дисбалансом индукторов и ингибиторов ангиогенеза, морфологически проявляется в дальнейшем гипоплазией плаценты, редуцированной плацентарной васкуляризацией, снижением перфузии межворсинчатого пространства. У женщин с осложненным течением беременности имеет место нарушение маточного кровотока, которое проявляется повышением сосудистого сопротивления и, как следствие, уменьшением интенсивности кровотока в маточных артериях, декомпенсацией маточной гемодинамики, что является маркером неблагоприятного течения беременности. У беременных с рецидивирующими выкидышами значительно меньше продуцируется эндометрием противовоспалительных цитокинов, колониестимулирующего фактора, фактора ингибирования лейкозных клеток и его рецептора, гепарин-связывающего эпидермального фактора роста и других, оказывающих влияние на формирование бластоцисты и имплантацию [11, 22, 27].

Соматические заболевания у женщин являются отягощающей причиной невынашивания беременности. Характеристика состояния здоровья матерей недоношенных детей показала, что число женщин с соматическими заболеваниями составляет 80,0–91,67 %. Сочетание нескольких соматических заболеваний наблюдалось у 16,6 % беременных женщин с преобладанием болезней сердечно-сосудистой системы (53,5 %). Частой причиной невынашивания беременности является сахарный диабет, метаболический синдром и заболевания щитовидной железы, которые могут носить транзиторный характер. Основными перинатальными факторами риска являются: анемия у матери во время беременности (35 %), артериальная гипертензия (12 %), ожирение (18 %), перенесенные вирусные инфекции (8 %). При этом, как правило, развивается ПН в ранние или более поздние сроки беременности, а также ЗРП. Наличие сочетанной гинекологической патологии, в том числе высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (уреаплазмоз, урогенитальный хламидиоз, эндометриоз, хориоамнионит, кольпит, хронический цервицит, сальпингоофорит и др.) отмечается у 73,75 % беременных женщин [3, 7, 23].

До 80 % привычных выкидышей связаны с нарушениями аутоиммунного генеза и выработкой антител. К ним относятся антифосфолипидные антитела, антиспермальные антитела, антитела к тиреоглобулину. Причиной привычного невынашивания беременности в 27–42 % является АФС, причем без проведения лечения гибель эмбриона или плода наблюдается у 90–95 % женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам клеточных мембран. Патогенез АФС связан с образованием аутоантител с гетерогенной специфичностью, реагирующих с отрицательно заряженными фосфолипидами или фосфолипид-связывающими протеинами мембран эндотелия сосудов. Клиническими признаками АФС являются эпизоды артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Регистрируют случаи гибели морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позже; случаи преждевременных родов вследствие тяжелой ПЭ или эклампсии, ПН [19].

Рекомендуется обращать внимание на позитивный тест наличия волчаночного антикоагулянта, о чем свидетельствует удлинение АЧТВ в 1,2 раза и более. Из других лабораторных диагностических критериев АФС может быть умеренный или высокий уровень антител класса IgG и (или) IgM к кардиолипину, IgG и (или) IgM к β -2-гликопротеину 1 в плазме крови в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель. Диагноз АФС должен подтверждаться одним клиническим и одним лабораторным критерием [19].

Отцовские причины невынашивания беременности играют меньшую роль, чем материнские, за исключением хромосомной патологии. Однако у мужей женщин с привычным невынашиванием отмечается высокий процент нарушений сперматогенеза (олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия). Маточные факторы невынашивания беременности включают в себя истмико-цервикальную недостаточность (далее – ИЦН), нарушение механизма трансформации эндометрия функционального и органического генеза, патологию рецепторного аппарата, пороки развития, опухоли матки, внутриматочные синехии, генитальный инфантилизм. В структуре невынашивания во II триместре беременности на долю ИЦН приходится 20–40 % случаев, при этом рождается 23 % недоношенных детей. Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, связан с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала, в результате чего плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки [9, 28].

Социально-биологические факторы невынашивания беременности многообразны и могут быть причиной невынашивания беременности. К ним относятся неблагоприятные условия труда и быта, дефицит питания, отношения в семье, курение, алкоголизм, экологическая среда и другие [9, 24].

Патогенез и механизм межклеточных взаимодействий между функциональной активностью клеток плаценты и функциональной активностью клеток трофобласта остается недостаточно изученным. Механизм прерывания беременности часто реализуется через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, что приводит к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормон-продуцирующей функции плаценты [11, 22, 24, 25].

Патогенетические основы эндотелиальной дисфункции в системе «мать-плацента-плод» нередко закладываются в I триместре беременности. Дисфункция эндотелия, сопровождающаяся изменением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), активацией естественных киллерных клеток эндометрия (CD3-CD56+), является частой причиной невынашивания беременности ранних сроков и преждевременных родов [11, 22].

Иммунологические изменения, лежащие в основе ранних потерь беременности, обусловлены ранним нарушением реакций врожденного (неспецифического, естественного), адаптивного (приобретенного) клеточного и гуморального иммунного ответа. Недостаточная функциональная активность системы мононуклеарных

фагоцитов и нейтрофилов, осуществляющих процесс фагоцитоза, прежде всего проявляется нарушением врожденного звена иммунитета.

Коагуляционные и антикоагуляционные процессы непосредственно обеспечивают сосудистая стенка, тромбоциты, система адгезивных молекул, плазменные факторы. Активация тромбоцитов и других клеток при дисфункции эндотелия приводит к нарушению реологических свойств крови в системе микроциркуляции и формированию микротромбов. Микротромбы фибринового сгустка в сосудах маточно-плацентарного комплекса приводят к плацентарной недостаточности, гипоксемии плода, ЗРП, преждевременным родам [21, 22, 25].

В последние годы наряду с дисфункцией эндотелия все большее внимание исследователей уделяется процессу апоптоза в регуляции механизма и поддержания тканевого гомеостаза соматических клеток. Механизм повреждения, адаптации и восстановления утраченных клеток обеспечивается апоптозом с последующей пролиферацией клеточной популяции для поддержания клеточного гомеостаза. На этапе инвазии развивающегося эмбриона резистентность беременности обеспечивает соотношение цитокинов, продуцируемых Т-хелперами (Th)1- и Т-хелперами (Th2) субпопуляциями лимфоцитов фетоплацентарной области. Преобладание синтеза Th2-лимфоцитами цитокинов противовоспалительного характера (ИЛ-4 и ИЛ-2) способствует полноценной инвазии за счет ограничения цитологической и апоптогенной активности децидуальных клеток [25, 29].

Недостаточность резерва неспецифической резистентности у беременной, изменение функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне высокого уровня цитокинового спектра приводят к срыву адаптации организма женщины к беременности. Дисбаланс между клетками неспецифической резистентности, субпопуляциями клеточного адаптивного иммунитета и цитокин-продуцирующей активностью приводит к прогрессированию иммунных, воспалительных процессов и нарушению состояния микроциркуляции. Вероятность возникновения нарушения иммунной системы увеличивается с напряжением (стрессом), развитием синдрома хронической усталости и срыву адаптации организма женщины. Снижение функции иммунной системы является важным фактором риска осложненного течения беременности [8, 25, 29].

Нарушение факторов иммунной системы на фоне высокого уровня цитокинов в сторону повышения провоспалительных и снижения противовоспалительных приводит к плацентарной гипоксемии, развитию хронической плацентарной недостаточности (72,2 %), ЗРП (27,8 %), усугублению течения соматической патологии и к преждевременным родам. Данное положение позволяет рассматривать эти нарушения как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и тромбоцитов, тромбообразования в микроциркуляторном русле и может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия у женщины при беременности [8, 29].

Заключение. Проведенный анализ обзора литературы показывает, что несмотря на многочисленные исследования акушерских и перинатальных осложнений беременности патогенез их остается полностью нераскрытым. Сведения и полученная информация результатов исследования пока не привела к значительному улучшению благополучных исходов беременности. Существующие мероприятия по профилактике и терапии осложнений у женщин при беременности оказываются часто несвоевременными и недостаточно эффективными. Осложненное течение беременности и репродуктивные потери (невынашивание, преждевременные роды, недоношенность) в современном акушерстве продолжают оставаться одной из проблем демографической безопасности и главными медико-социальными факторами практического акушерства. Течение беременности во многом определяется состоянием репродуктивной системы женщины. Недостаточное обследование женщин до наступления беременности, отсутствие профилактики и лечебных мероприятий

приводит к стрессовым состояниям и к повторяющимся ранним репродуктивным потерям.

Анализ научных исследований и практических подходов к изучению осложнений беременности и репродуктивных потерь указывает на нерешенность данной проблемы. В литературе недостаточно освещается вопрос о состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста, не уделено должного внимания профилактике и лечебным мероприятиям с позиций патогенеза перинатальных потерь и минимизации акушерских осложнений. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости персонифицированных подходов к тактике ведения таких пациенток.

Литература

1. Серов, В.В. Неотложные состояния в акушерстве / В.В. Серов, Г.Е. Сухих, И.И. Баранов [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 784 с.
2. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – Москва: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
3. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 42–48.
4. Стрижаков, А.Н. HELLP-синдром: предпосылки развития, клинические формы, критерии диагностики / А.Н. Стрижаков, И.М. Богомазова, В.С. Федюнина [и др.] // Акушерство и гинекология, 2022. – №5. – С. 65–73.
5. Гнедько, Т.В. Многолетняя динамика частоты рождения недоношенных детей в Республике Беларусь / Т.В. Гнедько, С.А. Берестень // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 169–174.
6. Мурашко, М.А., Сухих, Г.Т., Пугачев, П.С. Международный и российский опыт мониторингирования критических акушерских состояний / М.А. Мурашко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №3. – С. 5–11.
7. Макацария, А.Д., Червенак, Ф.А. Бицадзе, В.О. Беременность высокого риска / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: МИА, 2015. – 920 с.
8. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
9. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с., с илл.
10. Сухих, Г.Т., Серов, В.Н. Баранов, И.И., Нестерова, Л.А. Итоги XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» – 2022 / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №11. – С. 5–13.
11. Горина, К.А., Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К.А. Горина, З.С. Ходжаева, Д.М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С.12–29.
12. Оленев, А.С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 48–58.
13. Макацария, А.Д., Акиншина, С.В., Бицадзе, В.О. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.
14. Кан, Н.Е. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии / Н.Е. Кан, Д.Д. Мирзабекова, В.Л. Тютюнник, А.М. Красный // Акушерство и гинекология. – 2022. – №12. – С. 5–10.
15. Honigberg, M.C., Truong, B., Khan, R.R. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M.C. Honigberg [et al.] // Nat Med. – 2023. – 29(6):1540–1549. – doi:10.1038/s41591-023-02374-9.
16. Сидорова, И.С. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, М.Б. Агеев, М.А. Кирьянова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №2. – С. 46–58.
17. Kongwattanakul, K. Incidence, characteristic, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome / K. Kongwattanakul, P. Saksiriwuttho, S. Chaiyarach, K. Thepsuthammarat // International J. of Women's Health. – 2018. – №10. – P. 371–377.
18. Каттаходжаева, М.Х., Гайбуллаева, Д.Ф. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М.Х. Каттаходжаева, Д.Ф. Гайбуллаева // RE-HEALTH JOURNAL. – 2020. – №2/2 (6). – С. 10–13.
19. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – Москва, 2010. – 33 с.

20. Савицкая, В.М. Наследственные тромбофилии в невынашивании беременности / В.М. Савицкая, Н.С. Акулич, Е.В. Терешко, С.А. Павлюкова, А.А. Ниделько // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 8. – 2015. – С. 167–176.
21. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №3(27). – С. 8–14.
22. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 128–136.
23. Назарова, А.О. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, Е.Л. Бойко // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С. 43–48.
24. Пересада, О.А. Невынашивание беременности: диагностика, профилактика, лечение и реабилитация / О.А. Пересада // Искусство медицины. – 2008. – №7. – С. 33–52.
25. Айламазян, Э.К. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник РАМН. – 2013. – №11. – С. 13–21.
26. Гусина, А.А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Обзор литературы / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, О.В. Прибушная // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №1. – С. 101–111.
27. King, K. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage / K. King, S. Smith, M. Chapman, G. Sacks // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 52–58.
28. Дивакова, Т.С. Проблемы ведения пациентов с субамниотической гематомой и истмико-цервикальной недостаточностью / Т.С. Дивакова, Е.А. Мицкевич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. – Вып. 12. – Минск: «Медисонт», 2019. – С. 46 – 49.
29. Каганова, М.А. Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плодных оболочек при доношенной беременности и родовом излитии околоплодных вод / М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова // Акушерство и гинекология. – 2024. – №3. – С. 57–62.

THE PROBLEM OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)

**Kurlovich I., Vasiliev S., Perecada O.A. Vashchilina T., Pankratova O., Viktor S.,
Zubovskaya E., Spiridonova E.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Institute for advanced training and retraining for BSMU,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents data from a literature review on the problem of severe obstetric and perinatal complications, and describes in detail the pathogenetic aspects of the development of preeclampsia and miscarriage. The role of exogenous and endogenous factors in the development of complicated pregnancy and reproductive losses is described in detail.

Keywords: obstetric and perinatal complications, major obstetric syndromes, miscarriage, preeclampsia.

Поступила 24.09.2024