

*На правах рукописи*



**Джоджуа Татьяна Валентиновна**

**ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИОРГАНЫХ  
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ  
НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Донецк – 2018

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Городник Георгий Анатольевич**

член-корреспондент НАМНУ, доктор медицинских наук, профессор

**Чайка Владимир Кириллович**

**Официальные оппоненты:**

**Бутров Андрей Валерьевич**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Потапов Александр Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Пырегов Александр Викторович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии - реанимации ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»

Защита состоится «05» октября 2018 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, Ленинский проспект, д.47, аудитория поликлиники. Тел. факс: +38(062) 341-44-02.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема профилактики и интенсивной терапии полиорганных нарушений остается в центре внимания медицины критических состояний уже не одно десятилетие (В.Л. Кассиль, 1995; Г.А. Рябов, 1999; R.P. Dellinger et al., 2008; Е.М. Шифман, 2010; Л.В. Згржебловская, 2017).

Это определяется высокой летальностью, трудностями диагностики, длительным регрессом полиорганных нарушений, высокой заболеваемостью, инвалидизацией, большим процентом осложнений (С. Zhang, 2012; Е.К. Айламазян, 2013; А.В. Куликов, 2014, М.П. Шувалова, 2014; О.Г. Фролова, 2014; Л.А. Бартош, 2015; N. Yousuf et al., 2015).

Несмотря на то, что медицина критических состояний обладает солидным арсеналом средств «экстракорпорального поддержания жизни» (S.F. Marasco, 2008; T. Goto et al., 2011; A. Undar et al., 2013; Kiran Shekar et al., 2014; V. Johnson, 2017) и в перспективе предполагается ее модификация в систему тотальной экстракорпоральной органной поддержки (A. Joseph et al., 2008; Me Cunn et al., 2009; S. Gramaticopolo, 2010; Ю.А. Мирончик, 2010; Z. Ricci, 2011), многие вопросы интенсивной терапии полиорганных нарушений далеки от своего решения.

Установлено (А.Д. Макацария, 2006; В.Н. Серов, 2006; Б.Е. Гребенкин, 2008; Е.Ф. Черкасская, 2012), что беременность сама по себе может активировать систему комплемента и достигать максимума при преэклампсии на фоне экстрагенитальной патологии. Поэтому изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать преэклампсию в рамках синдрома системного воспалительного ответа.

Наряду с этим генетический дефект при преэклампсии с неконтролируемой активацией системы комплемента может быть одной из причин развития полиорганной недостаточности (Е.В. Мозговая, 2003; V.S. Sandrim, 2008; О.В. Радьков, 2011; А.Е. Heazel, 2015; Н.Е. Кан и др., 2016).

Среди причин «близких к смерти» преэклампсия занимает второе место и достигает 23,9% (S. Camargo et al., 2011; Е.К. Айламазян и др., 2016; О.В. Туминина, 2016). На ее долю приходится 1-18% случаев материнской летальности, а перинатальная составляет 12-30% (И.Н. Костин, 2012; L.S. Olivera, 2013; У.Ю. Лебеденко, 2015).

Преэклампсия развивается у 6-12% здоровых беременных и у 20-40% беременных на фоне экстрагенитальной патологии (Н. Critchley, 2003; Z. D. Mulla, 2010; З.Е. Ержан, 2013; Я.Ф. Новаковская, 2014; В.А. Аксененко, 2015), а по некоторым данным достигает 60-80 % (М.М. Шехтман, 2008). Частота экстрагенитальной патологии среди беременных женщин составляет 35-50 % (J.A. Arroyo, 2008; T. Becker, 2008; S. Masoura, 2014)

Синдром полиорганных нарушений является основной причиной материнских летальных исходов и характеризуется быстрым, неожиданным и иногда молниеносным развитием (Е.И. Куликов, 2014; Е.М. Шифман, 2015). Существующие шкалы для оценки тяжести и прогноза неблагоприятных

исходов при синдроме полиорганного нарушения не могут быть использованы для их ранней диагностики и прогнозирования. (P. Reed et al., 1989; S.C. Robson et al., 1992; M.C. Mushambi et al., 1996; И.С. Сидорова, 2003; Г.М. Савельева, 2006).

Возможность улучшить результаты интенсивной терапии у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии представляется путем разработки программы профилактики и интенсивной терапии полиорганного нарушения на основании уточнения механизмов формирования полиорганного нарушения (Рекомендации ВОЗ, 2014; М.М. Шехтман, 2008; Н.К. Вереина, 2012; М.А. Гуревич, 2014; D. Schlembach, 2015).

Идеология работы сформулирована на аргументированных современных представлениях о развитии полиорганного нарушения у больных в критическом состоянии, в основе которых лежат универсальные типовые механизмы: медиаторный (SIRS, CARS, MARS), микроциркуляторный и связанный с ним реперфузионный и инфекционно-септический, в том числе и понятие «кишечник как недренированный абсцесс», феномен «двойного удара» и др. Согласно современным представлениям ССВО является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией в ответ на воздействие не только инфекционных факторов, но и на неинфекционные причины. При этом у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями синдром полиорганного нарушения является основной причиной материнских летальных исходов и характеризуется быстрым и прогрессирующим течением. При сочетании преэклампсии и экстрагенитальной патологии создаются реальные условия формирования неблагоприятных отдаленных последствий и необратимости полиорганного нарушения. Это требует усовершенствования ранней диагностики полиорганного дисфункций в связи с реальной возможностью перехода их в полиорганную недостаточность и уточнения сроков родоразрешения, метода обезболивания и интенсивной терапии на этапах лечения. Несмотря на многочисленные исследования, процесс формирования полиорганного нарушения у пациенток с преэклампсией требует уточнения, так как результаты интенсивной терапии больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии остаются неудовлетворительными, что подтверждается высокой материнской и перинатальной летальностью, длительным лечением, ухудшением качества жизни, отдаленными последствиями, моральными, физическими и экономическими потерями.

Это определяет новое направление в решении проблемы полиорганного нарушения у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии и предусматривает профилактику развития полиорганного нарушения. Предлагаемое направление требует безопасной и эффективной анестезии и интенсивной терапии, обеспечивающих регресс полиорганного нарушения, улучшение клинических исходов с повышением выживаемости и качества жизни.

**Цель исследования.** Улучшить результаты интенсивной терапии пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем профилактики полиорганного нарушения на основании уточнения механизмов их формирования.

**Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективное когортное исследование, проверяющее гипотезу роли условий, причин и факторов формирования полиорганного нарушения на основании анализа 1000 историй родов беременных и родильниц Донецкого региона.

2. Провести проспективное клиническое, когортное, контролируемое исследование, проверяющее гипотезу роли профилактики полиорганного нарушения в улучшении материнских и перинатальных исходов, сокращении периода регресса полиорганного нарушения, повышении выживаемости и качества жизни, сокращении физических, моральных и материальных потерь.

3. Определить роль полиморфизмов генов ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), в формировании полиорганного нарушения у женщин с преэклампсией на фоне гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии.

4. Провести сравнительный анализ морфологической картины плацент у пациенток с преэклампсией средней и тяжелой степени на фоне экстрагенитальной патологии.

5. Разработать диагностическую шкалу тяжести полиорганного нарушения у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем построения номограммической модели.

6. Усовершенствовать диагностический алгоритм эклампсии, HELLP синдрома, острой жировой дистрофии печени и острого панкреатита у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии с помощью формулы Байеса и последовательного анализа Вальда.

7. Провести сравнительный анализ влияния экстракорпоральной и традиционной антибиотикотерапии на продолжительность и эффективность лечения инфекции мочевыводящих путей.

8. Определить показатели периферического кровообращения для выбора метода анестезии при операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни.

9. Разработать программу профилактики полиорганного нарушения у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии на основании комплексного анализа анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных.

**Объект исследования** – беременные, роженицы и родильницы с преэклампсией и ее осложнениями на фоне экстрагенитальной патологии, их плоды и новорожденные.

**Предмет исследования** - полиорганное нарушение у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии.

**Научная новизна.** Впервые определено прогностическое значение тестирования показателей (II, ID, DD) полиморфизма генов ACE и eNOS в развитии преэклампсии, степени повышения АД, нарушении функции почек, функциональных нарушений у плода.

Впервые выявлена зависимость между гистоморфологическими изменениями в плаценте и тяжестью преэклампсии: от адаптационных изменений, представленных полнокровием, новообразованием ворсин, ангиоматозом, преобладанием мелких ворсин до органического повреждения ее структуры в виде инфарктов, фибриноидного некроза, кальцификаций.

Уточнены особенности гистоморфологических изменений в плацентах пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии: при пиелонефрите преобладали лейкоциты с лимфоидными клетками; при гипертонической болезни имели место признаки полнокровия, отека, ангиоматоза концевых пластин; при гипотиреозе выявлено скопление нейтрофилов, формирование и развитие инфарктов плаценты; при острой жировой дистрофии печени массивные отложения фибриноидных масс, преобладание клеток лимфоидного ряда, очаги некроза и воспаления.

Впервые при изучении 56 количественных и 10 качественных показателей путем построения многофакторных моделей классификации выявлено 38 факторов формирования полиорганных нарушений у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии. Каждый из них оценивался в баллах и имел определенную значимость от  $17,0 \pm 2,6$  (11,0 - 20,0) до  $48,5 \pm 5,5$  (41,0 -  $\infty$ ), что позволило впервые создать диагностическую шкалу оценки факторов формирования полиорганных нарушений - Preeclamptic poliorganic disorders scale – PPDS.

Впервые определены группы риска прогрессирования ПОН по предложенной шкале у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией и ее осложнениями на фоне экстрагенитальной патологии на основании определения суммы полученных прогностических коэффициентов в баллах. Компенсированные нарушения –  $17,0 \pm 2,6$  (11,0-20,0); декомпенсированные нарушения –  $28,8 \pm 6,4$  (21,0-40,0); недостаточность (частичная или полная утрата функции) –  $48,5 \pm 5,5$  (41,0 -  $\infty$ ), что позволило дифференцированно подходить к планированию лечебной тактики.

Впервые установлено, что риск летального исхода при применении программы профилактики полиорганных нарушений статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снижался: у пациенток с HELLP синдромом при  $\sum$  баллов по шкале ПОН перед родоразрешением ( $50,4 \pm 7,5$ ), ОШ=3,7 (95% ДИ 4,5-16,7); у пациенток с ОЖДП при  $\sum$  баллов ПОН перед родоразрешением ( $46,6 \pm 7,0$ ), АР=2/10,5 $\pm$ 7,0 (95% ДИ 0,0-24,3); у пациенток с ОП при  $\sum$  баллов ПОН перед родоразрешением ( $43,0 \pm 5,4$ ), АР=1/7,1 $\pm$ 6,9 (95% ДИ 0,0-20,6); у пациенток с СД при  $\sum$  баллов ПОН перед родоразрешением ( $26,7 \pm 4,2$ ), АР=1/6,8 $\pm$ 5,4 (95% ДИ 0,0-19,7).

Установлено, что продолжительность регресса (сутки) полиорганных нарушений **статистически** значимо снижалась при применении программы профилактики полиорганных нарушений и составила у пациенток с преэклампсией на фоне: ГБ  $4,6 \pm 0,7$  (95% ДИ 2,0-9,0) при  $p \leq 0,001$ ; ВСД  $3,5 \pm 0,9$  (95% ДИ 2,0-9,0) при  $p \leq 0,001$ ; ББ  $3,3 \pm 1,1$  (95% ДИ 2,0-5,0) при  $p \leq 0,001$ ; ГП  $4,6 \pm 0,7$  (95% ДИ 4,0-6,0) при  $p \leq 0,001$ ; ПН  $4,8 \pm 2,1$  (95% ДИ 2,0-13,0) при  $p = 0,056$ ; ГТ  $3,5 \pm 1,6$  (95% ДИ 1,0-8,0) при  $p \leq 0,001$ ; ОЖ  $4,5 \pm 0,8$  (95% ДИ 3,0-6,0) при  $p = 0,017$ ; СД  $5,5 \pm 0,9$  (95% ДИ 4,0-7,0) при  $p \leq 0,001$ .

При осложнениях преэклампсии: HELLP  $6,6 \pm 1,1$  (95% ДИ 5,0-9,0) при  $p \leq 0,001$ ; ОЖДП  $5,3 \pm 1,1$  (95% ДИ 4,0-7,0) при  $p \leq 0,001$ ; ОП  $8,1 \pm 3,3$  (95% ДИ 0,0-12,0) при  $p = 0,003$ .

Впервые путем оценки периферического кровотока доказаны преимущества нейроаксиальных методов анестезии при операции кесарева сечения, проявляющиеся улучшением индекса отражения  $RI = 35,0 \pm 1,0$  и индекса жесткости  $SI = 6,64 \pm 0,2$  по сравнению с показателями при общей анестезии  $RI = 54,4 \pm 2,7$  и  $SI = 8,94 \pm 0,2$  при ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении со здоровыми беременными  $RI = 28,2 \pm 2,3$  и  $SI = 6,2 \pm 0,2$  при ( $p \leq 0,05$ ) у пациенток с преэклампсией на фоне гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии.

Впервые установлено, что экстракорпоральная антибиотикотерапия способствовала пролонгации беременности у пациенток с преэклампсией на фоне ПН с  $3,5 \pm 1,3$  (95% ДИ 1,0-5,0) до  $6,7 \pm 7,0$  (95% ДИ 2,0-34,0) при  $p \leq 0,001$ , на фоне ББ с  $4,0 \pm 1,8$  (95% ДИ 2,0-8,0) до  $9,1 \pm 4,5$  (95% ДИ 2,0-16,0) при  $p = 0,005$ .

Усовершенствован диагностический алгоритм неврологических нарушений путем бальной ( $p \leq 0,05$ ) оценки состояния центральной и вегетативной нервной системы у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии и ее осложнениями, что позволило прогнозировать развитие эклампсии: сознание  $54,0 \pm 18,2$  (95% ДИ 0,0-90,0); головная боль  $12,3 \pm 8,0$  (95% ДИ 0,0-20,0); зрительные нарушения  $9,3 \pm 4,6$  (95% ДИ 0,0-20,0); неврологические нарушения  $36,4 \pm 11,3$  (95% ДИ 0,0-50,0); вегетативные нарушения  $46,2 \pm 9,4$  (95% ДИ 0,0-70,0).

Усовершенствован диагностический алгоритм HELLP синдрома путем определения изменений структуры эритроцитов в мазке крови и оценки их значимости в баллах  $8,6 \pm 2,1$  (95% ДИ 0,0-40,0), что позволило улучшить раннюю диагностику HELLP синдрома на 36%.

Впервые сформулирована программа профилактики полиорганых нарушений, включающая: генетическое тестирование, мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести и прогнозирование исхода полиорганых нарушений, индивидуально ориентированную анестезию и интенсивную терапию.

**Теоретическая значимость работы.** В основе формирования полиорганых нарушений лежат типовые процессы поражения органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния, а инициирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспалительного ответа у пациенток с преэклампсией может иметь различные механизмы, в том числе их сочетание: генетические, ишемически-реперфузионные, инфекционные, аутоиммунные.

Множество агрессивных медиаторов системного воспаления, воздействуя на клеточные компоненты, формируют микроциркуляторный и митохондриальный дистресс-синдром у пациенток с тяжелой преэклампсией. Некорректируемый своевременно, этот синдром вместе с метаболическим и иммунным дистрессом приводят к биоэнергетической недостаточности клеток и развитию синдрома полиорганной недостаточности с высоким риском неблагоприятного исхода.

Непосредственным фоном, определяющим тяжесть полиорганых нарушений у пациенток с преэклампсией, являются экстрагенитальные заболевания, подразумевающие эндотелиальную дисфункцию с нарушениями органной микроциркуляции различной степени, в частности инфекции, эндокринопатии, гипертензивные расстройства, приобретенные и генетически обусловленные тромбофилии.

Основной особенностью синдрома полиорганых нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неудержимость процесса повреждения жизненно-важных органов от утраты их способности к поддержанию жизненных функций до структурных органных повреждений, что создает необходимость в формировании нового направления интенсивной терапии – профилактики прогрессирующего полиорганых нарушений.

Принципиально важным прогностическим признаком является своевременная оценка количества системных дисфункций: при развитии дисфункции по одной системе летальность составляет 25-40 %, при развитии дисфункции по двум системам - 55-60 %, при развитии дисфункции по трем системам - 75-98 %, при развитии дисфункции четырех и более систем летальность приближается к 100 %.

Среди множества факторов развития преэклампсии, таких как генетическая предрасположенность, иммунологический конфликт, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, инфекции, гипертензии), нарушения процессов плацентации занимают центральное место и формируют ишемически-реперфузионные изменения в плаценте, которые при нарушении баланса про- и противовоспалительных медиаторов приводят к тотальной эндотелиальной дисфункции и клиническим проявлениям тяжелой преэклампсии вплоть до развития необратимой полиорганной недостаточности.

Преэклампсия ассоциируется с наличием совокупности полиморфизмов генов вовлеченных в процесс регулирования функций эндотелия. Полиморфизм генов eNOS и ACE при неблагоприятном сочетании аллелей II, ID, DD определяет прогностическое значение тестирования показателей полиморфизма генов в развитии преэклампсии, степени повышения АД, нарушении функции почек, функциональных нарушений у плода.

Общая анестезия при тяжелой преэклампсии на фоне ВСД и гипертонической болезни отрицательно влияет на объем внутрисосудистой жидкости, венозный возврат и тонус сосудов, способствуя нарушению периферического кровообращения, создавая условия для ухудшения микроциркуляции и прогрессирующего полиорганых нарушений. На основании анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой плетизмографии доказаны преимущества нейроаксиальных методов анестезии, которые улучшают периферическое кровообращение и позволяют избежать осложнений, связанных с общей анестезией.

**Практическая значимость работы.** Тестирование полиморфизмов генов, участвующих в регуляции функции эндотелия (eNOS и ACE) позволяет

выявить женщин с повышенным риском развития тяжелой преэклампсии и заблаговременно начать индивидуальную профилактику прогрессирования полиорганных нарушений.

Определена диагностическая роль 38 факторов формирования полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии, которые представлены в виде диагностической шкалы оценки полиорганных нарушений.

Оценка тяжести полиорганных нарушений (компенсированные, декомпенсированные, недостаточность) в динамике предотвращала факт «неожиданности» их прогрессирования.

Лечебная тактика определяется стадией (компенсированные, декомпенсированные, недостаточность) полиорганных нарушений и характером и тяжестью экстрагенитальной патологии.

Диагностика, мониторинг, индивидуально ориентированная интенсивная терапия экстрагенитальной патологии с учетом понимания основных механизмов ее патогенеза, профилактируют прогрессирование полиорганных нарушений и в ряде случаев создают условия для пролонгации беременности, а в случае досрочного родоразрешения улучшают отдаленный прогноз.

Нерациональная гипотензивная, противосудорожная и инфузионная терапия, недостаточная реализация мультидисциплинарного подхода и задержка с переводом в многопрофильное учреждение создают реальную угрозу прогрессирования полиорганных нарушений с вероятными неблагоприятными исходами.

**Методология и методы исследования.** Программа исследования включала 5 этапов: ретроспективный анализ, проспективное исследование, создание диагностической и прогностической шкал полиорганных нарушений, создание программы профилактики полиорганных нарушений, оценка ее эффективности. Методы исследования: аналитический, генетический, клинический, лабораторный, инструментальный, статистический.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

Тестирование полиморфизмов генов, участвующих в регуляции функции эндотелия (eNOS) и (ACE), позволяет прогнозировать риск развития преэклампсии и определяет характер прогрессирования полиорганных нарушений.

Ишемические и реперфузионные процессы в плаценте, сопровождаемые нарушениями баланса про- и противовоспалительных медиаторов - главное звено в формировании клинических проявлений тяжелой преэклампсии на фоне экстрагенитальных заболеваний.

Диагностическая и прогностическая шкалы оценки полиорганных нарушений – главный инструмент в определении лечебной тактики у беременных с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии.

Фактором риска развития и тяжести преэклампсии является наличие экстрагенитальной патологии, включая эндокринопатии, гипертензивные нарушения, инфекцию мочевых путей.

Тяжесть преэклампсии определяется наличием и стадией полиорганных нарушений от нарушения органных функций до их недостаточности.

Прогрессирование полиорганных нарушений является основной причиной неблагоприятных исходов у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии.

Программа профилактики полиорганных нарушений, включающая генетическое тестирование, мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести полиорганных нарушений, патогномоничную и индивидуально ориентированную анестезию и интенсивную терапию, позволила снизить материнскую и интранатальную смертность, увеличить срок пролонгации беременности, сократить продолжительность регресса полиорганных нарушений, продолжительность искусственной вентиляции легких.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит сама идея работы, которая после обсуждения с научными консультантами, проф. Г.А. Городником и проф. В.К. Чайкой, приобрела окончательный вид. Проведен информационный поиск, проанализирована литература по избранной теме. Совместно с сотрудниками отделения анестезиологии и интенсивной терапии ДРЦОМД автором были изучены и проанализированы анамнестические, клинические, биохимические, генетические, функциональные показатели у 915 беременных поступивших в отделение анестезиологии и ИТ и у 38 соматически здоровых беременных пациенток. Генетические и некоторые биохимические исследования проводились в лабораториях ЦНИЛ ДонНМУ им. М. Горького. Забор клинического материала для исследования производился Джоджуа Т.В. по согласованию с родственниками больных, самой пациентки, лечащего врача и администрации лечебного учреждения. Статистическая обработка материалов проводилась при участии к.мед.н., доц И.В. Коктышева. Соискателем лично выполнялись: осмотр пациенток, сбор анамнеза, назначение необходимого обследования и лечения. Определялись параметры центральной гемодинамики, анализировались данные плетизмограммы, катетеризировались периферические венозные сосуды, по показаниям подкожная вена, наружная яремная вена и магистральные сосуды. Самостоятельно проводилась общая и варианты нейроаксиальной анестезии при операции кесарева сечения, нейроаксиальные методы анальгезии родов. Совместно с врачами отделения гравитационной хирургии выполнялся гравитационный и фильтрационный плазмаферез (ПФ), ультрафиолетовое облучение аутокрови (АУФОК), экстракорпоральная антибиотикотерапия (ЭАБТ), рентгенооблучение венозной аутокрови (РОВАК) – терапия, озонотерапия. Совместно с патологоанатомами проводились гистологические исследования плацент родильниц. Проведены все предложенные методики: от диагностики степени тяжести ПОН, определения показаний и времени для родоразрешения (совместно с акушерами-гинекологами) до выбора метода анестезии и ее проведения, а также выполнения комплекса ИТ на всех этапах критического состояния. Разработан ряд алгоритмов для проведения анестезии и ИТ у пациенток с ПЭ на фоне

экстрагенитальной патологии. Уточнены особенности формирования полиорганных нарушений при фоновой экстрагенитальной патологии, усовершенствованы и адаптированы методы анестезии и ИТ в этих группах беременных.

Работа являлась фрагментом научно-исследовательской работы (НИР) по заказу МЗ Украины «Профілактика та інтенсивна терапія мультисистемної дисфункції при гестозах, обумовленої генералізованою внутрішньосудинною запальною реакцією» (№ государственной регистрации 0102U006786, шифр темы МК 03.04.03) и НИР «Современные подходы к диагностике, оценке степени тяжести, проведению интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией и эклампсией» (№ государственной регистрации: 0107U010185, шифр темы МК 03.04.03), где автор был ответственным исполнителем. Автор является соисполнителем НИР по заказу МЗ ДНР «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной недостаточности у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (ВКГОКП: шифр МЗ 16.09.33).

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Результаты работы внедрены в работу отделений анестезиологии и ИТ ДРЦОМД, родильных отделениях ГБ №6, № 24, № 9 г. Донецка, перинатальных центрах 2 уровня в гг. Макеевка и Донецк.

Основные положения работы доложены и обсуждены на 2 Международной научной конференции «Мікроциркуляція та її вікові зміни» (г. Киев, 2002), на IV, V и VI Национальных конгрессах анестезиологов Украины (Донецк, 2004; Киев, 2008; Одесса, 2012), Национальном конгрессе акушеров-гинекологов Украины (Одесса, 2011), Пленуме правления Ассоциации акушеров-гинекологов Украины (Черновцы, 2011), Международной научно-практической конференции «Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015» (Донецк, 29-30 октября, 2015), I республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 16-17 июля, 2016), научно-практической ON-LINE конференции «Боль в современной медицине» (Донецк, 17 марта, 2017); научно-практической конференции «Инновационные технологии в практике врача-клинициста» (Донецк, 31 марта, 2017); научно-практической конференции «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности», посвященной 25-летию Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (Донецк, 19 мая, 2017); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 15-16 ноября, 2017). Результаты проведенной работы с практическими выводами неоднократно докладывались на заседаниях кафедры анестезиологии, ИТ и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (2005, 2006, 2008, 2010 и 2012 гг.), заседаниях Донецкой областной ассоциации анестезиологов (2007, 2009, 2011, 2012 и 2013 гг.) и днях специалиста Донецкой Народной Республики (2016, 2017 гг.). Выводы работы были включены в лекции, которые автор читал для врачей-интернов и слушателей предаттестационных циклов усовершенствования врачей Донецкой области и Донецкой Народной Республики.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 74 работы, из них: 25 статей в изданиях ВАК Украины; 5 глав в монографиях; изданы 1 методические рекомендации, утвержденные МЗ Украины; 38 тезисов, получены 3 патента на полезную модель.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 429 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, методологии и методов исследования, 7 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Текст проиллюстрирован 62 таблицами, 21 рисунком, включает 436 литературных источников, среди которых 279 представлены латиницей и 197 кириллицей.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Характеристика клинического материала и методов исследования**

**Клиническая часть исследования** была выполнена на протяжении 2001-2015 гг. на базе акушерской университетской клиники ДонНМУ им. М. Горького - в Донецком республиканском центре охраны материнства и детства (ДРЦОМД, генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор В.К. Чайка).

**Обследовано** 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией, 52 из них были досрочно родоразрешены в течение суток, в связи с чем, исключены из исследования. Редко встречающаяся ЭГП, которая сопровождалась гипертензией и/или протеинурией была представлена следующими заболеваниями: феохромоцитомы  $n = 1$ , хроническое заболевание почек  $n = 3$ , пузырьный занос  $n = 4$ , коарктация аорты  $n = 1$ , реноваскулярная АГ  $n = 3$ , гипертиреоз  $n = 2$ . В связи с отсутствием репрезентативности, эти пациентки были исключены из исследования. При изучении анамнеза, имеющихся документов, проведении регламентируемых обследований у 323 беременных не была выявлена ЭГП, и они также были исключены из исследования. Таким образом, были сформированы группа сравнения (233 беременные) (2 группа) и основная группа (293 беременные) (1 группа). В зависимости от вида экстрагенитальной патологии или осложнения беременности пациентки основной группы и группы сравнения были стратифицированы на 11 подгрупп. Обследование женщин проводилось при поступлении (I этап), перед родоразрешением (самостоятельные роды, КС) (II этап) и на 3-4 сутки послеродового/послеоперационного периода (III этап). Кроме того, была обследована группа соматически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа) (рисунок 1). Дизайн исследования представлен в таблице 1.

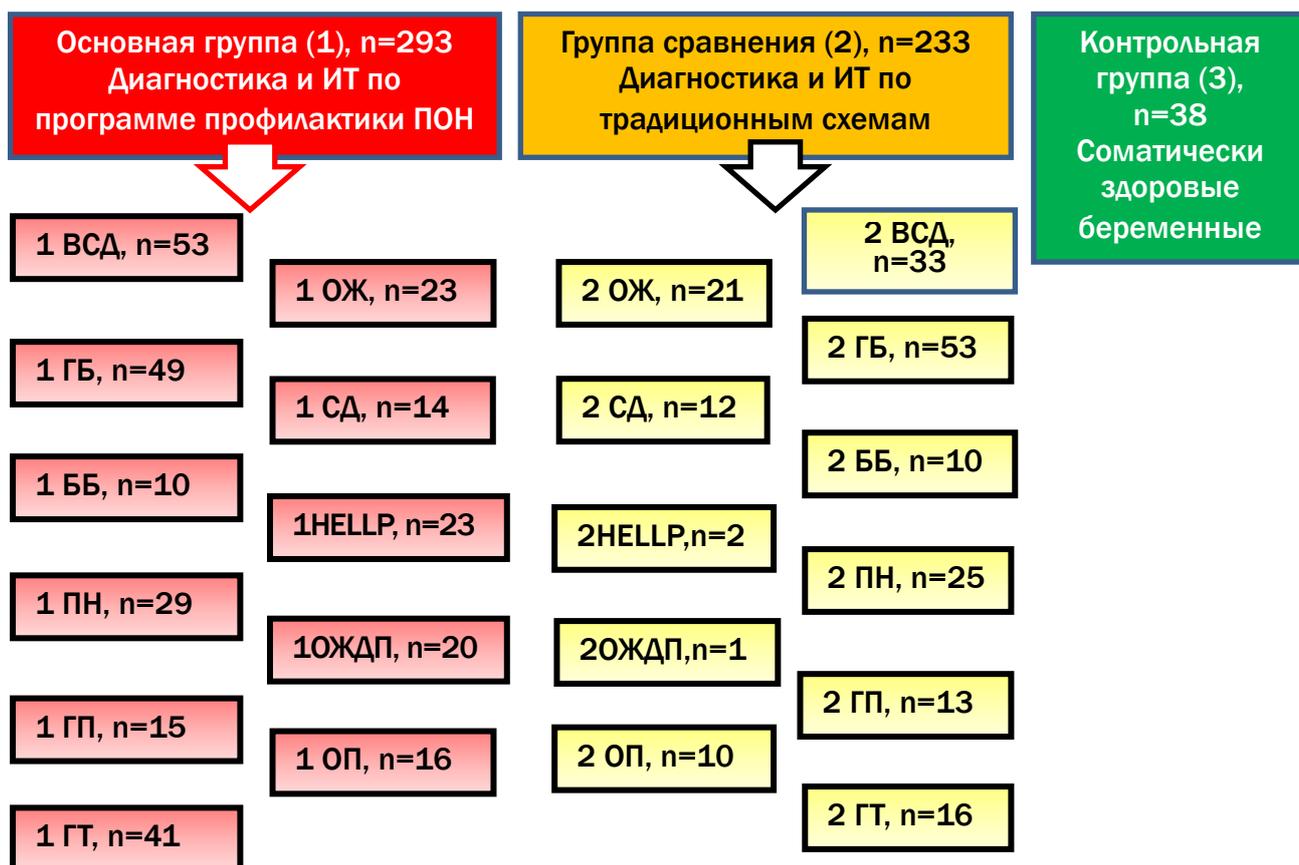


Рисунок 1. Характеристика беременных с ПЭ, ЭГП и осложнениями ПЭ

Таблица 1

#### Дизайн исследования

Организация основного исследования	<b>Ретроспективное</b> когортное исследование течения критического состояния у пациенток с преэклампсией
Гипотеза, которая проверяется	<p><b><i>Проверяется гипотеза роли условий, причин и факторов формирования полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие экстрагенитальной патологии у пациенток с преэклампсией затрудняет диагностику причины и тяжести полиорганных нарушений, способствует их прогрессированию.</li> <li>Недостаточное понимание основных механизмов патогенеза экстрагенитальной патологии, подразумевающей наличие эндотелиальной дисфункции, пролонгирует принятие решений и способствует прогрессированию полиорганных нарушений.</li> <li>Нерациональная гипотензивная, противосудорожная и инфузионная терапия или несвоевременная их реализация.</li> <li>Присутствие сочетаний разных полиморфизмов в генотипе женщины повышает индивидуальный риск развития преэклампсии и усугубляет тяжесть полиорганных нарушений.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пролонгация беременности при HELLP синдроме и острой жировой дистрофии печени связана с развитием множественных органных нарушений у беременной.</li> <li>• Недостаточная реализация мультидисциплинарного подхода и задержка с переводом в многопрофильное учреждение.</li> <li>• Полиорганные нарушения у больных тяжелой преэклампсией ассоциируются с низкими росто-весовыми показателями новорожденных и осложнениями течения неонатального периода (респираторный дистресс синдром, ДН, ателектазы легких).</li> </ul> <p><b>Перспективное</b> клиническое, когортное, контролируемое исследование течения критического состояния у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии</p> <p><i>Проверяется гипотеза роли профилактики полиорганных нарушений в улучшении клинических материнских и перинатальных исходов, общего состояния, сокращении периода регресса полиорганных нарушений, повышении выживаемости и качества жизни, сокращении моральных и материальных потерь</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полиорганные нарушения у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями являются основной причиной материнских и перинатальных потерь.</li> <li>• Программа профилактики полиорганных нарушений: тестирование генов предрасположенности, диагностика и компенсация экстрагенитальной патологии, диагностика тяжести полиорганных нарушений и своевременное родоразрешение</li> </ul>
Критерии включения пациентов в исследование	Беременные, роженицы и родильницы с преэклампсией и ее осложнениями на фоне экстрагенитальной патологии
Критерии исключения пациентов из исследования	Беременные, роженицы и родильницы, которые досрочно родоразрешены, и у них не было возможности выявить экстрагенитальную патологию. Беременные и родильницы с редко встречающейся экстрагенитальной патологией
Принцип разделения на группы	Наличие/отсутствие экстрагенитальной патологии, нозология экстрагенитальной патологии, проводимая диагностика, анестезия и интенсивная терапия (общепринятая, модифицированная)
Параллельные исследования (поисковые)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить роль полиморфизмов генов ангиотензин-конвертирующего фермента и эндотелиальной NO-синтазы, в формировании полиорганных нарушений у женщин с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Провести сравнительный анализ морфологической картины плацент у больных преэклампсией средней и тяжелой степени на фоне экстрагенитальной патологии.</li> <li>• Разработать диагностическую шкалу тяжести полиорганных нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем построения нозометрической модели.</li> <li>• Сравнение эффективности традиционного и экстракорпорального методов антибактериальной терапии</li> <li>• Сравнение влияния общей тотальной внутривенной и нейроаксиальной анестезий на микроциркуляцию по показателям периферического кровотока</li> </ul>
--	--

С целью объективизации оценки полученных результатов на III этапе у пациенток 1 и 2 групп были сформулированы общие критерии эффективности: исход для роженицы (жива, умерла), пролонгация беременности (сутки), СПОН (баллы), регресс СПОН (сутки), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер).

*Группа с традиционным подходом к диагностике, анестезии и ИТ (сравнения, №2).* Степень тяжести ПЭ определяли на основании приказов № 676, № 582, № 430 МЗ Украины. Лечебная тактика определялась тяжестью ПЭ. Анестезия (общая) проводилась традиционными методами.

*Группа, в которой применялась разработанная нами программа профилактики полиорганных нарушений (основная, №1).* Степень тяжести ПЭ определяли на основании оценки стадии полиорганных нарушений по шкале PPDS (патент № 80127) в дополнение с учетом рекомендаций вышеуказанных приказов МЗ Украины. Решение о досрочном родоразрешении или пролонгации беременности принималось в зависимости от стадии полиорганных нарушений. Параллельно осуществляли мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии. Наряду с общей анестезией, у пациенток с преэклампсией средней степени тяжести проводили нейроаксиальные методы анестезии при операции КС и анальгезии родов.

ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ДонНМУ им. М. Горького. Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). В работе были использованы диагностические тест-системы «SNP-экспресс»: «Инсерции/делеции Alu-элемента в гене ангиотензин I – превращающего фермента ACE Alu Ins/Del I>D» и «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T)» с двумя парами аллель-специфичных праймеров, разработанные НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Морфологические исследования фрагментов плаценты проводили по Ван Гизону. Выявленная зависимость между тяжестью ПЭ и характером изменений в плаценте подтверждала роль ишемически-реперфузионных нарушений в плаценте в формировании полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica For Windows 7.0». Все количественные величины представлены в виде  $M \pm sd$  (средняя арифметическая  $\pm$  стандартное отклонение);  $Me$  (медиана),  $Min - Max$  (минимальное – максимальное значение). При – сравнении зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона. Для сравнения структуры групп в процентах ( $P \pm m$ ) мы использовали  $\phi^*$  критерия Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали, и различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки влияния определенных факторов (способа диагностики, изменения клиничко-лабораторных параметров, характера интенсивной терапии и особенностей анестезии) на развитие клинических событий - исход для родильницы (жива, умерла), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер) были использованы расчеты отношения рисков – (RR) и шансов – (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

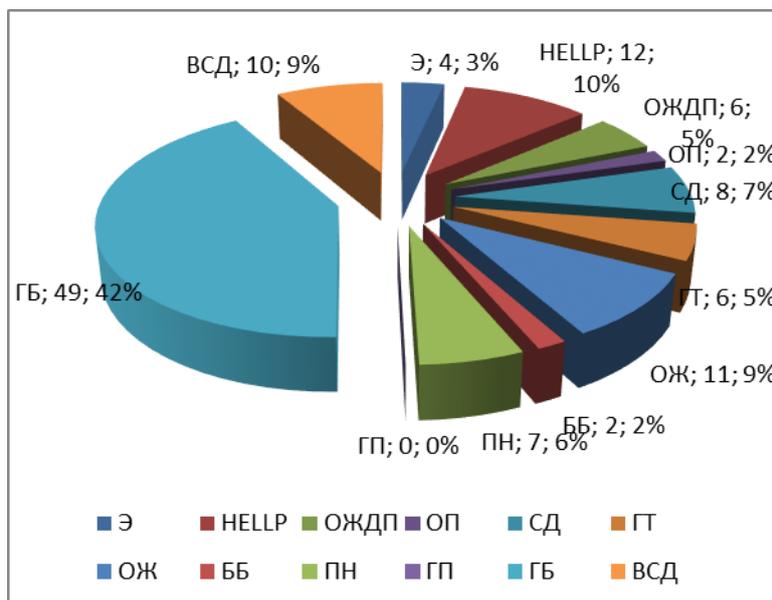
#### **Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

В результате ретроспективного исследования ПЭ и ее осложнения диагностированы у 20,2% (n=202) пациенток. ПЭ легкой степени у 3,0% (n=6), средней степени у 52,6% (n=106), тяжелая у 32,4% (n=66). Э у 2,0% (n=4), HELLP синдром у 6,0% (n=12), ОЖДП у 3,0% (n=6), ОП у 1,0% (n=2). У 46 % (n=93) имела место ЭГП: СД 1 типа – 8,6% (n=8); ГТ - 5,45% (n=6); ОЖ – 11,83% (n=11); ББ - 2,15 % (n=2); ПН – 7,53% (n=7); ГП - 0% (n=0); ГБ – 10,8% (n=10); ВСД – 52,7% (n=49) (Рисунок 2).

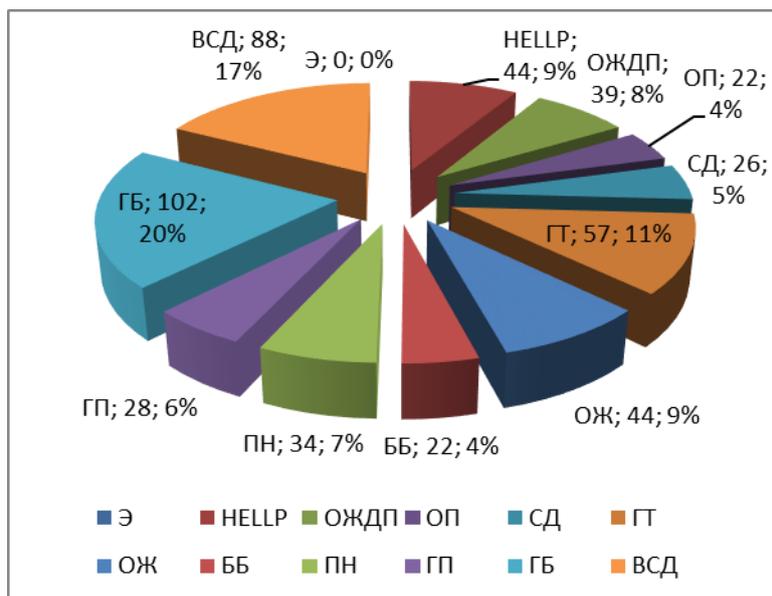
Материнская летальность у больных ПЭ и ее осложнениями в Донецком регионе с 2000 по 2011 год составила 12,75 % (от 7 % до 33 % в различные годы). В 86 % случаев причиной смерти были прогрессирующие полиорганные нарушения, включая острую ДН (28%), острую ССН (12%), преренальное и ренальное острое повреждение почек (ОПП) в стадии F (7%), гепатопатию (13%), энцефалопатию (8%).

В результате проспективного исследования ПЭ и ее осложнения на фоне ЭГП диагностированы у 67,06% (n=526) пациенток. ПЭ легкой степени у 2,7% (n=14), средней степени у 51,14% (n=269), тяжелая у 47,8% (n=243). Эклампсия у 0% (n=0), HELLP синдром у 8,37% (n=44) ОЖДП у 7,4% (n=39) и ОП у 4,18%

(n=22) пациенток. ЭГП: СД 1 типа – 4,94 % (n=26); ГТ - 10,84 % (n=57); ОЖ - 8,37 % (n=44); ББ - 4,18 % (n=22); ПН – 10,27 % (n=54); ГП - 5,32 % (n=28); ГБ - 19,39 % (n=88); ВСД - 16,73 % (n=102) (Рисунок 3).



**Рисунок 2. Ретроспективное исследование**



**Рисунок 3. Проспективное исследование**

Причины развития ПЭ зависят от многих факторов и до конца не изучены. Изучение частот генотипов исследуемого генетического маркера показало, что в контрольной группе и в группе беременных с ПЭ эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p \geq 0,05$ ). В результате проведенного генетического исследования у больных с ПЭ были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по

обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в (51,60%), в контрольной группе (26,70%) (Таблица 2).

Таблица 2

**Распределение полиморфизмов гена ACE в исследуемых группах**

Генотипы	Случаи (n=62)		Контроль (n=30)		P (F)	OR	95% ДИ	$\chi^2$ df P ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%				
I/I	8	12,9	9	30,0	0,034	0,346	0,118-1,015	6,4
I/D	22	35,5	13	43,3	0,138	0,719	0,295-1,751	2
D/D	30	51,6	8	26,7	0,014	2,933	1,134-7,586	0,04

Полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении генетического маркера I/D ACE в формировании артериальной гипертензии, одного из ведущих симптомов ПЭ. Выявлены ассоциации этого маркера с уровнем АД среди беременных с ПЭ. У беременных, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы D/D и I/D), уровень систолического АД  $160 \pm 15$  мм рт. ст., диастолического  $95 \pm 10$  мм рт. ст., статистически ( $p \leq 0,05$ ) достоверно выше аналогичных показателей пациенток с низкопродуктивным генотипом I/I ACE: систолического АД  $120 \pm 10$  мм рт. ст. и диастолического АД  $80 \pm 10$  мм рт. ст.

Проведенные исследования выявили, что генетический маркер I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии и содержанием креатинина плазмы у беременных. Пациентки с генотипом D/D ACE отличались более высоким содержанием белка в моче ( $3,0 \pm 0,7$ ) г/л, по сравнению ( $p=0,003$ ) с беременными с генотипом I/I ACE ( $1,4 \pm 0,3$ ). Уровень креатинина у женщин с генотипом D/D ACE составлял ( $240,8 \pm 64,2$ ) мкмоль/л, что статистически ( $p=0,002$ ) достоверно выше аналогичного показателя беременных с генотипом I/I ACE ( $148,3 \pm 42,4$ ) мкмоль/л. В патогенезе артериальной гипертензии ПЭ увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы и развивающаяся стойкая вазоконстрикция является одним из ведущих звеньев патогенеза. Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

Своевременное выявление генотипических вариантов, ответственных за развитие ПЭ представляется актуальным для формирования групп риска и позволит своевременно проводить профилактику возможных осложнений.

Изучение плацентарных изменений позволяет расширить представления о патогенетических механизмах формирования ПЭ и полиорганных нарушений. Нами проведено клиничко-морфологическое исследование течения беременности у 36 женщин с ПЭ средней и тяжелой степени на фоне различной

ЭГП. Морфологический раздел работы выполнен в патологоанатомических отделениях городской больницы №1 г. Донецка и ДОКТМО. Исследовано 36 плацент родильниц. Просмотр и фотосъемку микропрепаратов осуществляли на микроскопе «Leica» (Germany) с использованием цифровой фотокамеры «Carl Zeiss Jena» (Germany). Этапы формирования изменений в плаценте носили последовательный характер: от замедления кровотока к тромбозу в различных звеньях микроциркуляторного русла. Тяжелая ПЭ ассоциировалась с формированием декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности и сопровождалась увеличением объема незрелых ворсин без синцитиальных почек ( $8,34 \pm 0,33$ ; 95% ДИ 7,65-9,11) и ишемических инфарктов ( $9,12 \pm 0,24$ ; 95% ДИ 8,98-10,23) в сочетании с мелкоочаговым характером компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии капилляров стромы ( $7,96 \pm 0,34$ ; 95% ДИ 8,12-10,13) и пролиферации синцитиальных почек ( $12,24 \pm 0,28$ ; 95% ДИ 11,54-13,11). Выявлены специфические нарушения в структурных элементах плаценты в зависимости от экстрагенитальной патологии: на фоне острого ПН – большое количество лейкоцитов с лимфоидными клетками. На фоне ГБ – полнокровие, отек, ангиоматоз концевых пластин, очаги хорионамнионита. На фоне ГТ – скопление нейтрофилов и участки некроза, формирование и развитие инфаркта плаценты. При ОЖДП - массивные отложения фибриноидных масс, преобладание клеток лимфоидного ряда, очаги некроза и воспаления.

Обследовано 127 беременных с ПЭ на фоне эндокринопатий: гипотиреоз (ГТ), ожирение (ОЖ), сахарный диабет 1 типа (СД). Наибольшую группу ( $n = 57$ ) составили пациентки с ГТ. Наличие косвенных признаков гипотиреоза были поводом для дальнейшего обследования функции ЩЖ. Наблюдали субклинический ( $n = 37$ ), манифестный ( $n = 15$ ) и осложненный ( $n = 5$ ) гипотиреоз. У 28% пациенток имел место микседематозный отек подкожной клетчатки. Особенно опасным считали накопление жидкости в перикарде ( $n=3$ ). В некоторых случаях ( $n = 7$ ) наблюдали проявление других признаков гипотиреозидного полисерозита – асцит и гидроторакс. Типичный отек слизистой оболочки дыхательных путей и увеличенная ЩЖ создавали трудности во время интубации трахеи. Пациентки с ПЭ на фоне ГТ были сформированы в две группы: сравнения (2 гр.) с традиционным подходом к диагностике, анестезии и ИТ и основную (1 гр.), в которой применялась разработанная нами программа профилактики полиорганных нарушений. С целью исследования функционального состояния ЩЖ изучали уровень тиреотропного гормона (ТТГ). В первой и второй группе ТТГ при поступлении (1 этап лечения) составил ( $6,8 \pm 3,2$ ) IU/ml и ( $6,7 \pm 4,1$ ) IU/ml ( $p \leq 0,05$ ). Изменения свободного трийодтиронина ( $T_3$ ) констатировали ( $p \leq 0,05$ ) у пациенток с манифестным и осложненным гипотиреозом при поступлении ( $1,2 \pm 0,2$ ) пкг/мл (1 группа) и ( $1,4 \pm 0,8$ ) пкг/мл (2 группа). Уровень свободного тироксина ( $T_4$ ) составил при поступлении ( $p \leq 0,05$ ) в первой группе ( $0,4 \pm 0,06$ ) нг/дл и во второй ( $0,6 \pm 0,2$ ) нг/дл. Повышение антител к тиреопероксидазе (АТПО) ни у кого из пациенток не обнаружено: в 1 группе АТПО достоверно ( $p \leq 0,05$ ) не отличался от контроля ( $3,78 \pm 0,06$ ) МЕ/мл и во второй ( $4,02 \pm 0,03$ ) МЕ/мл. При всех формах

гипотиреоза назначалась полная заместительная доза L-тироксина из расчета 2–3 мкг на 1 кг массы тела. Поддержание низконормального (менее 2 МЕ/л) уровня ТТГ и высоконормального уровня свободного Т<sub>4</sub> свидетельствовали об адекватной заместительной терапии. После родов дозу L-тироксина снижали до обычной заместительной (1,6–1,8 мкг/кг). Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза являлось поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 МЕ/л. Скрининговый подход к лабораторной диагностике гипотиреоза и своевременная коррекция у пациенток с ПЭ дал возможность у беременных 1 группы пролонгировать беременность на фоне заместительной гормональной терапии без развития тяжелых жизнеопасных осложнений. Такой подход позволил родоразрешать женщин в более поздние сроки беременности, провести профилактику респираторного дистресса плода (РДС) и улучшить перинатальные показатели.

Таблица 3

**Анестезиологическое обеспечение КС и самостоятельных родов  
у пациенток с ПЭ на фоне эндокринопатий**

Группа	КС				Роды			
	ЭА	СА	КЭС	Общая анестезия	ЭА	СА	КЭС	в/в или в/м
Гипотиреоз (ГТ)								
1(n=41)	-	6	3	13	6	4	-	9
2(n=16)	-	-	-	9	-	-	-	7
Ожирение (ОЖ)								
1(n=23)	4	4	5	10				
2(n=21)	4	-	-	17				
Сахарный диабет 1 типа (СД)								
1(n=14)	2	2	-	10	-	-	-	-
2(n=12)	-	-	-	7	-	-	-	5

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ГТ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 3/18,8±9,8 (95% ДИ: 0,0 – 37,9), в первой группе 2/5,0±3,4 (95% ДИ: 0,0 – 11,8), p=0,067. Отношение рисков составило 3,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 23,4, а в первой группе 5,3. Отношение шансов – 4,4.

Наблюдали 44 беременных с ПЭ на фоне ОЖ: 1-я степень - ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> (n=22), 2-я степень - ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> (n=14) и 3-я степень - ИМТ>40 кг/м<sup>2</sup> (n=8). У всех беременных в первой группе оценивали риск трудной интубации по шкале «МОСКВА», которая имела чувствительность 100% и прогностическую ценность 60%. Использование алгоритмов профилактики аспирационного пневмонита в 100% случаев предупреждало это осложнение у пациенток. У пациенток первой группы инфузию антибактериальных препаратов с целью профилактики начинали за 30-40 минут до операции. У

всех пациенток 1 группы в периоперационном периоде с целью профилактики тромботических осложнений применяли компрессионные чулки или эластичные бинты и раннюю мобилизацию, по показаниям гепарины прямого действия, преимущественно низкомолекулярные.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ОЖ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил  $3/14 \pm 7,6$  (95% ДИ: 0,0 – 29,3), в первой группе  $3/13,0 \pm 7,0$  (95% ДИ: 0,0 – 26,8). Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 15,0. Отношение шансов – 1,1.

Среди эндокринопатий у 26 беременных с ПЭ имел место сахарный диабет 1 типа. Оценивали степень тяжести СД при поступлении (средней степени – 19, тяжелой степени – 7 больных). Декомпенсированный СД имел место у 2 больных. Во второй группе перед родоразрешением у 2 беременных и 3 родильниц развилась кетоацидотическая кома и у 3 родильниц гипогликемическая кома. Характерными были хронические осложнения (нефропатия у 16, ретинопатия у 8, и микроангиопатия нижних конечностей у 6 женщин. Диабетическая катаракта у 2 беременных). У 11 беременных кроме СД имел место гипотиреоз и ожирение. Критериями компенсации СД считали нормогликемию натощак (3,3-5,6 ммоль/л) и на протяжении суток (до 8,0 ммоль/л, отсутствие гипогликемий и ацидоза. Всем беременным в сроке беременности с 24 до 34 недель проводили профилактику РДС плода по схеме 6 мг дексаметазона в/м через 12 часов, всего 24 мг.

В первой группе все беременные были родоразрешены путем операции КС, из них в плановом порядке 11 беременных. (Таблица 3). Среди них летальных случаев не было, «близких к смерти» - 2. Во второй группе у 5 произошли самостоятельные роды, а 7 родоразрешены путем операции КС. Умерла одна больная, «близких к смерти» - 6.

В среднем доза инсулина составляла 0,8 ЕД/кг. Интенсивный режим предусматривал использование только простого инсулина и применялся при состояниях декомпенсации, во время родов или кесарева сечения. При базис-болюсном режиме введение инсулина короткого действия выполняли перед тремя основными приемами пищи и инсулина средней продолжительности действия перед завтраком и вечером перед сном. Две трети суточной дозы обеспечивали за счет продленного инсулина, а одну треть – средней продолжительности действия. Суточную дозу делили на три части, исходя из употребляемого количества углеводов. При оперативном родоразрешении накануне операции женщины получали ранее подобранную адекватную дозу инсулина. В день операции беременная не принимала пищу, инсулин не назначался или назначалась половина утренней дозы и в/в вводился р-р 5% глюкозы. Основной задачей при проведении аналгезии и анестезии у беременных с ПЭ на фоне СД считали поддержание оптимального уровня глюкозы в крови. Параметры гликемии подбирали индивидуально, но не стремились к полной нормализации содержания глюкозы в крови, так как

гипогликемические состояния, развивающиеся во время операции, считали более опасными, чем состояния гипергликемии.

Применяя нейроаксиальные методы анестезии и аналгезии помнили о предрасположенности больных СД к инфекционным осложнениям, поэтому пункцию и катетеризацию соответствующих пространств проводили в условиях исключительной стерильности. Во время операции стремились к достижению стабильной гемодинамики. Это осуществляли путем возмещения операционной кровопотери и коррекции нарушений водно-электролитного обмена. При выборе инфузионных сред помнили, что метаболиты некоторых из них могут привести к гипергликемии. Применение вазоактивных веществ (вазопрессоров и симпатомиметиков) у больных диабетом ограничивали из-за наличия микроангиопатии.

В раннем послеоперационном периоде все родильницы с ПЭ на фоне СД находились в отделении ИТ. Определение уровня гликемии повторяли каждые 3-4 часа, компенсацию нарушений углеводного обмена осуществляли с помощью малых доз простого инсулина. Однократная доза инсулина не превышала 10 ЕД. Частота введения зависела от выраженности гипергликемии. После восстановления естественного энтерального питания, коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек начинали лечение инсулином по схеме, примененной в предоперационном периоде. Как правило, это становилось возможным через 24-48 ч после операции. С целью послеоперационного обезболивания использовали анальгетики периферического действия (кетопрофен, кеторолак), династат, в случае необходимости — мощные (морфин, промедол) наркотические анальгетики, а также методы регионарной аналгезии.

Важными компонентами интенсивной послеоперационной терапии для больных СД являются профилактика и лечение гнойно-инфекционных осложнений. При проведении антибиотикотерапии назначали препараты широкого спектра действия. При подозрении на анаэробную инфекцию применяли метронидазол. Детоксикация и иммуномодуляция обеспечивались различными методами эфферентной терапии (плазмаферез, ЭАБТ, АУФОК, РОВОАК).

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и СД были статистически ( $p \leq 0,05$ ) выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил  $3/21,4 \pm 11,0$  (95% ДИ: 0,0 – 42,9), в первой группе  $1/6,3 \pm 6,1$  (95% ДИ: 0,0 – 18,1). Отношение рисков составило 3,4. Шанс развития этого события во второй группе был равен 27,3, а в первой группе 6,7. Отношение шансов – 4,1.

Наблюдали 88 пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД) и 102 беременные, у которых ПЭ развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ). В качестве базисного гипотензивного препарата использовался допегит - 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция (нифедипин по 5-10 мг через рот или под язык, фармадипин по 4-6 капель на язык, коринфар ретард по 20-40 мг/сут.), спазмолитики, седативные препараты. Диуретики применяли при отеке легких, отеке головного мозга. Базисным

противосудорожным препаратом считали магния сульфат, который одновременно обладал гипотензивным действием.

Первую стадию ГБ диагностировали в первой группе (n=49) у 26 беременных, вторую - у 15 и третью - у 8 женщин. ГБ первой степени наблюдали у 32, второй степени - у 10 и третьей - у 7 пациенток. Во второй группе (n=53) первую стадию ГБ диагностировали у 27 беременных, вторую - у 16 и третью - у 10 женщин. ГБ первой степени наблюдали у 36, второй - у 9 и третьей - у 8 пациенток. Для беременных с ПЭ и ГБ характерны были нарушения со стороны плода и новорожденного. Так ЗВУР на 2-3 недели наблюдали у 28 беременных в 1 группе и у 31 беременной во второй группе.

В зависимости от применяемой стратегии оценки тяжести беременной и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и ГБ были разделены на 2 группы (Таблица 4).

Таблица 4

**Анестезиологическое обеспечение КС и самостоятельных родов  
у пациенток с ПЭ на фоне гипертензий**

Группа	КС				Роды			
	ЭА	СА	КЭС	Общая анестезия	ЭА	СА	КЭС	в/м
Вегето-сосудистая дистония (ВСД)								
1(n=55)	-	14	-	25	12	-	-	4
2(n=33)	-	-	-	27	-	-	-	6
Гипертоническая болезнь (ГБ)								
1(n=49)	4	10	3	22	7	3	2	2
2(n=53)	-	-	-	45	-	-	-	8

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – это одна из самых распространенных инфекционных патологий у беременных женщин. ББ не является болезнью, однако может при определенных условиях трансформироваться в пиелонефрит. Беременным с ББ однократно назначали антибиотик: фосфомицина триметамол 3 г или проводили трехдневный курс лечения: амоксициллин/клавулат 625 мг 2 раза в день. Обязательным считали: целенаправленный выбор препарата с учетом чувствительности возбудителя, динамический бактериальный мониторинг, соблюдение фармакокинетических принципов терапии, направленный транспорт антимикробных препаратов в очаг поражения с применением экстракорпоральных технологий (ЭАБТ), коррекцию системных нарушений гомеостаза (Таблица 5).

Тяжелые, осложненные формы преэклампсии, такие как HELLP-синдром и ОЖДП, а также острый панкреатит являются критическими состояниями, при которых имеет место синдром полиорганной дисфункции с высокой вероятностью его трансформации в недостаточность, что сопровождается высокой летальностью. На ранних этапах диагностика этой патологии связана

не только с верификацией патологии между собой, но и с патологией печени и поджелудочной железы не связанной с беременностью.

Таблица 5

**Анестезиологическое обеспечение КС и самостоятельных родов  
у пациенток с ПЭ на фоне ИМП**

Группа	КС				Роды			
	ЭА	СА	КЭС	Общая анестезия	ЭА	СА	КЭС	в/в или в/м
<b>Бессимптомная бактериурия (ББ)</b>								
1(n=12)	-	2	-	6	4	-	-	-
2(n=10)	-	-	-	10	-	-	-	-
<b>Острый и хронический пиелонефрит (ПН)</b>								
1(n=29)	-	6	-	12	3	-	6	2
2(n=25)	-	-	-	17	-	-	-	8
<b>Гестационный пиелонефрит (ГП)</b>								
1(n=15)	-	2	-	7	3	2	-	1
2(n=13)	-	-	-	8	-	-	-	5

У 12 пациенток HELLP синдром сопровождался слабо выраженными симптомами тошноты, рвоты, болей в эпигастрии / верхнем наружном квадранте живота, в связи с чем, диагностика данного состояния запаздывала, что повлекло за собой смерть 1 пациентки – в первой группе (4,35%) и смерть 3 пациенток во второй группе (14,29%). Лабораторным критерием было наличие свободного гемоглобина в венозной крови более 0,5%. Однако эти признаки уже свидетельствуют о грубых изменениях гемостаза и о высоком риске развития полиорганной недостаточности. Для диагностики гемолиза на более ранней стадии у всех пациенток с преэклампсией изучали структуру эритроцитов в мазке крови. В связи с изменениями в системе гемостаза вариантом выбора при HELLP-синдроме была общая анестезия с ИВЛ, которую проводили по общепринятым методикам. С целью профилактики кровотечения вводили протромплекс (25-50 МЕ/кг).

Таблица 6

**Анестезиологическое обеспечение КС и самостоятельных родов  
у пациенток с ПЭ и ее осложнениями**

Группа	КС				Роды			
	ЭА	СА	КЭС	Общая анестезия	ЭА	СА	КЭС	в/в или в/м
<b>HELLP</b>								
1(n=23)	-	-	-	23	-	-	-	-
2(n=21)	-	-	-	19	-	-	-	2
<b>Острая жировая дистрофия печени (ОЖДП)</b>								
1(n=20)	-	-	-	20	-	-	-	-
2(n=21)	-	-	-	16	-	-	-	5
<b>Острый панкреатит (ОП)</b>								
1(n=12)	-	-	-	5	4	-	-	3

2(n=10)	-	-	-	8	-	-	-	2
---------	---	---	---	---	---	---	---	---

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза оценивали наличие или отсутствие мочи. При сохраненном диурезе ( $\geq 0,5$  мл/кг/ч) и при выраженном метаболическом ацидозе (рН менее 7,2) начинали введение раствора сода-буфер или 4% гидрокарбоната натрия 100-200 мл для предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек. Внутривенно вводили сбалансированные (предпочтительно) кристаллоиды (60-80 мл/кг массы тела) со скоростью до 1000 мл/ч. Наряду с этим стимулировали диурез салуретиками (фуросемид 20-40 мг дробно внутривенно) для поддержания темпа диуреза до 150-200 мл/ч. Осуществляли контроль уровня свободного гемоглобина в крови и моче. Выбранная тактика имела определенный риск в плане ухудшения течения ПЭ, но позволила избежать формирования острого канальцевого некроза и ОПП. При олигурии ( $\leq 0,5$  мл/кг/ч) ограничивали объем инфузий до 600 мл в сутки и начинали проведение плазмафереза. Признаками острого повреждения почек считали те случаи, когда диурез был менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида. Подтверждением повреждения почек было нарастание уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза или развитие почечной дисфункции и недостаточности стадии «I» или «F» по классификации «RIFLE».

В тех случаях, когда HELLP-синдром был диагностирован в послеродовом периоде для оценки степени СПОН также применяли шкалу PPDS. Такой подход позволил определить прогноз и тактику лечения конкретной пациентки. Тяжесть состояния пациенток при HELLP - синдроме была связана с прогрессированием полиорганной недостаточности (67%), включая респираторный дистресс синдром взрослых, разрыв подкапсульной гематомы печени (2,2%), развитие ОПП (32%), синдром ДВС (24%).

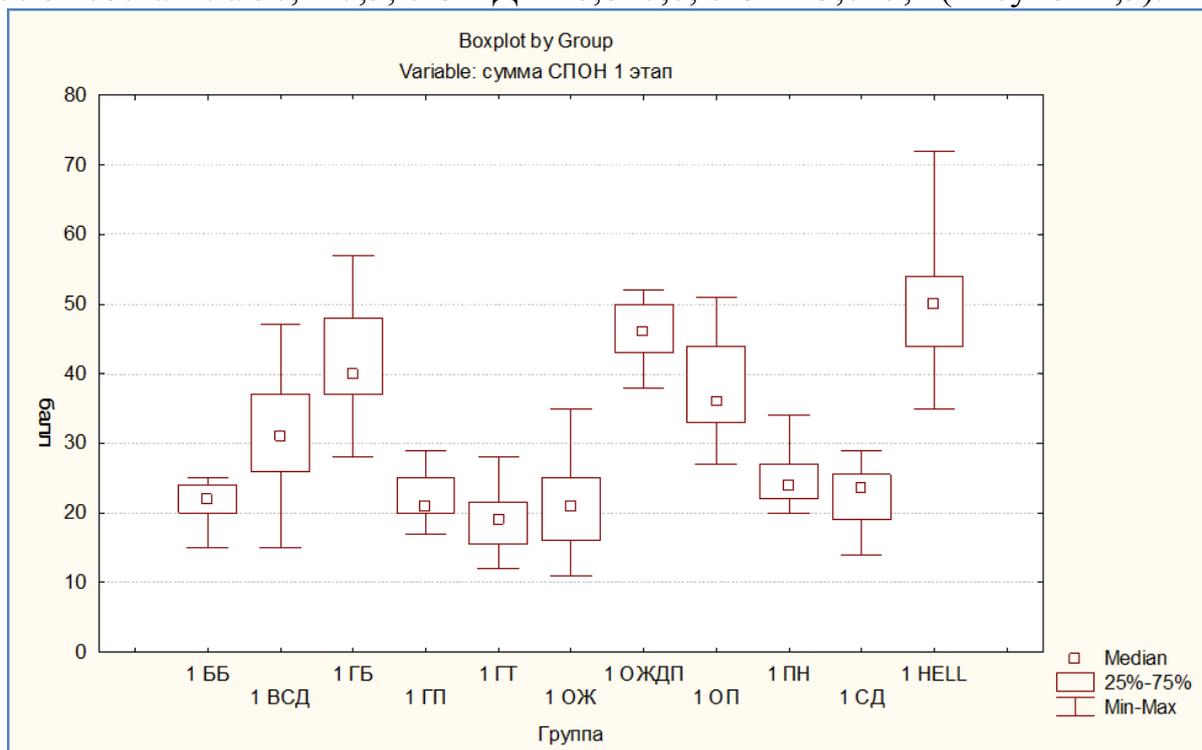
Следует констатировать, что на ранних этапах диагностика ОЖДП являлась достаточно сложной проблемой, связанной не только с верификацией патологии между собой, но и с патологией печени не связанной с беременностью. Неоправданная пролонгация беременности стала причиной летального исхода у 2 пациенток во второй группе, в первой группе летальных исходов не было. ИТ у пациенток с ОЖДП включала: антигипертензивную терапию – допегит 2-4 г в сутки, нифедипин, в том числе пролонгированные формы, клонидин по показаниям; сернокислую магнезию, как противосудорожный препарат с антигипертензивным действием; парентерально кортикостероиды (дексаметазон 16-24 мг/сут); трансфузионную терапию (10-20% альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, криопреципитат по показаниям); респираторную поддержку; нутритивную поддержку; коррекцию системы гемостаза; профилактику стресс-язв ЖКТ; внутривенное введение иммуноглобулинов; гепатопротекторы, эмпирическую антимикробную терапию по показаниям; экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, АУФОК, РОВАК).

У 22 беременных, находившихся на лечении в отделении ИТ Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства за период с 2000-2015 гг., была диагностирована преэклампсия средней и тяжелой степени и острый панкреатит. Возможно, у этих женщин имел место нераспознанный панкреатит в анамнезе, что предполагает у них наличие обострения хронически протекающего процесса. Чаще он встречался у повторнородящих женщин (n=14) с избыточной массой тела (n=8) и наличием эховзвеси, песка или камней в желчном пузыре (n=9). Во второй группе констатирована смерть одной родильницы, в первой группе материнской смертности не было, **серьезные осложнения наблюдались** у 3 беременных (ДВС синдром, лапаротомия, дренирование сальниковой сумки).

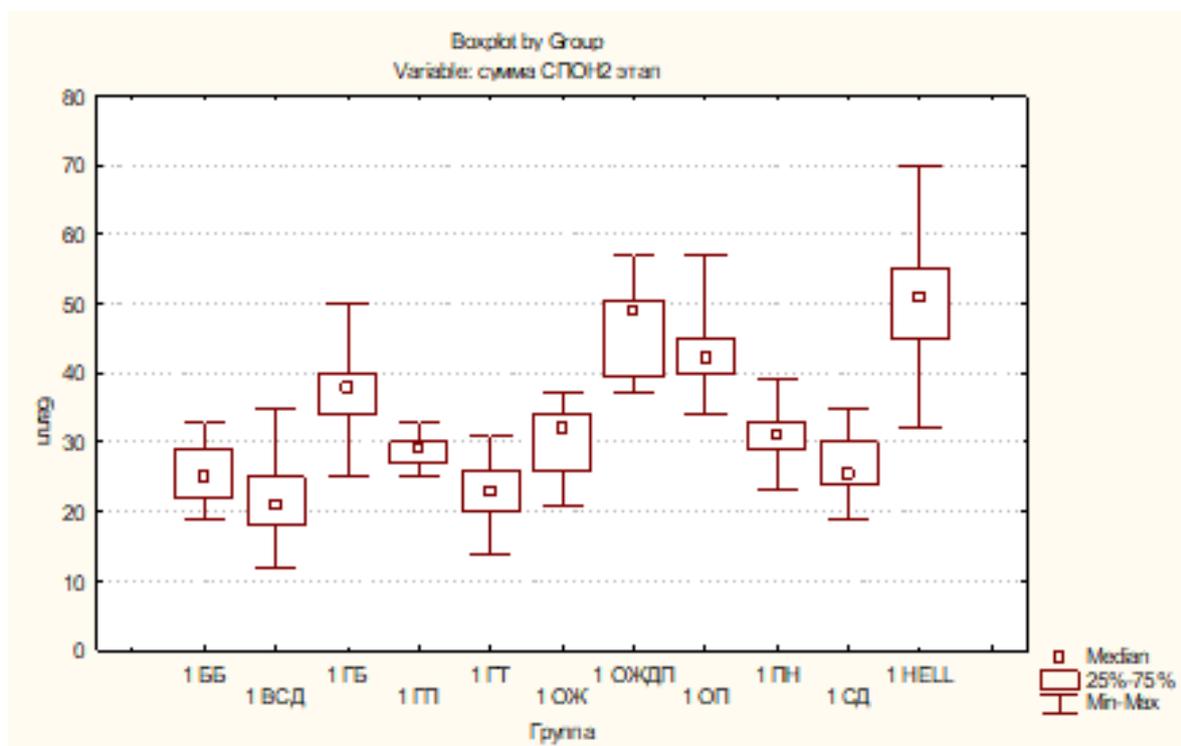
Объем ИТ включал основные направления: интубация и декомпрессия желудка, локальная гипотермия, голод 2-3 сут; анальгетики в комбинации со спазмолитиками (анальгин, кеторол, трамадол, пентазоцин, промедол), спазмолитики (папаверин 2% 2 мл в/м 2 раза в сутки, платифилин 0,2% 1 мл в/м 2 раза в сутки); при стабилизации гемодинамики и коррекции дегидратации допускали возможность выполнения эпидуральной аналгезии на уровне Th<sub>8</sub> – Th<sub>9</sub>, что позволяло улучшить гепатоспланхническую микроциркуляцию и стимулировать перистатику кишечника (бупивакаин 0,125% - 10 мл, каждые 6-8 часов); коррекция дегидратации (раствор глюкозы 5%, раствор Рингера-Локка, сбалансированные электролитные растворы, хлорид натрия 0,9% в/в капельно); угнетение секреции поджелудочной железы и желудка (октреотид 0,1 мг подкожно 3 раза в сутки, раствор фамотидина 20 мг в/в капельно 4 раза в сутки, омепразол 40 мг в/в капельно 2 раза в сутки); инактивация ферментов поджелудочной железы (апротинин 100-150 КИЕ и раствор натрия хлорида 0,9% - 500 мл в/в капельно); частичное или полное парентеральное питание (комбинированные препараты растворов аминокислот для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки); стимуляция диуреза по показаниям (фуросемид 1% раствор 2 мл в/в струйно 1-2 раза в сутки); антимикробная терапия (меропенем 500 мг в/в 4 раза в сутки или имипенем + циластатин 500 мг/500 мг в/в 4 раза в сутки или цефепим 2,0 г в/в капельно и метронидазол 0,5% раствор 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки); профилактика тромбоэмболических осложнений при наличии факторов риска (НФГ или НМГ в соответствующих дозировках); стимуляция перистальтики (метоклопрамид 0,5% 2 мл 3 раза в сутки) (Таблица 6).

Степень тяжести ПЭ у пациенток первой группы определяли на основании оценки стадии полиорганных нарушений по предложенной шкале в дополнение с учетом рекомендаций вышеуказанных приказов МЗ Украины. Решение о досрочном родоразрешении или пролонгации беременности принималось в зависимости от стадии полиорганных нарушений. У пациенток с преэклампсией на фоне СД 1 типа перед родоразрешением сумма баллов составила 26,7±4,2; на фоне - ГТ 23,0±4,0, на фоне - ОЖ 30,4±5,0. У пациенток с ПЭ на фоне ГБ перед родоразрешением сумма баллов составила 37,1±5,1; на фоне ВСД - 21,7±4,8. У пациенток с ПЭ на фоне ББ перед родоразрешением сумма баллов составила 25,6±4,3; на фоне ПН - 31,0±3,7, на фоне ГП -

28,6±2,5). У пациенток с HELLP синдромом перед родоразрешением сумма баллов составила 50,4±7,5; с ОЖДП 46,6±7,0; с ОП 43,0±5,4 (Рисунок 4,5).

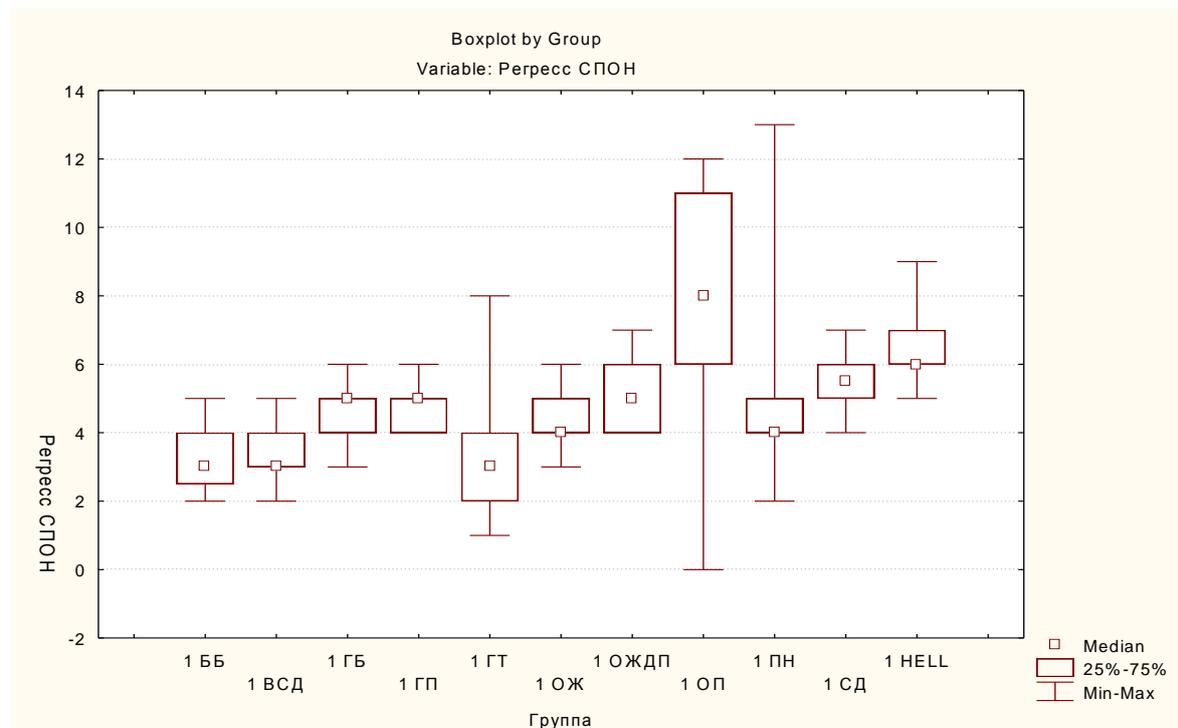


**Рисунок 4. Степень полиорганных нарушений у пациенток с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии (1 группа) при поступлении по шкале PPDS**

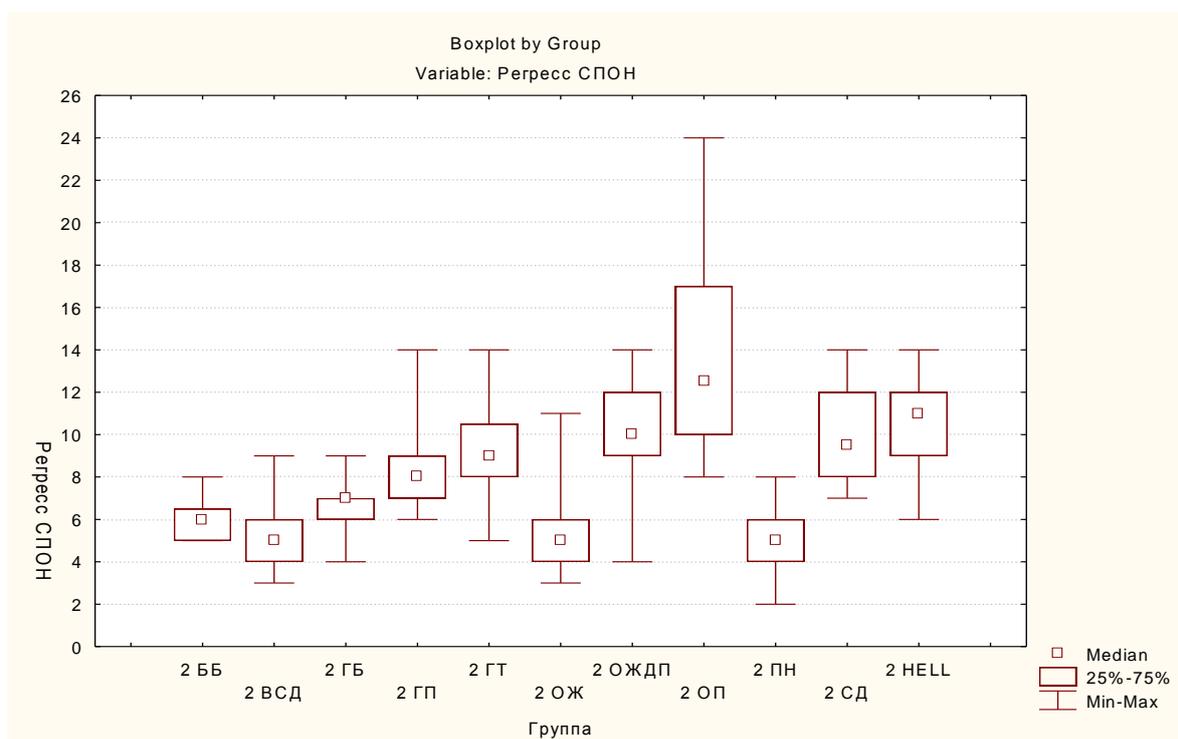


**Рисунок 5. Степень полиорганных нарушений у пациенток с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии (1 группа) перед родоразрешением по шкале PPDS**

Внедрение программы профилактики СПОН позволило снизить регресс СПОН у пациенток (1 группа) с ПЭ на фоне ГТ с 9 до 3 суток, ОЖ с 6 до 4 суток, СД 1 типа с 10 до 6 суток, ГБ с 7 до 4 суток, ВСД с 5 до 3 суток, ББ с 6 до 3 суток, ГП с 8 до 5 суток, на фоне ПН с изменения были недостоверны. У пациенток (1 группа) с HELLP синдромом период регресса СПОН сократился с 10 до 6 суток, при ОЖДП с 10 до 5 суток, при ОП с 14 до 7 суток (Рисунки 6, 7).



**Рисунок 6. Регресс СПОН у пациенток (1 группа) с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии после родоразрешения**



### Рисунок 7. Регресс СПОН у пациенток (2 группа) с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии после родоразрешения

Скрининговый подход к лабораторной диагностике ГТ и его коррекция у пациенток с ПЭ дал возможность у беременных 1 группы пролонгировать беременность на фоне заместительной гормональной терапии. Такой подход позволил родоразрешать женщин в более поздние сроки беременности, провести профилактику РДС плода и улучшить перинатальные показатели. Индивидуально ориентированная коррекция АД позволила пролонгировать беременность и создавала условия для проведения профилактики РДС плода и соответственно улучшала перинатальные показатели. Установлено, что экстракорпоральная антибиотикотерапия способствовала пролонгации беременности у пациенток с ПЭ на фоне ББ с 4 до 9 суток, на фоне ПН с 3 до 7 суток, на фоне ГП с 3 до 6 суток. Пролонгация беременности при HELLP синдроме носила крайне негативный характер и составила в первой группе 0,6 суток, а во второй группе 1,6 суток, при ОЖДП в первой группе 1,6 суток, во второй 3,6 суток, при ОП в первой группе до 30 суток, во второй группе до 4 суток (Рисунки 8, 9).

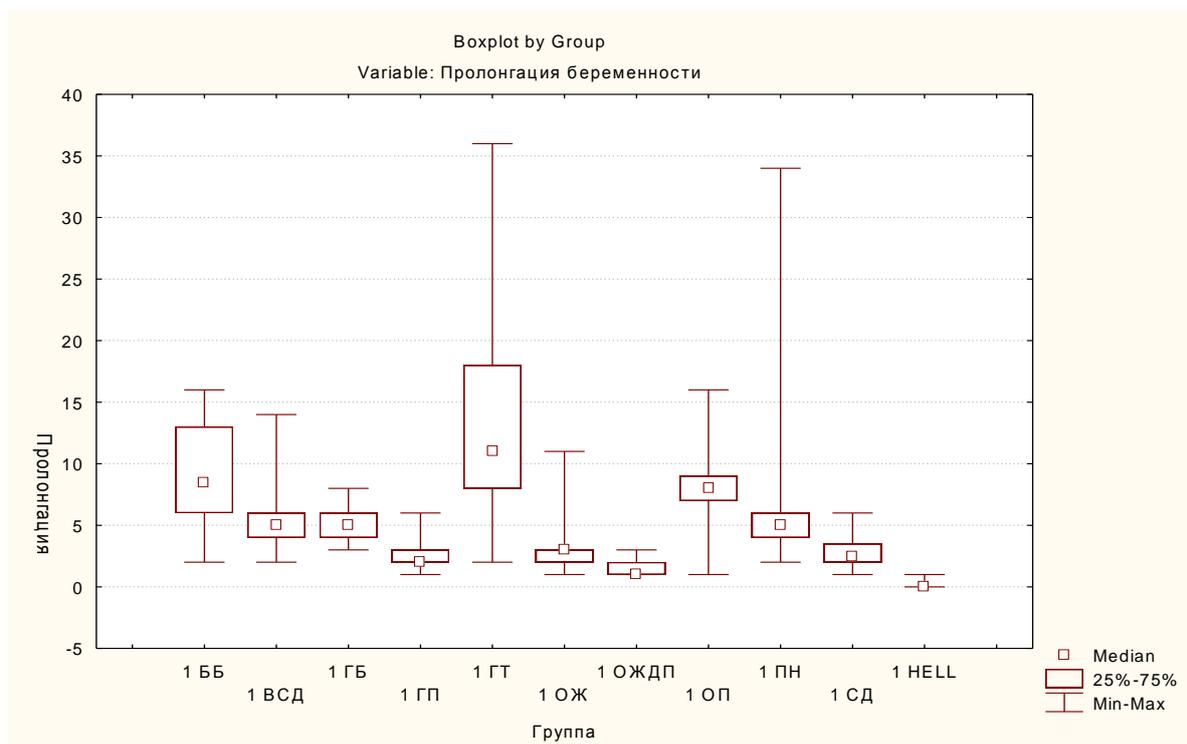
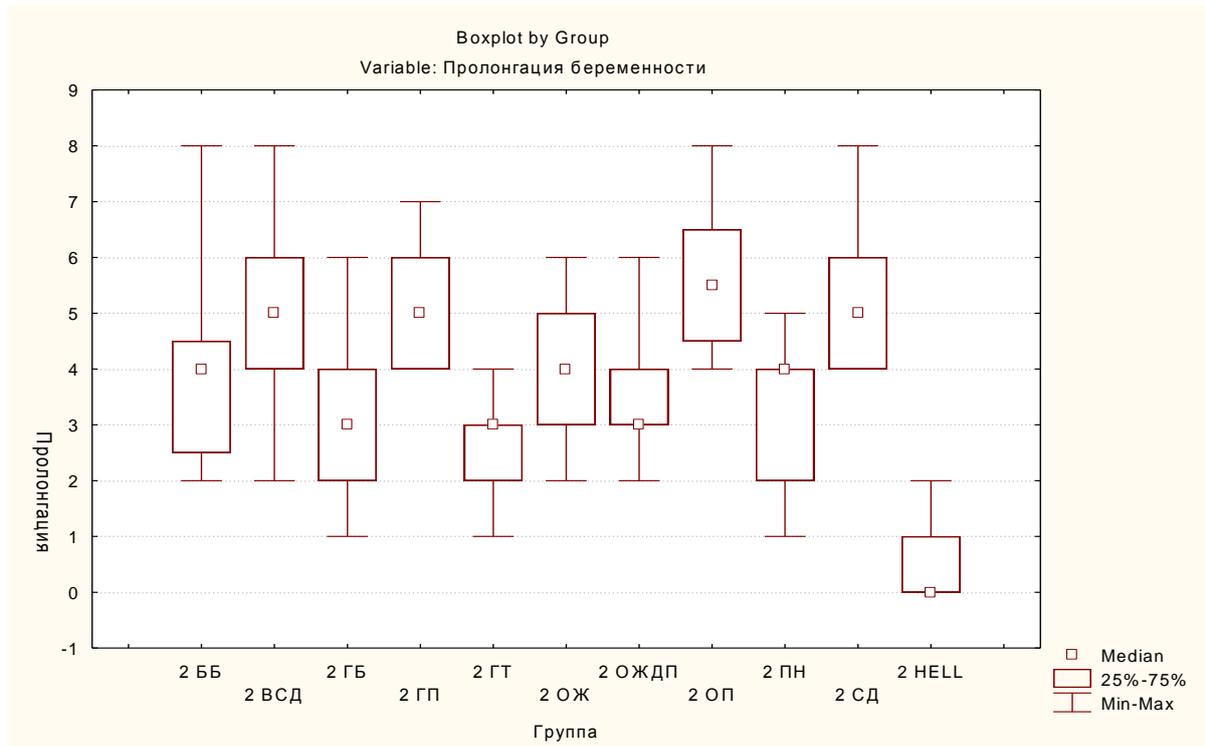


Рисунок 8. Пролонгация беременности у пациенток (1 группа) с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии.



**Рисунок 9. Пролонгация беременности у пациенток (2 группа) с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии**

## ВЫВОДЫ

1. В результате ретроспективного, когортного, контролируемого исследования 1000 историй родов беременных и родильниц родильных стационаров города Донецка преэклампсия и ее осложнения диагностированы у 20,2% (n=202). Преэклампсия средней степени у 52,5% (n=106), тяжелая у 35,5% (n=72), эклампсия у 2% (n=4), HELLP синдром у 6% (n=12), острая жировая дистрофия печени у 3% (n=6), острый панкреатит у 1% (n=2). У 46 % (n=93) имела место экстрагенитальная патология.

2. Материнская летальность у больных преэклампсией и ее осложнениями в Донецкой области с 2000 по 2011 год составила 12,75 % (от 7 % до 33 % в различные годы). В 86 % случаев причиной смерти были прогрессирующие полиорганные нарушения, включая острую ДН (28%), острую ССН (12%), преренальную и ренальную ОПП в стадии F (7%), гепатопатию (13%), энцефалопатию (8%).

3. Носительство D/D генотипа (OR = 2,9, ДИ 1,134 - 7,586) является фактором повышенного риска развития АГ и ПЭ; Носительство генотипа I/I (OR = 0,35, ДИ 0,118 - 1,015) и I/D (OR = 0,72, ДИ 0,295 - 1,751) сопряжено со сниженным риском развития АГ и преэклампсии. Делеционный вариант D/D гена ACE является индуцирующим фактором в развитии АГ. Инсерционно-делеционный полиморфизм I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии, содержанием креатинина у беременных. Генетическая диагностика, основанная на различии генетических профилей АГ, позволяет начинать лечебно-профилактические мероприятия в максимально ранние сроки, что снизит

вероятность развития и степень тяжести полиорганных нарушений и позволит определять риск развития внутриутробной патологии плода.

4. Установлено, что тяжелая преэклампсия ассоциирована с формированием декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности и сопровождается увеличением объема незрелых ворсин без синцитиальных почек ( $8,34 \pm 0,33$ ; 95% ДИ 7,65-9,11) и ишемических инфарктов ( $9,12 \pm 0,24$ ; 95% ДИ 8,98-10,23) в сочетании с мелкоочаговым характером компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии капилляров стромы ( $7,96 \pm 0,34$ ; 95% ДИ 8,12-10,13) и пролиферации синцитиальных почек ( $12,24 \pm 0,28$ ; 95% ДИ 11,54-13,11).

5. Выявлены специфические нарушения в структурных элементах плаценты в зависимости от экстрагенитальной патологии: на фоне острого пиелонефрита – большое количество лейкоцитов с лимфоидными клетками. На фоне гипертонической болезни – полнокровие, отек, ангиоматоз концевых пластин, очаги хорионамнионита. На фоне гипотиреоза – скопление нейтрофилов и участки некроза, формирование и развитие инфаркта плаценты. При острой жировой дистрофии печени - массивные отложения фибриноидных масс, преобладание клеток лимфоидного ряда, очаги некроза и воспаления.

6. Полученные анамнестические, клинические, лабораторные и функциональные данные позволили с помощью уравнения Байеса и пошагового дискриминантного анализа выявить 38 признаков прогрессирования полиорганных нарушений, которые отражали состояние функции дыхания, кровообращения, центральной нервной системы, почек, печени, поджелудочной железы, системы гемостаза и определяли значение выявленной экстрагенитальной патологии в формировании критического состояния. Признаки представлены в виде шкалы оценки полиорганных нарушений - Preeclamptic poliorganic disorders scale – PPDS.

7. Установлены диагностические критерии эклампсии: отдельные или серийные судорожные приступы, экламптическая кома у беременной или родильницы с признаками преэклампсии (гипертензия, генерализованные отеки, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, заторможенность, желтуха); HELLP синдрома: боль в эпигастрии, тошнота, рвота, желтуха, гематурия, измененные эритроциты в мазке крови ( $\geq 0,27\%$ ), свободный гемоглобин в венозной крови ( $\geq 0,5\%$ ), свободный гемоглобин в моче (темно-бурый цвет), АЛТ  $\leq 500$  ЕД/л, повышение ЛДГ, тромбоцитопения  $\leq 100 \times 10^9$ /л; острой жировой дистрофии печени: недомогание, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, желтуха, энцефалопатия, АЛТ  $\leq 500$  ЕД/л, общий билирубин  $\leq 100$  мкмоль/л, повышение ГГТ, лейкоцитоз, гипогликемия, фибриногенемия, изменение протромбинового времени, тромбоцитопения  $\leq 100 \times 10^9$ /л; острого панкреатита: слабость, тошнота, рвота, опоясывающая боль над пупком и в эпигастрии, правом или левом подреберье, изменения в поджелудочной железе и билиарном тракте при УЗИ, АЛТ и АСТ  $\leq 50$  МЕ/л, амилаза  $\leq 100$  МЕ/л. Уточненные диагностические критерии осложненных форм преэклампсии позволили своевременно установить диагноз у 19,96 % пациенток, среди них эклампсия - 0%, HELLP синдром - 42 %; острая жировая дистрофия печени - 37 %; острый панкреатит - 21 %.

8. Экстракорпоральная фармакотерапия в сравнении с традиционной антибиотикотерапией у пациенток с ПЭ на фоне инфекции мочевыводящих путей позволила сократить продолжительность антибактериальной терапии в 2 раза, снизить суточные дозы антибактериальных препаратов в 1,4 раза, пролонгировать беременность на 4-5 суток, профилактировать развитие острого повреждения почек стадии «I» или «F» по классификации RIFLE.

9. Установлены достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения периферического кровообращения как отражение улучшения микроциркуляции в соответствии с показателями индексов отражения  $RI=35,0 \pm 2,2$  и жесткости  $SI=6,64 \pm 0,2$  при регионарной анестезии во время кесарева сечения в сравнении с показателями  $RI=54,4 \pm 2,7$  и  $SI=8,94 \pm 0,2$  при общей анестезии. Показатели  $RI=40,2 \pm 2,2$  и  $SI=7,5 \pm 0,2$  были достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше у женщин с преэклампсией в сравнении со здоровыми беременными  $RI=28,2 \pm 2,3$  и  $SI=6,2 \pm 0,2$ . Выявленные изменения определили преимущества нейроаксиальных (эпидуральной, спинальной, комбинированной) методов анестезии при кесаревом сечении у больных преэклампсией средней тяжести на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни.

10. Разработана индивидуально ориентированная технология диагностики и интенсивной терапии полиорганных нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии, которая включала: тестирование генов предрасположенности, диагностику и компенсацию экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести полиорганных нарушений и своевременное родоразрешение. Это позволило снизить материнскую смертность с 1,8 % до 0,68 %, интранатальную смертность в 5,2 раза, раннюю неонатальную смертность в 1,6 раза, увеличить срок безопасной пролонгации беременности с 3 до 11 суток, сократить продолжительность регресса СПОН с 12 до 3 суток и продолжительность ИВЛ с 3-4 суток до 2 часов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Усовершенствована методика подбора дозы местного анестетика – изобарического бупивакаина для субарахноидального введения. При росте 152 см доза 0,5% бупивакаина – 1,5 мл. При увеличении роста на каждые 2,5 см, расчетная доза бупивакаина увеличивается на 0,15 мл.

2. С целью предупреждения аспирационного пневмонита при общей анестезии во время срочного и планового кесарева сечения у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии разработан алгоритм, включающий прекращение приема твердой пищи за 6 часов и жидкой за 2 часа до операции, стандартизацию рабочего места анестезиолога, предусматривающую наличие функционального операционного стола, аспиратора с набором стерильных трубок для аспирации, пульсоксиметра, тщательную оценку анатомии верхних дыхательных путей (шкала «МОСКВА») и анамнеза, положение Фовлера, денитрогенизацию, введение  $H_2$ -блокаторов или ингибиторов протонной помпы за 6-12 часов до операции или как только будут выставлены показания к срочной операции.

3. Адаптирован и внедрен в клиническую практику метод чрезкожной пункционной катетеризации подмышечной вены у беременных периферическим венозным катетером диаметром 16-18G с пропускной способностью 80-180 мл/мин, который считали альтернативой пункционной/секционной катетеризации центральных вен.

4. Разработан алгоритм выполнения экстракорпоральной фармакотерапии у больных преэклампсией средней степени тяжести на фоне инфекции мочевыводящих путей. Предилюция в объеме 6-8 мл/кг массы тела. В качестве антибактериального препарата использовали цефалоспорины 3-4 поколения, карбапенемы. Техника заключалась в гемоэкспузии в объеме 5-7 мл/кг массы тела, разделении крови на плазму и клеточные элементы с помощью центрифуги, инкубация последних с разовой дозой антибактериального препарата, 1 мл АТФ при комнатной температуре в течение 20-30 минут с последующей трансфузией аутологичной модифицированной массы пациентке. Операция выполнялась через 1-2 дня дважды. Противопоказания: анемия тяжелой степени, уровень тромбоцитов ниже 100 Г/л, белок плазмы  $\leq 55$  г/л, не устраненный источник кровотечения.

5. У больных преэклампсией средней степени тяжести на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни состояние периферического кровотока во время операции кесарева сечения оценивали методом фотоплетизмографии. Изучение и анализ индексов отражения пульсовой волны (RI) и ригидности крупных артерий (SI) при проведении многокомпонентной анестезии с ИВЛ и нейроаксиальных методах анестезии позволили считать нейроаксиальные методы анестезии вариантом выбора у больных этой группы.

6. Разработаны и внедрены локальные алгоритмы выполнения нейроаксиальных методов анальгезии и анестезии у беременных с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии.

## СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

### Работы, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Шано, В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шано, А. Н. Нестеренко, Т. В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (д). – С.75-77. 1. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
2. Шано, В. П. Организация транспортировки больных в критических состояниях службой экстренной медицинской помощи / В. П. Шано, А. Н. Нестеренко, Т. В. Джоджуа // Проблеми військової охорони здоров'я : збірка наукових праць Укр. військово – медичної академії / за ред. проф. В. Я. Білого. – Київ, 2000. – Вип.7. – С. 326-332. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)

3. Шано, В. П. Роль синдрома системного воспалительного ответа в формировании полиорганных нарушений / В. П. Шано, А. Н. Нестеренко, **Т. В. Джоджуа** // Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии: сб. статей. – Донецк, 2000. – С. 282-286. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
4. Біоімпедансометрія в оцінці функції клітинних мембран у вагітних з преєклампсією / **Т. В. Джоджуа**, О. М. Рогова, С. В. Чермних, Г. В. Демішев, О. М. Пилипенко // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (Д). – С. 252 - 253. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
5. Гемодинамический статус беременных с гестозом и адаптационные возможности новорожденных / **Т. В. Джоджуа**, А. Г. Левин, Д. А. Бессонов, А.К. Тищенко // Пологові травми та актуальні питання інтенсивної терапії новонароджених : матеріали 2 Конгресу неонатологів України. – Харків, 2002. – С. 99-101. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
6. Роль интенсивной терапии в снижении тяжести диабетической фетопатии / **Т. В. Джоджуа**, Т. Е. Михайличенко, А. И. Доманова, А. Г. Левин, Е. М. Дутов, А. К. Тищенко // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можаяева. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 57-60. 1. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
7. Организация работы отделения гравитационной хирургии крови в акушерско-гинекологической клинике / Т. Н. Демина, О. Н. Роговая, **Т. В. Джоджуа**, И. Ю. Кнуров // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 131-132. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
8. Интенсивная терапия и анестезия у беременных с сахарным диабетом / **Т. В. Джоджуа**, А. Г. Левин, В. Н. Ковальчук, Ю. А. Батман, Е. М. Дутов // Медицинские аспекты квалитологии: сборник научных статей и сообщений. Периодическое приложение к научному медицинскому журналу «Вестник новых технологий». – Львов ; Тула ; Донецк, 2003. – Выпуск 1. – С. 71-78. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
9. Джоджуа, Т. В. Роль перинатальных факторов риска в адаптации новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения / **Т. В. Джоджуа**, Ю. А. Батман, О. Н. Пилипенко // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ ; Інтермед, 2004. – С. 22-26. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
10. Атипичные форм преэклампсии. Диагностика, интенсивная терапия / Т. Н. Демина, **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Роговая, А. В. Сидоренко, О. Г. Белоусов //

- Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С.100–102. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
11. Особенности течения преэклампсии на фоне экстрагенитальной патологии у беременных / **Т. В. Джоджуа**, Ю. А. Батман, А. К. Тищенко, М. П. Сыромятова // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 105–106. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  12. Диагностика артериальной гипертензии у беременных, и ее место в предупреждении формирования мультисистемной дисфункции / **Т. В. Джоджуа**, А. Н. Колесников, В. В. Гончаров, В. Н. Ковальчук, В. В. Колесникова // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 106–107. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  13. Джоджуа, Т. В. Диагностика атипичных форм преэклампсии / **Т. В. Джоджуа** // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в акушерстве, неонатологии и педиатрии : сборник трудов Всеукраинской научно-практической конференции. – Луганск, 2004. – С. 9-14. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  14. Чермных, С. В. Применение лечебного плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной антибиотикотерапией у беременных и родильниц с синдромом эндогенной интоксикации / С. В. Чермных, **Т. В. Джоджуа**, И. Ю. Кнуров // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2005. – С. 426-429. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  15. Джоджуа, Т. В. Случай успешного лечения больной с частичным пузырным заносом на фоне тяжелой преэклампсии / **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Пилипенко, Г. В. Демишев // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2006. – С. 204-207. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  16. Оптимизация антибактериальной терапии у беременных с преэклампсией на фоне инфекции мочевой системы / В. К. Чайка, **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Долгошапка, С. В. Чермных // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2007. – Т. 12, № 1,2. – С. 93–96. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  17. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у беременных с тяжелой преэклампсией при операции кесарева сечения / **Т. В. Джоджуа**, С. В. Чермных, А. И. Доманова, Л. М. Кузнецова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. - № 3 (Д). – С. 49–50. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  18. Джоджуа, Т. В. Биоимпедансометрия как метод оценки состояния клеточных мембран у беременных с гестозом / **Т. В. Джоджуа**, С. В.

- Чермных, А. И. Доманова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 2 (Д). – С. 99-101. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
19. Джоджуа, Т. В. Коррекция гипертензии, как компонент интенсивного лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии / **Т. В. Джоджуа**, И. Т. Говоруха, А. К. Тищенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 2 (Д). – С. 97-99. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  20. Джоджуа, Т. В. Место антагонистов кальция в коррекции тяжелой гипертензии у беременных с преэклампсией / **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Долгошапка, А. И. Доманова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 36-39. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  21. Чайка, В. К. Состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока как критерий коррекции артериальной гипертензии у беременных с преэклампсией / В. К. Чайка, **Т. В. Джоджуа** // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, ч. 2. – С. 294-296. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  22. Джоджуа, Т. В. Плацентарная дисфункция – пусковое звено в формировании полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией / **Т. В. Джоджуа**, И. Т. Говоруха, Ю. К. Гулько // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2009. – Т.145, ч. 2. – С. 102 – 106. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  23. Роль эфферентных методов в интенсивной терапии пациенток с тяжелой преэклампсией, протекающей с нарушением функции печени / Т. Н. Демина, **Т. В. Джоджуа**, С. В. Чермных, М. А. Овсяник // Медіко-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 2., ч.1. – С. 20-21. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  24. Значение микст-инфекции в развитии тяжелого сепсиса у беременных / **Т. В. Джоджуа**, С. В. Чермных, Т. Н. Демина, О. Н. Долгошапка, О. Н. Домашенко, А. М. Домахина, И. И. Левченко // Медіко-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 2., ч.2. – С.110-114. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  25. Применение лечебного плазмафереза в комплексном лечении больных отделения акушерской реанимации и интенсивной терапии / Т. Н. Демина, О. Н. Долгошапка, **Т. В. Джоджуа**, И.Ю. Кнуров // Збірник наукових праць

- Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 691-694. (Соискателем собрани клинические данные, проведен их анализ)
26. Джоджуа, Т. В. Преэклампсия беременных – всегда ли наши критерии отражают истинную тяжесть состояния женщины и плода? / **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Пилипенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2009. – С. 223-225. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  27. Роль эфферентных методов в интенсивной терапии пациенток с тяжелой преэклампсией, протекающей с нарушением функции печени / Т. Н. Демина, Т. В. Джоджуа, С. В. Чермных, М. А. Овсяник // Медіко-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т.14, № 2, ч. 1. – С. 20-24. (Исследователем собрани и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  28. Джоджуа, Т. В. Состояние периферического кровообращения во время кесарева сечения у пациенток с преэклампсией / **Т. В. Джоджуа**, Ф. А. Ханча, М. В. Гребенюк // Питання експериментальної та клінічної медицини.- збірник статей. – Донецьк, 2010. – Вип.14, т. 2. – С. 20-24. (Исследователем собрани и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  29. Джоджуа, Т. В. Субарахноидальная анестезия при кесаревом сечении у беременных с преэклампсией и экстрагенитальной патологией / **Т. В. Джоджуа** // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2 (Д). – С. 68. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  30. Джоджуа, Т. В. Что порой скрывается за маской тяжелой – атипичной преэклампсии? / **Т. В. Джоджуа** // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 269 - 272. (Соискателем собрани клинические данные, проведен их анализ)
  31. Джоджуа, Т. В. Йододефицитные состояния, как один из факторов развития преэклампсии / **Т.В. Джоджуа** // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2012. – № 1 (Д). – С. 119-121. (Исследователем собрани и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  32. Джоджуа, Т. В. Синдром артериальной гипертензии при беременности - это больше чем просто артериальное давление / **Т. В. Джоджуа** // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2013. – № 1 (Д). – С. 42-44. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  33. Исследование роли полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента в формировании артериальной гипертензии при преэклампсии / С. В. Зяблицев, **Т. В. Джоджуа**, М. С. Кишеня, П. А. Чернобривцев, С. В. Пищулина // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – Донецьк : ТОВ «Каштан», 2013. – Вип.17, т. 2. – С. 21-24.

- (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
34. Регионарные методы анестезии в акушерстве: за и против / **Т. В. Джоджуа**, И. Т. Говоруха, А. К. Тищенко, И. Г. Багрий // Сборник Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев : Интермед, 2006. – С. 200-203. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  35. Джоджуа, Т. В. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у беременных с преэклампсией / **Т. В. Джоджуа**, О. Н. Долгошапка, С. В. Чермных // Здоровье семьи – XXI век : сборник конференции. – Сочи, 2015. – С. 383-385. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  36. Джоджуа, Т. В. Диагностика и интенсивная терапия HELLP синдрома у беременных в условиях перинатального центра / **Т. В. Джоджуа**, Э. Б. Яковлева, И. Т. Говоруха // Университетская клиника. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 29-30. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  37. Чермных, С. В. Патогенетические особенности и интенсивная терапия акушерского сепсиса / С. В. Чермных, Н. А. Морозова, **Т. В. Джоджуа** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 117-119. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  38. Джоджуа, Т. В. Профилактика и интенсивная терапия полиорганых нарушений у беременных с преэклампсией в условиях ситуационной дезадаптации / **Т. В. Джоджуа**, С. В. Чермных // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 105-109. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  39. Чермных, С. В. Патогенетические особенности и интенсивная терапия акушерского сепсиса / С. В. Чермных, **Т. В. Джоджуа**, Н. А. Морозова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 117-119. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  40. Джоджуа, Т. В. Преэклампсия – болезнь в маске или «великий обманщик» / **Т. В. Джоджуа** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 44-47. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  41. Джоджуа, Т. В. Диагностика неврологических нарушений у беременных и родильниц с преэклампсией и эклампсией / **Т. В. Джоджуа**, А. Г. Джоджуа // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 20-24. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  42. Сочетание аномального расположения и прикрепления плаценты / В. К. Чайка, А. А. Железная, И. Т. Говоруха, Е. С. Караман, С. В. Чермных, **Т. В. Джоджуа**, О. Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 79-83. (Исследователем собраны и систематизированы

литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).

43. Джоджуа, Т. В. Профилактика и интенсивная терапия полиорганного нарушения при преэклампсии на фоне эндокринной патологии / **Т. В. Джоджуа** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 49-53. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)

**Объекты интеллектуальной собственности:**

44. Пат. України № 68202 А, МПК6 А61В 5/05, А61М 1/38. Спосіб вибору лікування вагітних з преєклампсією / Черній В.І., Дьоміна Т.М., **Джоджуа Т.В.**, та інші (всього 11 осіб); заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. - № 20031110413; заявл. 19.11.2003; опубл. 15.07.2004, бюл. № 7. – 4 с.
45. Пат. UA № 25096 Україна, МПК6 А 61 В 17/42, А 61М 1/38., Спосіб лікування гнійно-запальних ускладнень і захворювань в акушерстві / Чайка А.В., Чермних С.В., Дьоміна Т.М., Долгошапко О.М., **Джоджуа Т.В.**, Кнуров І.Ю; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. - № у 2007 03057; заявл. 22.03.2007, опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11. – 5 с.
46. Пат. UA № 80127 Україна, МПК6 А 61 В 10/00, G01N 33/48. Спосіб діагностики ступеня тяжкості поліорганного порушень при преєклампсії та екстрагенітальній патології / Черній В.І., **Джоджуа Т.В.**, Джоджуа А.Г., Домахіна Г.М., Коваленко В.Л.; заявник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. - № у 201214290; заявл. 14.12.2012, опубл. 13.05.2013, бюл. № 9. – 9 с.

**Основные работы, опубликованные в других изданиях:**

47. Современные аспекты эфферентной терапии в акушерстве / Черний В.И., Кабанько Т.П., Смирнова Н.Н., Костенко В.С., **Джоджуа Т.В.** // Анестезиология. В 5-ти т. Т. 4 Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии / под ред. чл.- корр., доктора мед. наук, проф. В. И. Черния. — К.: Здоровья, 2004. – С. 402-430. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
48. Шано, В. П. Роль синдрома системного воспалительного ответа в формировании полиорганного нарушения / В. П. Шано, А. Н. Нестеренко, Т. В. Джоджуа // Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии: сб. статей юбил. конф., посв. .... проф. Р. И. Новиковой. – Донецк, 2000. – С. 282-286. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
49. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в акушерстве : методические рекомендации / Чайка В.К., Демина Т.Н., Роговая О.Н., **Джоджуа Т.В.**, Кузнецова Л.М., Чермных С.В., Овсяник М.А., Авдеева В.Б. – Донецк, 2003. – 37 с. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)

50. Нейрооксисальные методы в акушерстве: методические рекомендации / Черний В. И., Джоджуа Т. В., Кабанько Т. П. [и др.]. – Донецк : Каштан», 2010. – 62 с. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
51. Алгоритмы оказания помощи при критических состояниях в акушерстве: учебно-методическое пособие / (В.И. Черний, Т.П. Кабанько, В.С. Костенко, Н.Н. Смирнова, **Т.В. Джоджуа**, С.Г. Тюменцева, Е.А. Сидорова). - Донецк: Донбасс, 2014. - 128 с. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
52. Акушерство : [учебное пособие] / В. К. Чайка, Э. Б. Яковлева, А. А. Железная, Белоусов О. Г., Воронова И. И., Вустенко В. В., Говоруха И.Т., Демина Т. Н., **Джоджуа Т.В.**[и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков : Изд-во НТМТ, 2015. – 606 с. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
53. Практическая гинекология: [учебное пособие] / В. К. Чайка, Э. Б. Яковлева, А. А. Железная, О. Г. Белоусов, В. В. Вустенко, И. Т. Говоруха, Т. Н. Демина, **Т. В. Джоджуа** [и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков: Изд-во НТМТ, 2017. – 517 с. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
54. Роль плазмафереза в комплексной интенсивной терапии преэклампсии / Демина Т.Н., **Джоджуа Т.В.**, Роговая О.Н., Левин А.Г.// Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифереза : I объединенный конгресс : сб. материалов. - Москва, 2002. - С.157-158. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
55. Фотомодификация крови в интенсивной терапии акушерско-гинекологических больных / Демина Т.Н., **Джоджуа Т.В.**,Роговая О.Н.,Левин А.Г., Овсяник М.А. // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифереза : I объединенный конгресс : сб. материалов. - Москва, 2002. - С.182. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
56. Гемодинамический статус беременных с гестозом и адаптационные возможности новорожденных / **Джоджуа Т.В.**, Левин А.Г., Бессонов Д.А., Тищенко А.К. // Пологові травми та актуальні питання інтенсивної терапії новонароджених : матеріали 2 Конгресу неонатологів України. – Харків, 2002. – С.99-101. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
57. Профилактика микроциркуляторных нарушений – основа предупреждения формирования полиорганной несостоятельности / **Джоджуа Т. В.**, Доманова А. И., Левин А. Г., Сыромятова М. П., Смирнова И. В. // Мікроциркуляція та її вікові зміни : матеріали 2 міжнародної наукової конференції (Київ, 22-24 травня 2002 року). – Київ, 2002. - С. 91 - 92.

- (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
58. Котлова, Е. А. Спинальная анестезия в акушерско-гинекологической практике / Е. А. Котлова, **Т. В. Джоджуа** // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : збірник наукових праць. - Київ-Луганськ, 2003. – Вип. 10. - С. 74-80. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  59. Современные технологии «малых объемов» в интенсивной терапии / Черний В. И., Шано В. П., **Джоджуа Т. В.**, Нестеренко А. Н // Интенсивная терапия при неотложных состояниях. – К.: Здоровья, 2003.- Гл. 18. - С. 505-517. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  60. Транспортировка больных, находящихся в критических состояниях Черний В. И., Нестеренко А. Н., Шано В. П., **Джоджуа Т. В.** // Интенсивная терапия при неотложных состояниях. – К.: Здоровья, 2003.- Гл. 21. - С.556-587. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
  61. Шано, В. П. Определение степени операционного риска / Шано В. П., **Джоджуа Т. В.**, Нестеренко А. Н. // Избранные вопросы анестезиологии. - К.: Здоровья, 2003.- Гл. 6. - С.152-174. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
  62. Периоперационная антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии / Черний В. И., Нестеренко А. Н., Шано В. П., **Джоджуа Т. В.** // Избранные вопросы анестезиологии. - К.: Здоровья, 2003.- Гл. 11. - С. 291-313. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  63. Первичная профилактика тромбоэмболической болезни при оперативных вмешательствах (глава 23 в книге «Избранные вопросы анестезиологии»). - К.: Здоровья, 2003.- С.573-587. Черний В.И., Нестеренко А.Н., Шано В.П., **Джоджуа Т.В.** (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ).
  64. Коррекция гипертензии у беременных с преэклампсией / **Джоджуа Т.В.**, Роговая О.Н., Латышева И.В., Белоусов О.Г. // The events of the year gynecology and obstetrics : 1st Euro-Asian Congress; Book of Abstracts, 20-22 May 2004. – Vol. 2. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
  65. Чермных, С. В. Диагностика атипичных форм преэклампсии / С. В. Чермных, **Т. В. Джоджуа**, И. Ю. Кнуров // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в акушерстве, неонатологии и педиатрии : сборник трудов Всеукраинской научно-практической

- конференции. – Луганск, 2004. – С. 9-14. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
66. Чермных, С. В. Применение лечебного плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной антибиотикотерапией у беременных и родильниц с синдромом эндогенной интоксикации / С. В. Чермных, Т. В. Джоджуа, И. Ю. Кнуров // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2005. – С. 426-429. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
67. Джоджуа, Т. В. Медикаментозная коррекция гипертензивного синдрома у акушерских больных / Т. В. Джоджуа, О. Н. Роговая, В. С. Рожнова // Ліки та життя : міжнародний медико-фармацевтичний конгрес; спеціалізована міжнародна виставка «Аптека 2005», 15-18 лютого 2005 р. – Київ, 2005. – С. 88. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
68. Экстракорпоральні методи гемокорекції в акушерстві та гінекології / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, С. В. Чермных, О. Н. Роговая, И. Т. Говоруха, Т. В. Джоджуа, И. Ю. Кнуров. – Киев, 2006. – 28 с. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
69. Чайка, В. К. Экстракорпоральная антибиотикотерапия у беременных с преэклампсией на фоне пиелонефрита / В. К. Чайка, С. В. Чермных, Т. В. Джоджуа // Трансфузионная и дезинтоксикационная терапия при неотложных состояниях : материалы 14-ой конференции Московского общества гемафереза. – Москва, 2006. – С. 54. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
70. Демина, Т. Н. Неотложный плазмаферез в лечении острого респираторного дистресс-синдрома / Т. Н. Демина, Т. В. Джоджуа, М. П. Сыромятова // Актуальные вопросы заместительной почечной терапии, гемафереза и трансплантационной координации : тезисы докладов научно-практической конференции центрального федерального округа РФ. – М., 2010. – С. 18. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
71. Значение плазмафереза в комплексном лечении беременных с острым панкреатитом / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, С. В. Чермных, Т. В. Джоджуа // Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза : ежегодная научно-практическая конференция. – Москва, 2011. - С. 105-106. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
72. Фотоплетизмография как неинвазивный метод оценки периферического кровотока при кесаревом сечении у пациенток с преэклампсией / Т. В. Джоджуа, В. К. Чайка, С. В. Чермных, В. В. Ветров, О. Н. Долгошапка // Проблемы женского здоровья. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 11-12. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы). (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)

73. Трансфузиологические технологии в акушерстве / В. К. Чайка, С. В. Чермных, А. А. Железная, **Т. В. Джоджуа** // III Московская конференция специалистов производственной и клинической трансфузиологии, 16-18 ноября, 2017 г. – Москва, 2017. - С. 88-89. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
74. Джоджуа, Т. В. Интенсивная терапия волемических расстройств у беременных / **Т. В. Джоджуа**, С.В. Чермных, Я.В. Рыикова // III Московская конференция специалистов производственной и клинической трансфузиологии, 16-18 ноября, 2017. – С. 90-92. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)