

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДЖОДЖУА ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

*В приложении к диссертации
представлены по содержанию
с другими экспертными работами,
которые были представлены
в диссертационный
совет.*

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Городник Г.А.

член-корреспондент НАМНУ, доктор
медицинских наук,
профессор Чайка В.К.

Антонов В.С.



Донецк – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные взгляды на патогенез синдрома полиорганных нарушений у беременных с преэклампсией и их профилактика.....	27
1.2 Экстрагенитальная патология, как один из факторов формирования полиорганных нарушений при преэклампсии.....	46
1.3 Осложнения преэклампсии – HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени и острый панкреатит.....	73
1.4 Анестезия и интенсивная терапия у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями на фоне экстрагенитальной патологии.....	89
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Методологический подход и клиническая характеристика больных...	100
2.2 Обоснование методов исследования.....	113
2.3 Статистические методы исследования.....	120
2.4 Принципы интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией.....	122
ГЛАВА 3. ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭНДОКРИНОПАТИЯХ	
3.1. Преэклампсия и гипотиреоз.....	144
3.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с заболеваниями щитовидной железы.....	144
3.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне заболеваний щитовидной железы.....	156
3.2. Преэклампсия и ожирение.....	159

3.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с морбидным ожирением.....	159
3.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией и морбидным ожирением.....	167
3.3. Преэклампсия и сахарный диабет первого типа.....	172
3.3.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с сахарным диабетом первого типа.....	173
3.3.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией и сахарным диабетом первого типа.....	182
3.4. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями с позиций процесса формирования полиорганных нарушений.....	189
ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ГИПЕРТЕНЗИЯХ	
4.1. Преэклампсия и вегетососудистая дистония.....	198
4.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с вегетососудистой дистонией.....	198
4.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии.....	205
4.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с гипертонической болезнью.....	211
4.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома	

полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне гипертонической болезни.....	218
4.3. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с преэклампсией и гипертензиями с позиций процесса формирования полиорганных нарушений.....	225
ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	
5.1. Преэклампсия и бессимптомная бактериурия.....	233
5.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с бессимптомной бактериурией.....	233
5.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне бессимптомной бактериурии.....	240
5.2. Преэклампсия и гестационный пиелонефрит.....	242
5.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с гестационным пиелонефритом.....	242
5.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне гестационного пиелонефрита.....	250
5.3. Преэклампсия и пиелонефрит.....	253
5.3.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с пиелонефритом.....	254
5.3.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне пиелонефрита.....	261
5.4. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с	

преэклампсией и ИМП с позиций процесса формирования полиорганных нарушений.....	265
ГЛАВА 6. ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯХ.	
6.1. HELLP-синдром.....	274
6.1.1. Диагностические критерии проявлений HELLP-синдрома.....	275
6.1.2. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с HELLP синдром.....	289
6.2. Острая жировая дистрофия печени беременных.....	292
6.2.1. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с ОЖДП.....	293
6.2.2. Выбор метода анестезии и его особенности у пациенток с ОЖДП....	301
6.3. Острый панкреатит у беременных с преэклампсией.....	302
6.3.1. Диагностика ОП и определение степени полиорганных нарушений.	303
6.3.2. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с острым панкреатитом.....	314
6.4. Критерии эффективности проводимой интенсивной терапии у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями с позиций формирования полиорганных нарушений.....	318
ГЛАВА 7. ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ПУСКОВОЕ ЗВЕНО В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ.....	327
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	333
ВЫВОДЫ.....	375
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	379
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	381
ПРИЛОЖЕНИЯ	

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	Артериальная гипертензия
аГУС	–	Атипичный гемолитико-уремический синдром
АД	–	Артериальное давление
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АПФ	–	Ангиотензин превращающий фермент
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АТ 2	–	Антитромбин 2
АТПО	–	Антитела к тиреоидной пероксидазе
АУФОК	–	Ультрафиолетовое облучение аутокрови
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
ББ	–	Бессимптомная бактериурия
ВАК	–	Высшая аттестационная комиссия
ВВЛ	–	Вспомогательная вентиляция легких
ВГЧ	–	Вирус герпеса человека
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВСД	–	Вегетососудистая дистония
ГБ	–	Гипертоническая болезнь
ГГТ	–	Гаммаглутамилтрансфераза
ГК	–	Группа контроля
ГК	–	Гипертонический криз
ГП	–	Гестационный пиелонефрит
ГТ	–	Гипотиреоз
ДАД	–	Диастолическое артериальное давление
ДВС	–	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	–	Доверительный интервал
ДК	–	Диеновые конъюгаты
ДНР	–	Донецкая народная республика

ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	– Задержка внутриутробного развития плода
ИВЛ	– Искусственная вентиляция легких
ИЛ	– Интерлейкин
ИМП	– Инфекция мочевыводящих путей
ИМТ	– Индекс массы тела
ИТ	– Интенсивная терапия
КАФС	– Катастрофический антифосфолипидный синдром
КС	– Критическое состояние
КС	– Кесарево сечение
КТ	– Компьютерная томография
КТГ	– Кардиотокография
ЛВП	– Липопротеиды высокой плотности
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
ЛИИ	– Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛНП	– Липопротеиды низкой плотности
ЛОНП	– Липопротеиды очень низкой плотности
МДА	– Малоноводиноновый альдегид
МЗ	– Министерство здравоохранения
МОС	– Минутный объем сердца
МРТ	– Магниторезонансная терапия
МСМ	– Молекулы средней массы
НИР	– Научно-исследовательская работа
НЦД	– Нейроциркуляторная дистония
ОЖ	– Ожирение
ОЖДП	– Острая жировая дистрофия печени
ОП	– Острый панкреатит
ОПН	– Острая почечная недостаточность
ОПСС	– Общее периферическое сопротивление
ОР	– Отношение рисков

ОРДС	– Острый респираторный дистресс синдром
ОЦЖ	– Объем циркулирующей жидкости
ОЦК	– Объем циркулирующей крови
ОШ	– Отношение шансов
ПВ	– Протромбиновое время
ПГЭ	– Перекисный гемолиз эритроцитов
ПН	– Пиелонефрит
ПОЛ	– Перекисное окисление липидов
ПЭ	– Преэклампсия
РАМН	– Российская академия медицинских наук
РФ	– Российская федерация
РФМК	– Растворимые фибринмономерные комплексы
САД	– Систолическое артериальное давление
САР	– Снижение абсолютного риска
СГ	– Субклинический гипотиреоз
СД	– Сахарный диабет
СЖК	– Свободные жирные кислоты
СОД	– Супероксиддисмутаза
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
СПОН	– Синдром полиорганных нарушений
ССВО	– Синдром системного воспалительного ответа
T ₃	– Трийодтиронин свободный
T ₄	– Тироксин свободный
ТВ	– Тромбиновое время
ТМА	– Тромботическая микроангиопатия
ТСГ	– Тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	– Тиреотропный глобулин
ТТП	– Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
УО	– Ударный объем

ФНО	–	Фактор некроза опухоли
ХАГ	–	Хроническая артериальная гипертензия
ХГ	–	Хорионический гонадотропин
ЦВД	–	Центральное венозное давление
ЦОГ	–	Циклооксигеназа
ЧДД	–	Частота дыхательных движений
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
ЩЖ	–	Щитовидная железа
Э	–	Эклампсия
ЭА _н	–	Эпидуральная анестезия
ЭГП	–	Экстрагенитальная патология
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭФТ	–	Экстракорпоральная фармакотерапия
E. Coli	–	Кишечная палочка
eNOS	–	Эндотелиальная NO – синтаза
HELLP	–	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
NO	–	Оксид азота
PPDS	–	Preeclamptic poliorganic disorders scale
RIFLE	–	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure (Риск. Повреждение. Недостаточность. Утрата. Конечная стадия почечной недостаточности)
RI	–	Индекс отражения пульсовой волны
SpO ₂	–	Насыщение гемоглобина периферической крови кислородом
SI	–	Индекс ригидности крупных артерий
ACE	–	Ангиотензин-конвертирующий фермент

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на совместные усилия акушеров-гинекологов и анестезиологов поиска путей профилактики полиорганной недостаточности, до настоящего времени ПЭ, Э и ее осложнения занимают относительно стабильное место в структуре материнской смертности, тогда как сепсис, кровотечения и другая патология, связанная с беременностью имеют тенденцию к снижению на фоне применения современных антибактериальных средств и утеротоников.

В РФ в последние годы отмечено увеличение частоты преэклампсии и ее тяжелых форм, соответственно увеличилась доля преэклампсии в структуре материнской смертности до 15,6 % [Куликов А.В., Шифман Е.М. и соавт., 2017, Запорожец Э.Е., Шувалова М.П. и соавт., 2017].

Современная медицина рассматривает ПЭ и Э как синдром полиорганных нарушений (СПОН), которые развиваются во время беременности и обусловлены неспособностью материнского организма адекватно обеспечивать потребности растущего плода. Плодное яйцо является основным этиологическим фактором возникновения ПЭ, Э и ее осложнений, так как эти нарушения не встречаются вне беременности и после ее прерывания клинические проявления преэклампсии прекращаются.

Проблема теоретических основ развития СПОН и патогенетически оправданной ее профилактики и лечения остается в центре внимания исследователей уже не одно десятилетие. Известно, что в основе недостаточности функции жизненно-важных органов лежит неспецифичность механизмов их возникновения. Ведущими патогенетическими факторами являются: гипоксия и реперфузия, гипоэргоз, эндотоксемия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов ПОЛ, выраженные изменения в системе гемостаза. Ключевую позицию занимают гипоксемия и гипоксия, степень выраженности которой и определяет исход заболевания, независимо от природы первичного повреждающего фактора. Гипоксия оказывает негативное воздействие не только

на клетку, но и на весь организм в целом, являясь главным в патогенезе мультиорганного поражения, развивающегося вследствие микроциркуляторной недостаточности и митохондриальной дисфункции.

Патогенез возникновения и прогрессирования органных нарушений у больных ПЭ на сегодняшний день недостаточно сформулирован и практически отсутствует дифференцированный подход к определению их стадийности. Констатируется неблагополучие в функциональных системах, но не отображается динамика этих нарушений, что не дает возможности планировать тактику интенсивной терапии у беременных с преэклампсией.

Пусковым механизмом развития синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) является повреждение клеток организма многочисленными медиаторами, которые продуцируются клетками иммунореактивной системы, эндотелием и клеточными мембранами различных органов и систем, поврежденных ишемическим, токсическим, инфекционным или другим агентом. При экстремальной силе раздражителя или «скомпроментированной» иммунной системе развивается синдром системного воспалительного ответа (ССВО).

Трудно оценить степень тяжести и определить тактику интенсивной терапии осложнения беременности (ПЭ, Э), патогенез которого до сих пор до конца неизвестен. Однако не подлежит сомнению, что одним из факторов, способствующих увеличению количества беременных с ПЭ и Э является рост экстрагенитальной патологии в популяции женщин репродуктивного возраста в 1,7-2,8 раза (Вдовиченко Ю.П. и соавт., 2009; Ветров В.В. и соавт., 2011).

По данным научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доля сочетанных форм ПЭ составляет 67,2 %, моносимптомная клиника ПЭ в виде гипертензии встречается у 5,4 %, сочетание гипертензии и отеков в 12,8 %, гипертензии и протеинурии у 32,9 %.

Современная медицина рассматривает ПЭ и Э как синдром полиорганных функциональных нарушений, которые развиваются во время беременности и обусловлены невозможностью адаптационных систем организма матери

адекватно обеспечивать потребности растущего плода. Процесс дезадаптации непосредственно связан с иммунологическими, сосудистыми, нейрогенными, эндокринными и другими нарушениями в организме матери.

Снижение перфузии межворсинчатого пространства приводит к циркуляторно-гипоксическим изменениям в плаценте и к формированию синдрома ишемии-реперфузии, что приводит к тканевому ацидозу и способствует возбуждению вазомоторных центров, приводящих к развитию генерализованного сосудистого спазма.

Генерализованный спазм сосудов влечет за собой гипоксию тканей, накопление в них недоокисленных продуктов обмена, повышение осмотического давления, усиление гидрофильности тканей. Вместе с тем рост осмотического давления приводит к возбуждению осморецепторов и к усилению секреции антидиуретического гормона, задержки жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции. При этом восстанавливается осмолярность межтканевой жидкости, однако происходит нарастание отеков. Следовательно, отеки при ПЭ можно в какой-то степени считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на выравнивание гомеостаза.

Вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство развивается гиповолемия. Стимулируя систему ренин-ангиотензин, гиповолемия значительно усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, тем самым увеличивая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Указанные изменения гомеостаза сопровождаются задержкой значительного количества жидкости и переходом ее в ткани, т.е. развитием отеков. Вместе с жидкостью из сосудистого русла мигрируют белки, особенно мелкодисперсные фракции – альбумины, что способствует развитию гипопротеинемии, которая ускоряет процесс выхода жидкости из сосудов за счет снижения онкотического давления. В результате уменьшения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит ее сгущение и, как следствие, замедление кровотока в артериолах и капиллярах. Капиллярный кровоток становится прерывистым, повышается вязкость крови и агрегация форменных элементов. В результате изменения их осмотической

резистентности наступает лизис эритроцитов с высвобождением кровяного тромбопластина и последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Итак, ДВС-синдром замыкает порочный круг патофизиологических сдвигов: гипертензия – гипоксический синдром – отеки – гиповолемия - ДВС синдром – ишемия и некроз, с развитием синдрома полиорганных нарушений. Таким образом, сегодня кратко представляется патогенез преэклампсии.

Клинические проявления ПЭ отличаются крайним разнообразием, что связано с генетическим полиморфизмом основной причины и фоновыми экстрагенитальными заболеваниями.

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; B. 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. Лебедеенко, 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 полиорганных нарушений 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 полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов формирования полиорганных

нарушений (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 полиорганных нарушений 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 полиорганных нарушений 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 полиорганных нарушений. Это требует усовершенствования ранней диагностики полиорганных 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 полиорганных нарушений 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 полиорганных нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии и предусматривает профилактику развития полиорганных нарушений. Предлагаемое направление требует безопасной и эффективной анестезии и

интенсивной терапии, обеспечивающих регресс полиорганных нарушений, улучшение клинических исходов с повышением выживаемости и качества жизни.

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

Задачи исследования:

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

2. Провести проспективное клиническое, когортное, контролируемое, исследование, проверяющее гипотезу роли профилактики полиорганных нарушений в улучшении материнских и перинатальных исходов, сокращении периода регресса полиорганных нарушений, 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 полиорганных нарушений 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 полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем построения нозометрической 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 полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии на основании комплексного анализа анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных.

Научная новизна исследования.

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 - ∞), 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 - ∞), 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 статистично 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 полиорганных нарушений, включающая: генетическое тестирование, мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести и прогнозирование исхода полиорганных нарушений, индивидуально ориентированную анестезию и интенсивную терапию.

Теоретическая значимость работы. В основе формирования полиорганных 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. Некорригируемый 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 полиорганных 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 полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неукротимость 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 – профилактике прогрессирования полиорганных 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 прогрессирования полиорганных 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.

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

Предмет исследования - полиорганные нарушения у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии.

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

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 аналгезии 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 обговорены 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 последиplomного 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 426 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.

ГЛАВА I

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на развитие синдрома полиорганных нарушений у беременных с преэклампсией и их профилактика

До настоящего времени преэклампсия (ПЭ) и эклампсия (Э) остаются одной из основных причин материнской смертности, невынашивания, мертворождения, кровотечений в III периоде родов и в раннем послеродовом периоде. Частота возникновения ПЭ и Э в странах североевропейского региона на сегодняшний день составляет 16-17 % и имеет тенденцию к росту [5, 86, 91, 92, 96, 101, 176, 182, 248, 375, 434].

Современная медицина рассматривает ПЭ и Э как синдром полиорганных функциональных нарушений, которые развиваются во время беременности и обусловлены невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечивать потребности растущего плода [379, 384, 389, 431].

Процесс дезадаптации непосредственно связан с иммунологическими, сосудистыми, нейрогенными, эндокринными и другими нарушениями в организме матери [3, 45, 97, 45, 189, 262, 263].

В настоящее время наибольшее распространения получила теория двухэтапной модели развития ПЭ. В основе первого этапа лежит снижение плацентарной перфузии в связи с недостаточным ремоделированием спиральных артерий [41, 245, 294, 381, 310].

На втором этапе присоединяется реакция материнского организма, которая характеризуется мультисистемным нарушением функционирования эндотелия [105, 106, 417].

При неосложненной беременности полноценная инвазия трофобласта обеспечивается ремоделированием спиральных артерий в низкорезистентные, дилатированные, ареактивные сосуды, что обеспечивает дальнейшее полноценное развитие плаценты и рост плода [145, 423, 348].

При недостаточности второй волны инвазии трофобласта в маточно-плацентарном русле формируется высокорезистентный кровоток, а вазоконстрикция аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий снижает перфузию межворсинчатого пространства [284, 390.]

Снижение перфузии межворсинчатого пространства приводит к циркуляторно-гипоксическим изменениям в плаценте и к формированию синдрома ишемии-реперфузии [211, 419, 435, 347].

Тканевой ацидоз способствует возбуждению вазомоторных центров и приводит к развитию генерализованного сосудистого спазма. Генерализованный спазм сосудов влечет за собой гипоксию тканей, накопление в них недоокисленных продуктов обмена, повышение осмотического давления, усиление гидрофильности тканей. Вместе с тем рост осмотического давления приводит к возбуждению осморецепторов и к усилению секреции антидиуретического гормона, задержки жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции [282, 425].

При этом восстанавливается осмолярность межтканевой жидкости, однако происходит нарастание отеков. Следовательно, отеки при ПЭ можно в какой-то степени считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на выравнивание гомеостаза [266, 323, 385].

Вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство развивается гиповолемия. Стимулируя систему ренин-ангиотензин, гиповолемия значительно усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, тем самым увеличивая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Указанные изменения гомеостаза сопровождаются задержкой значительного количества жидкости и переходом ее в ткани, т.е. развитием отеков [280, 283].

Вместе с жидкостью из сосудистого русла мигрируют белки, особенно мелкодисперсные фракции – альбумины, что способствует развитию гипопроteinемии, которая ускоряет процесс выхода жидкости из сосудов за счет снижения онкотического давления. В результате уменьшения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит ее сгущение и, как следствие,

замедление кровотока в артериолах и капиллярах. Капиллярный кровоток становится прерывистым, повышается вязкость крови и агрегация форменных элементов [267, 288].

В результате изменения их осмотической резистентности наступает лизис эритроцитов с высвобождением кровяного тромбопластина и последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Итак, ДВС-синдром замыкает порочный круг патофизиологических сдвигов: гипертензия – гипоксический синдром – отеки – гиповолемия – синдром ДВС – гипертензия – СПОН. Таким образом, сегодня кратко представляется патогенез преэклампсии и ее осложнений [38, 40].

Исходя из современных знаний – синдром полиорганной недостаточности – это универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и других [154, 155, 198, 204, 210, 327].

Гораздо чаще СПОН рассматривают как одновременное или последовательное поражение жизненно важных систем организма. Без адекватного лечения СПОН неуклонно прогрессирует и становится фатальным, необратимым состоянием [178, 277, 410, 412].

Понятие СПОН является относительно новым и возникло оно тогда, когда медицина не обладала средствами для искусственного замещения и поддержки жизненных функций. Впервые определение «полиорганная недостаточность» использовали В. Eiseman и соавторы в 1977 году и связывали данное определение с инфекционным процессом [318].

В настоящее время в формировании СПОН выделяют несколько механизмов: медиаторный, микроциркуляторный и связанный с ним реперфузионный и инфекционно-септический, в том числе и понятие «кишечник как недренированный абсцесс», феномен «двойного удара» и другие [337, 340, 351].

Понять суть медиаторного механизма невозможно без обсуждения эндотелиальной физиологии и цитокинов [54].

К настоящему времени накоплен большой фактический материал о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Особого внимания заслуживает уникальная ситуация во время беременности, когда кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую систему и омывает чужеродную в антигенном отношении поверхность ворсин плаценты [62].

Большинство авторов разделяют точку зрения, что уже с ранних сроков при физиологическом течении беременности начинается изменение продукции эндотелиальных факторов, что представляется возможным связать с влиянием факторов имплантирующегося плодного яйца [67, 297, 302, 303].

В 1 триместре беременности наблюдается стимуляция функции эндотелия, формирующегося фетоплацентарного комплекса, что проявляется в увеличении уровня постоянно образующихся факторов (оксида азота и простациклина). Начиная со 2 триместра беременности, отмечается активация функции эндотелия в системе мать-плацента-плод, проявляющаяся возрастанием продукции фактора Виллебранда, тромбоксана и эндотелина-1 [307, 335]. Начиная с периода второй волны инвазии трофобласта (16-18 недель) в сыворотке крови беременной возрастает содержание тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [54, 66, 81, 111, 124, 160, 270, 399, 415].

На сегодняшний день эндотелий рассматривается как орган, который имеет специфические анатомические и функциональные особенности в тканях, где он располагается, но вместе с тем выполняющий общие функции в целостном организме. Эндотелий активно меняет проницаемость сосудистой стенки посредством вырабатываемой эндотелиальной клеткой медиаторов. Именно эндотелий регулирует просвет сосуда, который он выстилает и соответственно

объем кровенаполнения органа, а также скорость кровотока. Именно эндотелий участвует в свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системах крови. Адгезия и трансформация клеток крови (лейкоцитов, тромбоцитов и др.) происходит с активным участием эндотелия. На сегодняшний день активно обсуждается вопрос непосредственного участия эндотелия в воспалительных гипериммунных реакциях. Особое значение для понимания процессов формирования СПОН имеет знание клинко-физиологических эффектов оксида азота (NO). Как правило, NO действует в совокупности со многими цитокинами – медиаторами агрессии, вызывающими СПОН [342]. При критическом состоянии, когда медиаторы образуются в избытке, эти реакции, теперь уже не ауторегулируемые, видоизменяются. Происходит не просто увеличение энергопродукции, а самосжигание организма, идет не воспалительная реакция, локализуемая повреждающим фактором, а капиллярная утечка жидкости с интерстициальными отеками, происходит не стимуляция регенерации, а деструкция тканей. Эндотелий, клетки крови и тканевые макрофаги есть везде, а они являются в этих процессах узловыми пунктами, связанными между собой медиаторами запущенных реакций. Можно предположить, что при критическом состоянии должна одновременно возникнуть недостаточность всех органов и систем, а не только той, которая подверглась первичной агрессии [103, 109, 135, 201, 308, 325, 333].

Если считать, что медиаторный механизм формирования СПОН начинается с возбуждения эндотелиальной клетки, то следующие элементы этого механизма – адгезия к эндотелию различных клеток и структур, подлежащих уничтожению, а также адгезия и агрегация тромбоцитов по типу сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Несмотря на то, что этим реакциям противодействует NO и простагландин, но чаще всего микроциркуляция при критическом состоянии бывает нарушена, и возникает частичная или полная ишемия тканей и органов. Нельзя не учитывать, что при сокращении ОЦК в силу любых причин (наружной кровопотери, секвестрации крови, капиллярной утечки и др.) неизбежно возникает гиповолемический порочный круг. При этом кровоток централизуется,

а микроциркуляция в периферических тканях сокращается. Конечно, функция органов при такой ситуации нарушается, и подобный механизм может быть вспомогательным в возникновении СПОН при любом критическом состоянии. В дальнейшем еще большие расстройства функции органов возникнут в том случае, если восстановится кровоток. Тогда действуют законы реперфузии и возникает СПОН, в патогенезе которого основную роль играют реперфузионные механизмы [191, 208, 309, 345].

Говоря о третьем механизме формирования СПОН – инфекционно-септическом следует особое внимание уделить состоянию кишечника. Стрессовые поражения слизистой могут вести к поступлению микробов из кишечника в кровоток, провоцируя развитие цитокинового каскада со всеми опасными последствиями. Даже при отсутствии bacteriemia, при критическом состоянии в крови может циркулировать эндотоксин, поступающий из интактного кишечника. В связи с этим профилактика СПОН должна обязательно включать следующие меры: своевременная очистка толстого кишечника, предупреждение и своевременное устранение пареза кишечника, раннее энтеральное питание, рациональная антибактериальная терапия, применение энтеросорбентов эндотоксина.

Наряду с вышеперечисленными тремя важнейшими факторами формирования СПОН нельзя не упомянуть и о четвертом – феномене “двойного удара”, проявляющемся вовлечением в патологический процесс эндотелия, клеток крови и макрофагов – главных функциональных единиц системы иммуномодуляции. Первичный “удар” по этой системе наносит любой, очень мощный или множественный фактор – гипоксия, интоксикация и другие. Иммунная защита от этого агрессора состоит в “грандиозном разгуле” медиаторов иммуномодулирующей системы. Когда агрессия слишком велика, этот механизм по типу “двойного удара” из защитного превращается в повреждающий [290, 293, 311].

Таким образом, существует мнение, что СПОН следует рассматривать как болезнь адаптации, когда гибель наступает не столько от повреждающего фактора, сколько от избыточной защиты.

Из-за отсутствия совершенных систем диагностики, выявление нарушений метаболизма запаздывает и не проявляется так ярко, как нарушения дыхания и кровообращения. Это приводит к констатации факторов при далеко зашедших или уже необратимых изменениях, определяющих исход заболевания [131, 212, 239].

Различные критические состояния, потенциально ведущие к терминальному исходу, сопровождаются шунтированием и перераспределением кровотока в обход ряда органов, тканей и систем со снижением их функциональных возможностей, в том числе и детоксикационных [411].

Восстановление микроциркуляции, адекватная оксигенация, медикаментозная стимуляция или блокада функций шунтируемых областей являются необходимым компонентом интенсивной терапии и, порой, дает хорошие результаты. Но пролонгированная полифункциональная несостоятельность систем детоксикации и элиминации ксенбиотиков из организма, как правило, финиширует летальным исходом.

В клинической картине СПОН преобладает, как правило, недостаточность того органа, который выключился из ауторегуляции первым. Кроме того, в клинике могут преобладать симптомы той недостаточности, которая была хронической и, обострение которой, вызвало лавину полиорганных нарушений. С того момента, как состояние стало критическим и началась искусственная поддержка одной или нескольких функций организма, патологический процесс становится связанным не с поражающим фактором, а с агрессией медиаторов против собственных органов и тканей больного [144, 147, 298, 358, 361, 382].

Существует точка зрения, что гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса на фоне нарушения кровотока, вызывает локальное поражение эндотелия, который в последующем приобретает генерализованный характер [319, 418].

Повреждению эндотелия в развитии ПЭ в настоящее время придается существенное значение. По некоторым данным концентрация простаглицлина снижается в 2-2,5 раза с ранних сроков гестации у пациенток, у которых впоследствии развивается ПЭ [271]. С другой стороны, при поражении эндотелия обнажается мышечно-эластичная мембрана сосудов, что повышает их чувствительность к вазоактивным веществам. Повреждение эндотелия способствует развитию изменений, лежащих в основе ПЭ, повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к вазоактивным веществам, потере их тромборезистентных свойств с формированием гиперкоагуляции, что создает условия для генерализованного вазоспазма. Последний приводит к ишемическим и гипоксическим изменениям в жизненно-важных органах и, следовательно, к нарушению их функций [219, 220, 318, 321, 371].

С самого начала беременности и вплоть до ее окончания формируется и функционирует система мать-плацента-плод. Важнейшим компонентом этой системы является плацента, в формировании которой принимают участие производные трофобласта и эмбриобласта, а также децидуальная ткань. Функция плаценты, в первую очередь, направлена на обеспечение достаточных условий для физиологического течения беременности и нормального развития плода. К этим функциям относятся: дыхательная, питательная, выделительная, защитная, эндокринная. При нормальном развитии беременности имеется зависимость между ростом плода, его массой, размерами, толщиной и массой плаценты. До 16 недель беременности развитие плаценты опережает темпы роста плода. Зрелая плацента представляет собой дискообразную структуру диаметром 15-20 см и толщиной 2,5-3,5 см. Ее масса достигает 500-600 гр [76, 120, 159, 343].

Переход газов крови, питательных веществ, продуктов метаболизма и других субстанций из материнской крови в плодовую и обратно осуществляется в момент контакта ворсин с кровью матери через плацентарный барьер. Плацента осуществляет важную защитную (барьерную) функцию посредством плацентарного барьера, который обладает избирательной проницаемостью в двух направлениях. При нормальном течении беременности проницаемость

увеличивается до 32-34 недель беременности, после чего определенным образом снижается. Под воздействием патогенных факторов барьерная функция плаценты нарушается еще в большей степени [269].

К настоящему времени накоплен большой фактический материал о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Особого внимания заслуживает уникальная ситуация во время беременности, когда кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую систему и омывает чужеродную в антигенном отношении поверхность ворсин плаценты [160].

Большинство авторов разделяют точку зрения, что уже с ранних сроков при физиологическом течении беременности начинается изменение продукции эндотелиальных факторов, что представляется возможным связать с влиянием факторов имплантирующегося плодного яйца [265, 271, 279].

В 1 триместре беременности наблюдается стимуляция функции эндотелия, формирующегося фетоплацентарного комплекса, что проявляется в увеличении уровня постоянно образующихся факторов (оксида азота и простациклина). Начиная со 2 триместра беременности, отмечается активация функции эндотелия в системе мать-плацента-плод, проявляющаяся возрастанием продукции фактора Виллебранда, тромбоспандина и эндотелина-1. Начиная с периода второй волны инвазии трофобласта (16-18 недель) в сыворотке крови беременной возрастает содержание тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [54, 111].

Патогенез формирования КС у беременных с ПЭ на современном этапе оценивают с позиций ССВО [111, 230]. Главными факторами инициации ССВО считают медиаторы воспаления, как гуморальные, так и клеточные. К гуморальным медиаторам воспаления относят производные комплемента, кинины и факторы свертывающей системы [363]. К клеточным – относят вазоактивные

амины, производные арахидоновой кислоты (эйкосаноиды), лизосомальные ферменты, цитокины (монокины), лимфокины, активные метаболиты кислорода, нейропептиды [44, 299, 301].

Из гуморальных медиаторов воспаления наиболее важными являются производные комплемента. Среди почти 20 различных белков, образующихся при активации комплемента, непосредственное участие в системном воспалительном ответе принимают его фрагменты C5a, C3a, C3b и комплекс C5b-C9. Усиленная поставка комплемента в ткань является одним из важных защитных механизмов, однако активные компоненты комплемента высвобождают наряду с гистамином и гранулоцитарные продукты, а также интерлейкин-1, простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты. Из клеточных медиаторов первостепенный интерес представляют цитокины и эйкосаноиды. Цитокины – это группа клеточных регуляторов, продуцирующихся различными клетками организма и играющих важную роль в обеспечении физиологических процессов в нормальных условиях и при патологии. Главным источником цитокинов (монокинов) при КС являются стимулированные моноциты и макрофаги. Кроме того, цитокины продуцируются нейтрофилами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками. Наиболее изученными из цитокинов являются интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО). ИЛ-1 опосредует реакции белков острой фазы воспаления, вызывает повышение температуры, рост. уровня С-реактивного белка. Сигналом для продукции ИЛ-1 являются антигены, факторы стресса. Важным биологическим предназначением ИЛ-1 является сопряженность функционирования системы иммунитета и ЦНС. Кроме того, ИЛ-1 вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию ими ИЛ-2, причем в процесс вовлекаются преимущественно Т-хелперы, для которых ИЛ-1 является вторым сигналом при антигенной стимуляции; вызывает рост. В-клеток и способствует пролиферативному ответу фибробластов кожи.

Фактор некроза опухолей принимает участие во многих этапах иммунного ответа и продуцируется моноцитами-макрофагами под действием эндотоксина многих видов бактерий. Одно из важнейших предназначений ФНО – обеспечение

взаимодействия клеток сосудистого эндотелия и лейкоцитов, благодаря его способности повышать экспрессию на клетках сосудистого эндотелия адгезивных молекул, продукцию хемотаксических факторов и дифференцировочных цитокинов. Продукция ФНО, как и всех остальных цитокинов, находится под генетическим контролем, определяющим такой уровень этого фактора, который обеспечивает лишь поддержание покоя в нормальной регуляции иммунной системы. При попадании антигенов в течение нескольких минут и часов содержание ФНО в биологических жидкостях может возрастать в сотни и даже тысячи раз.

Так, хотя точный механизм поражения гепатоцитов и синусоидальных клеток печени под влиянием цитокинов еще не известен, установлено, что ФНО обладает прямым цитотоксическим действием.

Основным механизмом повреждения эндотелия канальцев почек под влиянием цитокинов считают локальные изменения фибринолитической активности, повреждение эндотелия с последующим внутриклеточным отеком, увеличение числа лизосом, которые повреждают мембраны с отложением здесь фибрина.

Установлено, что ССВО, как массивная воспалительная реакция, в результате высвобождения цитокинов, приводит к полиорганным нарушениям. Однако, еще многие вопросы остаются нерешенными. Например, что определяет повышение концентрации цитокинов, и какая система может устранить это или изменить их высвобождение.

Тем не менее, учет в патогенезе СПОН несостоятельности местного воспалительного ответа и активация каскада системных и сочетанных повреждений позволяет определить новые принципы лечения КС: восстановление местных механизмов регулирования эффектов цитокинов путем контроля их высвобождения и нейтрализации. Это новое направление в тактике лечения СПОН определяется в соответствии со стадиями развития: начальная (индукционная) – локальный воспалительный ответ на воздействие повреждающего фактора; каскадная (медиаторная) – избыточная продукция

медиаторов воспаления и их выброс в кровоток; стадия вторичной аутоагрессии (клиника ССВО), формирование ранних признаков органной дисфункции; стадия иммунологического паралича – глубокая иммуносупрессия и формирование поздних органных нарушений; терминальная. Современное понимание ССВО – это нарушение гомеостаза между процессами воспаления, коагуляции и фибринолиза. Новым чувствительным маркером ДВС синдрома является 2-х фазное изменение оптического профиля при определении АЧТВ. Изменения параметров АЧТВ являются ранним маркером аномалий системы гемостаза и выявляются у 56 % пациентов с сепсисом за 18 ч до развития ДВС синдрома. Пентоксифиллин обладает тормозящим действием на ТНФ- α и другие цитокины.

Таким образом, большинство исследователей считают ПЭ системным заболеванием, характеризующимся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией, образование перекисей, липидов и продуктов реактивного кислорода – одни из главных механизмов повреждения эндотелия [186].

Многие авторы отмечают, что одной из причин образования производных реактивного кислорода и ПОЛ является реперфузионная тканевая ишемия (гипоксия). Образование производных реактивного кислорода при постишемической реперфузии обусловлено нарушениями в системах митохондриального дыхания, нейтрофильной NaDPH – оксидазы, ксантиноксидазы и ЦОГ. В условиях ишемии активность ксантиноксидазы превышает активность ксантиндегидрогеназы. В связи с ускоренным разрушением клеток трофобласта образуется значительное количество пуринов, которые являются субстратом для ксантиноксидазы. Это и объясняет возникновение гиперурикемии при гестозе [72].

У беременных с ПЭ снижено содержание NO и простациклина и повышено содержание гомоцистеина. В условиях хронической ишемии снижается биодоступность NO за счет его связывания с реактивными производными кислорода. Супероксидные анионы кислорода и оксид азота образуют

пероксинитрит-анион ONOO-, обладает значительной оксидативной активностью и способен повреждать клетки. Известно, что гипергомоцистеинемия усугубляет оксидативный стресс, усиливает эндотелиальную дисфункцию и процессы коагуляции. При нормально протекающей беременности уровень холестерина на 50 % выше, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) на 300 % выше, чем у не беременных. При ПЭ повышается уровень: неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина. Липопротеидов низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП) и понижается уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Механизм, отвечающий за метаболизм липидов при ПЭ неизвестен. У беременных, у которых разовьется ПЭ, уровень ТТГ и ЛНП существенно выше уже начиная с 10 недель гестации. При HELLP синдроме повышены цифры ЛНП и снижены ЛОНП, что связано с нарушением функции печени [281, 317]. Механизмы, лежащие в основе нарушения липидного обмена при HELLP синдроме, еще не очень понятны, и не исключено, что они генетически детерминированы. Изучение этих механизмов может быть полезным для раннего прогнозирования и профилактики ПЭ и HELLP синдрома [284, 289, 391].

Риск развития ПЭ и атеросклероза увеличивается при хронической инфекции. Так инфекция мочеполового тракта увеличивает риск ПЭ на 50 %. Риск также связан с вирусной инфекцией, возрастает при наличии ВГЧ-2, цитомегаловирусе. Таким образом, представление и учет в патогенезе КС синдрома системного воспалительного ответа определяет важнейшую роль ЭИ в развитии полиорганных нарушений и, требует особого подхода к ее устранению с целью предупреждения необратимости [357].

В современных условиях сигналом к профилактике СПОН является наличие критического состояния или даже тяжелая патология, еще не перешедшая в критическое состояние. Профилактику считают главным принципом стратегии, и она предусматривает: функциональную оценку и мониторинг; ликвидацию инфекции; нормализацию кровообращения, дыхания, метаболизма; обеспечение энергозатрат, раннее лечение воспаления и некроза. Предупреждение СПОН как

принцип стратегии в решении всей проблемы надо считать не только самым первым по времени, но и самым эффективным.

Сначала тяжесть СПОН оценивали по количеству вовлеченных в процесс систем жизнеобеспечения. Рациональность такого подхода сомнительна в связи с тем, что внешние клинические признаки не всегда соответствуют истинному состоянию патологии и само понятие «вовлечение» той или другой системы имеет расплывчатый характер.

Современная медицина требует стандарта интенсивной терапии, четко определяющего последовательность обследования и лечения пациента в зависимости от тяжести состояния и характера патологии. Стандарт обследования предусматривает использование объективных и однозначно воспринимаемых, высокоинформативных и доступных, легко воспроизводимых и минимальных по количеству критериев, которые входят в различные оценочные системы, шкалы, математические индексы тяжести состояния. Это дает возможность не только оценивать тяжесть состояния больного, но и прогнозировать исход заболевания, ускорять начало интенсивной терапии и оценивать её эффективность, проводить достоверные сравнения, сопоставимые с результатами других клиник.

Несмотря на то, что во всем мире в экстремальной медицине уже более тридцати лет широко на практике используются математические методы, в нашей стране это было уделом энтузиастов.

Таким образом, новый подход к диагностике и лечению СПОН при критических состояниях различной этиологии требует стандартизации терминологии, как залога однозначной оценки тяжести состояния больного, своевременного проведения неотложных мероприятий и объективного контроля эффективности интенсивной терапии [132].

На сегодняшний день существует около 20 шкал, с помощью которых можно оценить тяжесть и прогноз при СПОН различной этиологии. К сожалению, эти системы могут быть применены в акушерстве только на реанимационном этапе ведения больных, в том числе с осложненными формами ПЭ, и практически

не могут быть использованы для ранней диагностики и прогнозирования СПОН [52].

Среди существующих оценочных систем-шкал, используемых в практике интенсивной терапии, следует назвать наиболее широко применяемые за рубежом систему APACHE – Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation (1981), её модификации – APACHE II (1985); APACHE III (1991); систему TISS – Therapeutic Intervention Scoring System (1974). Наряду с этим используются системы SAPS – Simplified Acute Physiology Score; MODS – Multiple Organ Dysfunction Score (1996); шкала SOFA – Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (1994). Для оценки тяжести состояния при сочетанных травмах – CRAMS – Circulation-Respiration-Abdomen-Movement-Speech (1982); индекс CHOP (Creatinine, Hematorit, Osmolarity, Pressure); шкала травмы – Trauma Score – TS (1981); пересмотренная шкала травмы – Revised Trauma Score, RTS (1989). Менее известны системы SSS – Sepsis Severity Score (1982); LODS – Logistic Organ Dysfunction System (1997). Широко используется во всем мире и в нашей стране пятиступенная шкала ASA (American Society of Anaesthesiologists) тяжести соматического состояния для оценки риска анестезии и операции. Степень тяжести состояния при острой церебральной недостаточности производится по шкалам оценки комы: Glasgow Coma Scale (GCS), Glasgow-Pittsburgh (GPCS), Innsbruck (ICS) [324].

Из отечественных оценочных систем наиболее известной является «клинико-лабораторная характеристика стадийности органных повреждений», разработанная А.Л. Костюченко и соавторами. Данная система претендует, на наш взгляд, на вполне удачное совмещение западных принципов (конкретность, доступность и т.д.) и патогенетичности и емкости отечественной клинической традиции. Следует отметить, что именно этим коллективом авторов были предложены и обоснованы градации степени нарушения функции (дисфункция, недостаточность, несостоятельность) и их клинико-лабораторные критерии.

Известная классификация оценки СПОН по В. В. Чаленко (1998) предусматривает оценку функции 11 важнейших систем и органов человека

(сердца, сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, поджелудочной железы, острых нарушений функции желудочно-кишечного тракта, функции надпочечников, центральной нервной системы, иммунокомпетентной системы, системы регуляции агрегатного состояния крови) и определяет их как стадийные, когда функция может быть удовлетворительной, иметь степень компенсированной или декомпенсированной недостаточности [254].

Традиционные критерии диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии, как правило, основаны на классической триаде: артериальной гипертензии, протеинурии и отеках, а также неврологической симптоматике, тромбоцитопении, повышении уровня креатинина в плазме, проявлениях почечной и печеночной дисфункции, гипоксии и гипотрофии плода. На протяжении последних лет набор этих критериев, указанных в литературе не претерпевает существенных изменений, что можно проиллюстрировать следующими примерами.

Критерии преэклампсии (Reed P., Kaplan J.A., 1989) включают оценку систолического и диастолического давления, наличие и величину протеинурии, генерализованные отёки, головные боли, снижение остроты зрения и другие нарушения функции ЦНС, цианоз.

Критерии тяжелой преэклампсии (Robson S.C., Redfern N., Walkinshaw S.A., 1992) выделяют ПЭ и Э и присущие им нарушения: повышение систолического и диастолического АД, протеинурию, гиперрефлексию, эпигастральные боли, нарушение мозгового кровообращения, тромбоцитопению, олигурию.

Определение преэклампсии (M.C.Mushambi, A.W.Halligan, K.Williamson, 1996) предусматривает наличие беременности в сроке более 20 недель, гипертензии с пограничными значениями систолического и диастолического уровней АД, протеинурии с реперезентативными значениями, отеков. Критерии тяжелой преэклампсии (Shnider S.M., Levinson G., 1993) включают оценку уровней систолического и диастолического давления, среднего АД, величины

протеинурии, диурез, нарушение мозгового кровообращения, нарушение зрения, признаков эпигастральной ишемии, отек легких и цианоз.

Критерии тяжелой преэклампсии (Lanza V., 1999) предусматривают оценку уровней систолического и диастолического давления, величины протеинурии, диуреза, уровня креатинина, расстройств зрения, наличие отёка легких, нарушений функций печени, тромбоцитопении.

Критерии определения степени тяжести преэклампсии/эклампсии (Lony S. Castro, 2000) предусматривают выделение легкой и тяжелой ПЭ с позиций оценки АД, протеинурии, степени отеков, а также Э как любой из этих форм с припадками. Помимо этих критериев автор обращает внимание на наличие олигурии (менее 500 мл/24 ч), нарушений сознания, головной боли, скотомы и других проявлений нарушения зрения (“пелена перед глазами”), отек легких или цианоз, боль в эпигастральной области или правом верхнем квадранте живота, значительные нарушения функции печени, значительная тромбоцитопения, гемолиз в мелких кровеносных сосудах, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, задержка внутриутробного развития плода или маловодие.

Отчет рабочей группы (национальной образовательной программы по гипертензии, США) по вопросу высокого давления во время беременности (Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy), 2001: уточняет цифры повышения систолического АД до 160 мм рт.ст. или более и диастолического АД до 110 мм рт. ст. и более; протеинурии 2,0 г и более за 24 часа; повышение креатинина сыворотки ($>1,2$ мг/дл, если ранее повышения креатинина не было). Снижение тромбоцитов менее 100,000 клеток/мм³. Повышение ферментов печени. Устойчивые головные боли или другие церебральные или зрительные расстройства. Устойчивая эпигастральная боль. Формулируется определение эклампсии как судорожного приступа у женщины с преэклампсией, если он не может быть отнесен к другим причинам [421].

Классификация преэклампсии-эклампсии (D. C. Willis, J. Blanco, 2000) выделяет легкую и тяжелую ПЭ и уточняет соответствующие уровни повышения систолического и диастолического давления или повышение диастолического

давления на 15 мм Нг по сравнению с обычным АД до беременности и в первом ее триместре, уровень протеинурии, степень выраженности отеков, отек легких, олигурия < 400 мл за 24 часа, количество тромбоцитов < 100 000/мм³, черепномозговые или глазные расстройства, такие как беспокойство, головная боль, скотомы или затуманенное видение, уточняет термин Э, как появление судорог у женщин, чье состояние соответствует критериям при ПЭ [422].

На основе этих же критериев используются и балльные шкалы для оценки степени тяжести преэклампсии – шкала Виттлингера и Gouske в модификации Г.М. Савельевой.

Применение же таких систем, используемых в практике интенсивной терапии, как APACHE II, APACHE III, Sepsis Severity Score (SSS), Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Logistic Organ Dysfunction System (LODS), SAPS, SOFA и шкала Глазго считается оправданным уже на реанимационном этапе ведения больных с осложненными формами преэклампсии и практически не могут быть применены для ранней диагностики и прогнозирования преэклампсии.

Резюме: современная медицина критических состояний рассматривает ПЭ и ее осложнения как синдром полиорганных нарушений, которые развиваются во время беременности и обусловлены невозможностью адаптационных систем организма матери обеспечить потребности растущего плода. Разделяем точку зрения авторов утверждающих, что беременность сама по себе может активировать систему комплемента и при экстремальной силе раздражителя, наличии фоновых заболеваний или генетической предрасположенности приводить к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который и лежит в основе формирования полиорганных нарушений.

Несмотря на большое количество исследований, патогенез органных нарушений у больных ПЭ недостаточно сформулирован и на сегодняшний день практически отсутствуют дифференцированные подходы к определению стадийности органных нарушений.

В настоящее время разработаны различные методологические подходы к оценке тяжести полиорганных нарушений. Являясь высокоинформативными,

большинство из них на сегодняшний день не могут быть применены для своевременной диагностики ПОД и риска её перехода в ПОН.

Это приобретает особую значимость в связи с необходимостью более ранней диагностики ПОД, риска ее перехода в ПОН, их оптимального лечения и прогноза исхода заболевания.

Из-за отсутствия совершенных систем диагностики, выявление нарушений метаболизма запаздывает и не проявляется так ярко, как нарушения дыхания и кровообращения. Это приводит к констатации факторов при далеко зашедших или уже необратимых изменениях, определяющих исход заболевания.

Вероятно, что совершенствование оценочных систем будет связано с изучением новых патогенетических закономерностей формирования критических состояний и совершенствованием методов их исследования, выявлением ранних прогностических маркеров выживаемости и летальности при СПОН.

Нет единого мнения о понимании СПОН. Одни авторы трактуют ее как «последовательную органную несостоятельность» и выдвигают на первый план неодновременность, последовательность вовлечения в патологический процесс органов и систем жизнеобеспечения, а также неуклонность развития их повреждения до степени несостоятельности. Другие предпочитают говорить о СПОН как о системной мультиорганной недостаточности или даже о «несостоятельности в целом мультиорганной системы организма».

Разделяем точку зрения авторов о том, что полиорганную недостаточность нельзя рассматривать как простую сумму нарушений функции, так как подобный подход не только не соответствует патогенезу, но и приводит к запаздыванию интенсивной терапии, использованию ее возможностей лишь в паллиативном аспекте.

Восстановление микроциркуляции, адекватная оксигенация, медикаментозная стимуляция или блокада функций шунтируемых областей являются необходимым компонентом интенсивной терапии и, порой, дает хорошие результаты. Но пролонгированная полифункциональная

несостоятельность систем детоксикации и элиминации ксенбиотиков из организма, как правило, финиширует летальным исходом.

В клинической картине СПОН преобладает, как правило, недостаточность того органа, который выключился из ауторегуляции первым. Кроме того, в клинике могут преобладать симптомы той недостаточности, которая была хронической и, обострение которой, вызвало лавину полиорганных нарушений. С того момента, как состояние стало критическим и началась искусственная поддержка одной или нескольких функций организма, патологический процесс становится связанным не с поражающим фактором, а с агрессией медиаторов против собственных органов и тканей больного.

Существует точка зрения, что гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса на фоне нарушения кровотока, вызывает локальное поражение эндотелия, который в последующем приобретает генерализованный характер.

На наш взгляд реальная возможность улучшить результаты лечения пациенток с преэклампсией состоит в профилактике развития полиорганных нарушений и требует разработки ее технологии.

1.2 Экстрагенитальная патология, как один из факторов формирования полиорганных нарушений при преэклампсии

Трудно оценить степень тяжести и определить тактику интенсивной терапии осложнения беременности, патогенез которого до сих пор до конца неизвестен. Однако не подлежит сомнению, что одним из факторов, способствующих росту количества больных с ПЭ и Э является наличие экстрагенитальной патологии в популяции женщин репродуктивного возраста [184, 222, 315].

Предрасполагающими к развитию ПЭ являются: артериальная гипертензия, заболевания почек, СД, анемии, антифосфолипидный синдром, генетические формы тромбофилии, нарушения обмена веществ, в том числе жирового обмена, гиперхолестеринемия, а также приобретенная гипергомоцистеинемия в

результате дефицита витаминов группы В и другие, часто субклинические состояния, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция [251, 255, 268, 278, 388].

Клинические проявления синдрома ПЭ отличаются крайним разнообразием, что связано с генетическим полиморфизмом основной причины и частым присутствием экстрагенитальной патологии [1, 58, 169, 393].

Повышение артериального давления является на сегодняшний день широко распространенным явлением. Особенно существенное клиническое значение артериальная гипертензия приобретает при беременности в связи с высокой частотой ее появления при данном состоянии. В этом случае повышение артериального давления может рассматриваться и как самостоятельное заболевание, и как осложнение беременности, однако независимо от этого является фактором риска как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности. Считается, что повышение артериального давления регистрируется примерно в одной трети всего количества беременностей и может рассматриваться как причина примерно четверти всех случаев материнской смертности [253, 295, 368].

К настоящему времени накоплены данные о влиянии различных генетических полиморфизмов на изменения функционирования сердечно-сосудистой системы у беременных [68, 69, 296].

Однако результаты исследований по поиску ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к развитию патологических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных часто дают разные результаты в различных популяциях мира [399, 415].

Клинико-генетические работы, посвященные молекулярно-генетическим аспектам изменений в функционировании сердечнососудистой системы при беременности в России проведены лишь в отдельных популяциях, они достаточно фрагментарны и посвящены в основном рассмотрению роли генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы в развитии гипертензии при преэклампсии [41, 66, 123, 387].

Роль полиморфных маркеров других генов вазоактивных гормонов в изменении характера функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин при развитии беременности в нашей стране изучена крайне слабо [22, 386].

По данным научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доля сочетанных форм ПЭ составляет 67,2 %, моносимптомная клиника ПЭ в виде гипертензии встречается у 5,4 %, сочетание гипертензии и отеков в 12,8 %, гипертензии и протеинурии у 32,9 %. Следует четко дифференцировать хроническую артериальную гипертензию, на фоне которой протекает беременность (чаще всего это гипертоническая болезнь) от артериальной гипертензии, обусловленной беременностью, то есть от преэклампсии [20, 63, 380].

Не сделав этого четкого разделения, врачи часто назначают одну и ту же программу инфузионной и антигипертензивной терапии при таких совершенно различных состояниях, имеющих к тому же внутренние подгруппы.

До настоящего момента отсутствуют действительно эффективные методы прогнозирования и профилактики преэклампсии, в связи с этим раннее распознавание и адекватная интенсивная терапия этого осложнения беременности являются порой единственной возможностью для женщины безопасно родить здорового ребенка [5].

В последнее десятилетие появились убедительные доказательства наследственной природы ПЭ. В регионах хромосом 7g36 и 2p13 найдены локусы, ответственные за семейное наследование гипертензии беременных и за развитие ПЭ. Доказано, что существуют генотипы ангиотензина: М (метионин) 235 и Т (треонин) 235. Обнаружено также наличие мутации в аминокислотном составе ангиотензиногена, которая существенно меняет взаимодействие ангиотензиногена с ренином и ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), что может вызвать развитие ПЭ у беременных-носителей мутации [23, 66, 285, 399].

Необходимо заметить, что классическая клиническая картина ПЭ: срок беременности более 20 недель и триада Цангенмейстера, может быть лишь его «маской», т.к. некоторые распространенные экстрагенитальные заболевания

имеют тенденцию к утяжелению течения при беременности и клинически не отличаются от «чистой» ПЭ (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит) [32, 37, 286, 396].

Классическим примером гипертензии является ситуация, именуемая «две почки-один зажим», где роль ишемизированной почки может играть любой орган с локальным дефектом сосудистого русла, а роль «нормальной» почки – весь организм [377, 378]. Гипертензия беременных (ГБ) является частным случаем универсальной компенсаторной реакции вазоспазма, проявляющихся в особых условиях беременности [397]. При беременности снижается ОПСС и растет объем сосудистого русла, что вызывает явление «обкрадывания» кровотока в пораженном органе, а редукция кровотока провоцирует реакцию вазоспазма, поддерживающего адекватный органный кровоток [304, 320]. При нормальных показателях центральной гемодинамики нет признаков органной ишемии, и беременность заканчивается благоприятно. В отдельных случаях при выраженном нарушении кровотока в пораженном органе (например, значительная редукция гломерулярного аппарата) на фоне снижения ОПСС вследствие увеличения объема сосудистого русла, возможно появление признаков органной ишемии: усиление гипертензии или увеличение/появление протеинурии, т.е. клиники ПЭ [50, 77, 257, 322, 395].

Вполне вероятен вариант сочетания у беременной исходной гиповолемии и экстрагенитального заболевания, связанного с редукцией органного кровотока. Сочетание нарушения регионарного кровотока вследствие основного заболевания приводит к ранней и тяжелой гипертензии, сочетающейся с выраженными нарушениями органного кровотока: высокой протеинурии, признаками поражения мозга и печени, т.е. к развитию клинической картины тяжелой ПЭ [6, 16, 21, 26, 156, 188, 252, 409].

Артериальная гипертензия (АГ) беременных и ассоциированные с нею патологические изменения являются распространенной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Она наблюдается в 5-15 % случаев

гестации. За последние 10-15 лет частота АГ у беременных в развитых странах выросла почти на треть [224, 246, 258].

Примерно в 30 % случаев АГ развивается до наступления беременности (хроническая АГ), а в 70 % - во время гестации (гестационная АГ, преэклампсия и эклампсия). АГ вышла на первое место среди причин летальных исходов у беременных [7, 90, 305].

Дифференциальный диагноз между сочетанной ПЭ и утяжелившейся хронической артериальной гипертензией сложен. Подозрение на сочетанную ПЭ требует более пристального наблюдения за беременной и своевременного решения вопроса о родоразрешении [306].

Длительное лечение антигипертензивными препаратами беременных с ХАГ – предмет дебатов. Низкое АД может нарушить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода. За последние 30 лет семь исследований сравнивали ведение беременных с ХАГ I степени с назначением антигипертензивных ЛС и без лечения (или с назначением плацебо) [21, 26].

Лечение не уменьшило частоту присоединившейся ПЭ, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальную смертность при сравнении с группами нелеченных. Данные других исследований указывают на эффективность антигипертензивных средств в предотвращении гипертонических кризов и предупреждении перехода АГ в более тяжелые формы. У беременных с тяжелой АГ не проводилось плацебоконтролируемых клинических исследований по оценке эффективности лечения и по этическим соображениям их проведение едва ли предвидится. Опыт наблюдения за беременными с тяжелой ХАГ в первый триместр гестации без антигипертензивной терапии свидетельствует о потерях плода в 50 % случаев и указывает на значительную материнскую летальность. Антигипертензивная терапия назначается ради пользы матери, эффективное лечение снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у беременной, однако многоцентровые клинические исследования не доказали, что лекарственная терапия при ГБ предупреждает развитие ПЭ. Антигипертензивная терапия также может способствовать пролонгированию беременности и таким образом

увеличивать зрелость плода. Доказано, что у беременных с эффективным контролем АД, как и у нормотензивных женщин риск гибели плода в 10 раз меньше, чем у беременных с отсутствием контроля АД. У женщин с длительно существующей АД, сопровождающейся поражением органов-мишеней, а также требовавшей до наступления беременности приема больших доз антигипертензивных препаратов, терапия АД во время беременности, несомненно, должна быть продолжена. Женщины, у которых АД хорошо контролировалось до беременности, могут оставить те же препараты (за исключением ингибиторов АПФ и антагонистов АТII рецепторов). При неосложненном течении беременности пациентки с гипертонической болезнью I стадии (без поражения органов-мишеней) с повышением АД не выше 149/94 мм рт.ст. в медикаментозной терапии не нуждаются. При повышении АД до 150/95 мм рт.ст. и выше следует начинать медикаментозное снижение АД. Необходимость в назначении антигипертензивной терапии у беременных с ПЭ связана с профилактикой судорожного синдрома и возможным нарушением органного кровотока (ишемические и геморрагические инсульты, ишемия миокарда и другие ассоциированные клинические состояния) и маточно-плацентарного кровотока (ухудшение функционального состояния, вплоть до антенатальной гибели плода) при критических цифрах артериального давления. Существует мнение, что повышение артериального давления у беременных с гестозом – компенсаторная реакция организма на снижение органного и маточно-плацентарного кровотока, связанного с генерализованным вазоспазмом. Однако, в настоящее время в рекомендации ЕОГ-ЕОК, 2007 критерием для начала медикаментозной терапии при гестозе называют уровень 140/90 мм рт.ст. [102, 336, 349].

Разработка терапевтической тактики и способов медикаментозного патогенетически обоснованного эффективного лечения при АД в период беременности является одной из самых актуальных задач в медицине [229, 366].

Сталкиваясь с проблемой антигипертензивной терапии в период беременности, практические врачи решают, как минимум, две нелегкие задачи.

Первая связана с правильным выбором лекарственного препарата, вторая – с критериями начала медикаментозной терапии.

В современных рекомендациях по ведению больных АГ (JNC7, 2003; ESH–ESC, 2003; ВНОК, 2004) и рекомендациях Комитета экспертов европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основными препаратами для лечения АГ беременных, отвечающими требованиям к фармакотерапии в период беременности, названы метилдопа, β -адреноблокаторы, α - β -адреноблокатор лабеталол, блокаторы медленных кальциевых каналов и некоторые вазодилататоры миотропного действия [146, 221, 225, 241, 369].

В настоящее время целесообразность применения мочегонных средств при АГ в период беременности ставится под сомнение, так как известно, что ПЭ ассоциирована с гиповолемией. Снижение объема плазмы у беременных повышает риск развития неблагоприятных исходов для матери и плода. Данные об эффективности и безопасности диуретиков в период беременности немногочисленны и противоречивы. Данные мета-анализа девяти клинических исследований, в которых проведено наблюдение более чем за 7000 беременными, свидетельствуют об отсутствии увеличения неблагоприятных исходов для плода при применении тиазидных диуретиков [354]. Антагонисты альдостерона, в частности верошпирон, противопоказаны при беременности, так как вызывают феминизацию у плода мужского пола. Исходя из вышеизложенного, диуретики не должны применяться при АГ беременных в качестве препаратов первого ряда, не рекомендуются для использования при ПЭ и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода. Однако, препараты этой группы могут быть использованы для контроля АД у беременных с ХАГ. Гипотиазид в соответствии с классификацией FDA относят к классу препаратов С. Клонидин в соответствии с FDA относится к классу С, может использоваться в III триместре беременности, но не имеет преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность.

Кроме того, отмечены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин. Магния сульфат не относится к антигипертензивным препаратам, является противосудорожным средством и, по мнению FDA относится к категории А. Препарат не применяется для длительного лечения АГ в период гестации, а используется парентерально с целью профилактики судорожного синдрома при ПЭ или рецидивирующих судорогах при Э, а также в комплексной терапии острой тяжелой АГ. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что применение магния сульфата значительно снижает частоту развития эклампсии и материнской смертности при АГ в период беременности [314]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, и антагонисты рецепторов к ангиотензину II относятся к классу D и абсолютно противопоказаны во втором и третьем триместрах беременности. Значительное повышение АД у беременных, в том числе и при тяжелой ПЭ и Э, требует его снижения. Снижение АД осуществляют в течение часа в условиях отделения интенсивной терапии. Самое главное правило при лечении гипертонических кризов – осторожное и контролируемое снижение АД. Слишком агрессивное лечение может привести к снижению перфузионного давления ниже минимального уровня, необходимого для нормального функционирования органов. Это приведёт к дальнейшему повреждению структур головного мозга, миокарда или почек, снижению плацентарного кровообращения, отслойке плаценты и гипоксии плода [174, 183, 240].

Целесообразно использование гипотензивного препарата длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких гипотензивных препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов лечению. Показаниями к прерыванию беременности является неконтролируемое нарастание АД или рефрактерная к лечению АГ, а также осложнения со стороны органов-мишеней: инсульт и гипертоническая энцефалопатия, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, отслойка сетчатки.

В послеродовом периоде физиологическое увеличение ОЦЖ и мобилизации ее в сосудистое русло приводит к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов как у женщин с нормальным АД, так и с артериальной гипертонией [39, 129, 175].

Для контроля АД используются те же препараты, которые применялись беременной во время гестации. Еще в конце прошлого столетия (1989 г.) известный акушер-гинеколог Ф. Ариас отметил, что при наличии АГ преждевременные роды наблюдаются у 15,3 % женщин, внутриутробная задержка развития плода – у 16,6 %, угрожающее состояние плода – у 25,8 %, высокая мертворождаемость – у 3,8 %. Двадцать лет спустя (2010 г.) при анализе 15 945 родов, среди которых у 888 женщин (5,5 %) была АГ, у последних также достоверно чаще наблюдались преждевременные роды, отслойка нормально расположенной плаценты, увеличение числа случаев кесарева сечения, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар (<7 баллов), масса новорожденного ≤ 2500 г, необходимость интенсивной терапии новорожденных, незрелость и недоношенность плода, родовая травма, неонатальная смертность. У женщин с АГ прогноз ухудшается не только вследствие ее наличия, но и за счет присоединения следующих факторов: возраст матери ≥ 30 лет, низкий уровень образования, количество детей ≥ 3 , увеличение массы тела ≥ 16 кг во время беременности, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и наличие у матери преэклампсии, антифосфолипидный синдром. По некоторым данным, к этим неблагоприятным факторам можно добавить неадекватную антигипертензивную терапию [4, 70, 110, 153, 185, 193, 215, 228, 237, 367].

У женщин с ХАГ в послеродовом периоде может развиваться гипертоническая энцефалопатия, сердечная недостаточность и отек легких, почечная недостаточность. Факторы риска развития этих осложнений включают: сопутствующее заболевание сердца, хроническое заболевание почек, присоединившуюся преэклампсию, отслойку плаценты, осложненную синдромом

диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и необходимость многокомпонентной антигипертензивной терапии. Возможные осложнения, спровоцированные беременностью, обычно исчезают быстро в течение нескольких дней после родов. Разрешение артериальной гипертензии наступает быстрее у пациентов с ХАГ и может запаздывать у пациенток с ПЭ. Это более длительное сохранение АГ, очевидно, обусловлено временем, необходимым для восстановления эндотелия. Для контроля АД после родов могут понадобиться антигипертензивные препараты, в частности, у женщин, имевших высокое АД до беременности. Если АД до беременности было нормальным или уровень его до беременности неизвестен, целесообразно прекратить прием препаратов через 3–4 недели после родов и измерять АД с 1–2 недельными интервалами в течение месяца, а затем с 3–6 месячными интервалами в течение года. если артериальная гипертензия в течение этого срока выявляется – требуется лечение [312, 326, 374].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) при беременности составляют одну из важнейших проблем клинической медицины и представлены бессимптомной бактериурией (ББ), пиелонефритом (ПН) и гестационным пиелонефритом (ГП) [42, 133, 171].

На протяжении последних лет наблюдается прогрессирующий рост инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у женщин, так частота возникновения острого пиелонефрита на фоне беременности за последние годы возросла в 3,6 раза, заняла второе место среди экстрагенитальных заболеваний беременных, по данным различных авторов составляет от 4 до 17 %. В 40 % случаев пиелонефрит сочетается с другими заболеваниями мочевой системы. У беременных с пиелонефритом велика вероятность развития осложнений беременности: ПЭ (30-40 %), произвольное прерывание беременности (15-20 %), плацентарной недостаточности (30-35 %), инфицирование плода (20-30 %) [34, 216].

Бессимптомную бактериурию выявляют у 15-20 % беременных в зависимости от их социально-экономического положения. Во многих случаях бактериурия предшествует беременности, а ее отмечают примерно с одинаковой

частотой у беременных и небеременных. У беременных с бактериурией (особенно при низкой эффективности терапии) часто (в 8-33 % случаев) выявляют рентгенологические признаки хронического пиелонефрита, а также нефролитиаз, расширение мочеточника [46, 115].

Под бессимптомной бактериурией понимают бактериурию, количественно соответствующую истинной (более 100 000 бактерий в 1 мл мочи) минимум в двух пробах при отсутствии клинической симптоматики инфекции [56].

У большинства пациенток бактериурия отражает колонизацию периуретральной области, имевшуюся до беременности, и рассматривается как фактор риска острого гестационного пиелонефрита у 30–40 % женщин с нелеченной до беременности бактериурией. Бессимптомная бактериурия, несмотря на отсутствие клинических проявлений, может приводить к преэклампсии и другим осложнениям беременности.

По данным метаанализа 17 когортных исследований, риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных женщин с нелеченой бессимптомной бактериурией в 1,5 и 2 раза выше, чем у женщин без нее [51, 56].

ВОЗ в 2002 году сформулированы основные положения доказательной медицины относительно ИМП у беременных: около 8 % беременных имеют бессимптомную бактериурию; у 15-57 % беременных с нелеченой бессимптомной бактериурией впоследствии развиваются симптомы ИМП; посев мочи – оптимальный метод скрининга на бактериурию; лечение бактериурии во время беременности снижает риск развития острых ИМП, преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных [120].

Основным возбудителем ББ является *E. coli*. Бактериурия диагностируется при наличии роста ($> 10^5$ КОЕ/мл) одного и того же микроорганизма в двух посевах средней порции мочи, собранной с соблюдением правил асептики, взятой с интервалом 3–7 дней (минимум 24 ч). Причиной бактериурии может быть загрязнение проб мочи, которое следует подозревать, если высеваются различные возбудители или неуропатогенные микроорганизмы. Бессимптомная бактериурия может быть признаком своевременно недиагностируемого до беременности

бактериального вагиноза, встречаемого примерно у 20 % беременных женщин [47].

Бессимптомная бактериурия у беременных женщин является показанием к назначению антибактериальных препаратов, которая снижает вероятность возникновения острого пиелонефрита у 70–80 % беременных.

Безусловно, беременность является фактором, предрасполагающим к гестационному пиелонефриту. Частота этой патологии из года в год остается высокой и встречается у 3-17 % беременных женщин. Это заболевание, нарушая течение беременности, является фактором риска внутриутробного инфицирования, может привести к угрозе прерывания беременности, аномалиям прикрепления и преждевременной отслойке плаценты, развитию преэклампсии, анемии и, как следствие, к материнской и перинатальной смертности.

Критический срок возникновения гестационного пиелонефрита приходится на II триместр беременности (22-28 недель на фоне максимального подъема концентрации глюкокортикоидных и стероидных гормонов в крови), а формирования акушерских и перинатальных осложнений – на 21-30 неделях. Перинатальная смертность составляет 24‰ [33, 34].

Чаще всего пиелонефрит вызывают грамотрицательные бактерии, которые прилипают к эпителию мочевых путей благодаря специальным ворсинкам и сходству микробных антигенов с антигенами человеческой системы АВО.

ПЭ на фоне пиелонефрита развивается во II триместре беременности или в начале III триместра. При этом наибольший риск представляют хронический пиелонефрит, который имел место до беременности, а также хронический пиелонефрит с гипертензией [232].

Гестационный пиелонефрит может оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности и состояние плода. При исследованиях последних лет установлено, что гестационный пиелонефрит ассоциирован с высокой частотой ПЭ, характеризующихся ранним началом и тяжелым течением, самопроизвольным прерыванием беременности в различные сроки и преждевременными родами, которые отмечаются у 15–20 % беременных с этой

патологией. Частым следствием гестационного пиелонефрита являются гипотрофия и ЗВУР плода, выявляемые у 12–15 % новорожденных. Кроме того, у 35–42 % женщин, перенесших гестационный пиелонефрит, развивается железодефицитная анемия. Группу факторов повышенного риска для возникновения гестационного пиелонефрита составляют: перенесенные ранее урологические заболевания у беременных; латентно протекающие заболевания почек; бактериурия; наличие интеркуррентных воспалительных заболеваний; местные факторы, нарушающие уродинамику (крупный плод, узкий таз, многоводие, многоплодие) [234].

Профилактика гестационного пиелонефрита направлена на выявление ранних признаков заболевания и предупреждение его обострений.

Сахарный диабет (СД) продолжает составлять одну из наиболее острых проблем в клинике экстрагенитальной патологии беременных. При СД развитие и формирование плаценты, закладка эмбриона, обеспечение жизнедеятельности плода проходят уже на фоне имеющегося заболевания с его осложнениями и спецификой течения [11, 13, 356].

По этиологической классификации экспертов ВОЗ (1999) различают следующие типы сахарного диабета [121, 430, 432]:

1. Сахарный диабет I типа (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности): а) аутоиммунный; б) идиопатический.
2. Сахарный диабет II типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).
3. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом (синдром Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера, порфирия, миотоническая дистрофия).
4. Гестационный диабет.

Ситуация усложняется тем фактом, что при физиологической беременности углеводный обмен изменяется в соответствии с большими потребностями плода в энергоматериале, главным образом в глюкозе. Нормальная беременность характеризуется снижением толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину, усиленным распадом инсулина и увеличением концентрации свободных жирных кислот. В результате описанных изменений в крови повышается концентрация инсулина и снижается уровень глюкозы. Изменения углеводного обмена связаны с контринсулярным влиянием плацентарных гормонов: плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона, а также кортикостероидов. Благодаря этому поддерживается необходимый для развития и функционирования фетоплацентарного комплекса уровень глюкозы в крови [14, 338, 372, 192, 223, 370].

Глюкоза проходит через плаценту путем облегченной диффузии, в то время как для материнского инсулина она непроницаема. В норме уровень глюкозы в плазме у плода примерно на 0,6–1,1 ммоль/л ниже, чем у матери. К 10–12 неделям беременности поджелудочная железа плода начинает секретировать собственный инсулин и глюкагон, гипергликемия у матери стимулирует секрецию плодового инсулина.

На протяжении беременности потребность в инсулине значительно меняется. Это происходит в результате усиленного поглощения глюкозы плацентой и торможения гликонеогенеза. В первой половине беременности чувствительность тканей материнского организма к инсулину повышается. Плацентарные гормоны (в частности, плацентарный лактоген) усиливают липолиз, что приводит к повышению глицерина и свободных жирных кислот в плазме. Следствием этого является усиление кетогенеза и развитие гиперкетонемии. Кетоновые тела свободно проходят через плаценту и также используются плодом как источник энергии.

Во второй половине беременности значительно возрастает количество плацентарных гормонов, которые подавляют утилизацию глюкозы тканями матери. Поэтому у беременных уровень глюкозы после приема пищи выше, чем у

небеременных. Плацентарные гормоны способствуют развитию физиологической инсулинорезистентности. Под влиянием гормонов плаценты развивается инсулинорезистентность, клинически проявляющаяся увеличением потребности в инсулине – примерно до 50 % по сравнению с таковой до беременности [2, 12, 346, 436].

Кроме повышения уровня плацентарных гормонов, включаются и другие диабетогенные факторы, поддерживающие инсулинорезистентность. К ним относятся повышенный уровень пролактина, кортизола и разрушение инсулина плацентарными ферментами. Таким образом, беременность представляет собой физиологический стрессовый тест, и сохранение нормальной толерантности к глюкозе возможно при наличии достаточного запаса материнских β -клеток [138, 364, 392].

Во время беременности течение сахарного диабета существенно изменяется. Выделяют 3 стадии этих изменений:

1. В I триместре беременности происходит улучшение течения болезни, уменьшается уровень глюкозы в крови, повышается чувствительность тканей к инсулину, что может привести к развитию гипогликемии. Поэтому доза инсулина должна быть уменьшена на 1/3.

2. С 13 нед. беременности наблюдается ухудшение течения болезни, рост гипергликемии, что может привести к кетоацидозу и прекоме. Дозу инсулина необходимо увеличить, поскольку потребность в нем возрастает вследствие контринсулярного влияния плацентарных гормонов. С 32 недели беременности и до родов возможно улучшение течения диабета и появление гипогликемии. Поэтому дозу инсулина уменьшают на 20–30 %. Улучшение состояния связывают с влиянием инсулина плода на организм матери, а также с повышенным потреблением плодом глюкозы, которая поступает через плаценту из материнской крови.

3. В родах происходят значительные колебания уровня глюкозы в крови, могут развиваться гипергликемия и ацидоз под влиянием эмоциональных воздействий или гипогликемии как следствия проделанной физической работы,

утомления женщины. После родов глюкоза крови быстро снижается и затем постепенно повышается. Максимум снижения уровня ее и в связи с этим дозы инсулина приходится на 2–3-й день, затем дозу инсулина увеличивают, и к 7–10-му дню послеродового периода она достигает той, что была до беременности.

Течение беременности при сахарном диабете сопровождается рядом особенностей, которые чаще всего являются следствием сосудистых осложнений у матери и зависят от формы заболевания и степени компенсации нарушений углеводного обмена [139, 328, 416, 362].

В результате склеротических и трофических изменений в артериолах и венах матки не происходит полноценной гестационной перестройки эндо- и миометриальных сегментов маточных артерий. Отсутствуют условия для реализации первой и второй волн инвазии цитотрофобласта, что создает предпосылки для развития первичной фетоплацентарной недостаточности и ПЭ. ПЭ развивается у 30–79 % женщин и проявляется преимущественно гипертензией и отеками, но нередко и тяжелые формы вплоть до эклампсии [33, 36, 49].

При сочетании ПЭ и диабетической нефропатии опасность для жизни матери резко возрастает, так как может развиваться уремия. Частота мертворождения при ПЭ составляет 18–46 %. Для развития тяжелых форм ПЭ неблагоприятными прогностическими признаками являются: длительность заболевания более 10 лет; лабильное течение сахарного диабета до наступления данной беременности; наличие диабетической ангиоретинопатии и полиневропатии; инфекции мочевыводящих путей на фоне беременности [15, 48, 119, 172, 373].

В результате недостаточного уровня инсулина в крови происходит снижение синтетических функций организма и уменьшается продукция плазменных факторов свертывания крови, гепарина и как следствие – активности антитромбина III, что нарушает баланс между тромбообразованием и активностью антитромботических субстанций. В результате этот процесс проявляется в повышении коагуляционного потенциала, развитии ДВС-синдрома,

что приводит к тромботическим осложнениям, развитию и/или усугублению ФПН и прерыванию беременности [17, 316, 359, 360].

На фоне сахарного диабета происходят значительные изменения местного и общего иммунитета, что наряду с глюкозурией способствует развитию инфекций мочевыводящих путей у 16 % беременных. Бессимптомная бактериурия у пациенток с сахарным диабетом встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции, а клинически выраженный пиелонефрит диагностируется у 6 % [59, 64, 332, 394].

Хорошая компенсация диабета позволяет предотвратить развитие осложнений, как у матери, так и у плода. Цель инсулинотерапии – максимально приблизить обмен глюкозы к нормальному, не допуская гипергликемии, кетоацидоза и тяжелой гипогликемии [60, 65, 392, 394].

Следует подчеркнуть, что беременность на фоне сахарного диабета расценивается как ситуация повышенного риска, требующая квалифицированного подхода и тщательного наблюдения, так как именно от грамотного ведения беременности и родов зависит здоровье и жизнь не только матери, но и ребенка [196, 197, 202, 244].

В настоящее время патология щитовидной железы является одной из самых распространенных в мире и по своей значимости находится на одном уровне с сахарным диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся как снижением, так и повышением ее функции, часто выявляются у молодых женщин в детородном возрасте и могут влиять на течение и исход беременности, а также на состояние новорожденного [238, 249].

Можно выделить шесть основных физиологических механизмов или факторов, которые во время беременности изменяют концентрацию гормонов в крови, имитируя то или иное заболевание щитовидной железы.

Увеличение концентрации тиреоидсвязывающего глобулина наблюдается с первых недель беременности, что приводит к увеличению общих фракций тироксина и трийодтиронина. Повышенное количество тиреоидсвязывающего глобулина связывает большее, чем в обычном состоянии, количество тиреоидных

гормонов, так как аффинность белка не изменяется. Возникшая в результате этого кратковременная гипотироксинемия запускает механизмы стимуляции ЩЖ. В первой половине беременности синтез тироксина увеличивается ежедневно на 1-3 %, что приводит к увеличению общего пула тиреоидных гормонов, не позволяя ориентироваться на их уровень как на диагностический параметр при обследовании беременных женщин. Быстрое нарастание концентрации общего Т4 наблюдается с 6 до 12 недели беременности, после чего постепенное увеличение продолжается до середины беременности. И концентрация его остается на повышенном уровне до родов. Содержание общего Т3 в организме изменяется параллельно с изменениями общего Т4. Соотношение Т3/Т4 при нормально протекающей беременности остается неизменным, а его увеличение свидетельствует о недостатке йода в организме [27, 235, 242]

В результате стимулирующего влияния хорионического гонадотропина (ХГ) наблюдается транзитное повышение свободных фракций тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3) в 1 триместре беременности, а затем отмечается постепенное и незначительное снижение их уровня в течение 2 и 3 триместров. В условиях недостатка йода ЩЖ не может адекватно реагировать на стимулирующее влияние ХГ, и в 1 триместре не наблюдается повышение уровня св.Т4, а в некоторых случаях развивается относительная или абсолютная гипотироксинемия, причем при тяжелом йодном дефиците может развиваться и клинически выраженный гипотиреоз [161, 181].

Снижение в пределах нормы или даже ниже нормы уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в 1 триместре беременности происходит за счет стимулирующего действия на функцию ЩЖ ХГ. Во 2 триместре происходит постепенное возвращение уровня ТТГ с ранее пониженных до нормальных значений. Если же беременность протекает в условиях дефицита йода, то на протяжении 1 и 2 триместров беременности продолжается повышение ТТГ в крови. К моменту родов уровень ТТГ часто удваивается. Обычно это происходит в пределах нормальных величин, но при тяжелом дефиците йода может развиваться

гипотиреоз, отражением, которого является значительно повышенный уровень ТТГ [242].

Во время беременности потребность в йоде повышается. Это обусловлено включением различных физиологических механизмов, влияющих на накопление и элиминацию йода в организме (увеличение скорости клубочковой фильтрации, трансплацентарный перенос йода). Несмотря на различные компенсаторные механизмы при дефиците йода возникает срыв адаптации, что сопровождается развитием зоба у матери, а при усугублении дефицита йода – и у плода. При длительном недостатке йода депо йода в организме беременной быстро истощается, развивается гипотироксинемия и далее гипотиреоз. Для того чтобы предотвратить дефицит йода во время беременности, ВОЗ рекомендует беременным принимать не менее 200 мкг йода в сутки.

Плацента играет особую роль в тиреоидном статусе организма. В частности, наблюдается ускоренный метаболизм тиреоидных гормонов в плаценте за счет высокой активности дейодиназ.

Вследствие известного иммуносупрессивного действия беременности титр антитиреоидных антител (к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и рецепторам ТТГ) во 2 и 3 триместрах беременности снижается.

Гипотиреоз является достаточно распространенной патологией и встречается у 19 из 1000 женщин. Несмотря на такую распространенность, гипотиреоз часто длительное время не выявляется. Это отчасти обусловлено тем, что заболевание имеет постепенное начало и стертые, неспецифические симптомы, которые расцениваются вначале как результат переутомления, других заболеваний, беременности. Распространенность гипотиреоза среди беременных составляет около 2 %.

Течение беременности у женщины с гипотиреозом часто осложняется анемией, послеродовым кровотечением, дисфункцией сердечно-сосудистой системы, ПЭ, Э и ассоциированной с беременностью гипертензией, фетоплацентарной недостаточностью. В связи с этим важное значение имеют

раннее выявление недиагностированных форм гипотиреоза и своевременная коррекция уже получаемой терапии.

На момент наступления беременности около 2 % женщин уже принимают тироксин для лечения гипотиреоза. Кроме того, исследование больших когорт беременных на ранних сроках гестации выявило, что 2-2,5 % беременных имели повышенный уровень ТТГ, а у 0,3 % кроме повышенного уровня ТТГ, определяли сниженный уровень свободного Т4. При этом какие-либо клинические проявления гипотиреоза отсутствовали. Таким образом, несмотря на то, что 2-4 % беременных страдают лабораторно подтвержденным явным или чаще субклиническим гипотиреозом, его диагностика в клинической практике представляет определенные трудности. В итоге диагноз гипотиреоза верифицируется с помощью исследования тиреоидных гормонов крови.

Состояния, для которых характерно снижение секреции гормонов вне зависимости от конкретной причины, вызвавшей уменьшение ее функциональной активности, принято называть первичным гипотиреозом. В 99 % случаев причиной гипотиреоза является поражение самой щитовидной железы, в 1 % – поражение гипофиза или гипоталамуса (вторичный гипотиреоз). Среди причин первичного гипотиреоза выделяют: аномалии развития щитовидной железы (ее дисгенез и эктопия); йоддефицитные заболевания; тиреоидиты (аутоиммунный, послеродовой); тиреоидэктомию; терапию радиоактивным йодом и облучение железы; врожденный гипотиреоз; длительный прием избытка йода (амиодарон); опухоли и рак щитовидной железы.

Клинически синдром гипотиреоза проявляется такими признаками, как общая слабость, снижение работоспособности, судорожные сокращения мышц, боль в суставах, сонливость, депрессия, забывчивость, снижение внимания и интеллекта, повышение массы тела, брадикардия и уменьшение частоты дыхания, сухость кожных покровов, выпадение волос, грубый голос, тошнота, запоры, аменорея и отек кожи. При гипотиреозе в организме замедляются все процессы. В условиях недостатка тиреоидных гормонов энергия образуется с меньшей интенсивностью, что приводит к постоянной зябкости и понижению температуры

тела. Другим признаком гипотиреоза может быть склонность к частым инфекциям, что обусловлено отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на иммунную систему. Одним из основных симптомов гипотиреоза является постоянная слабость и чувство усталости, даже по утрам. Пациентов беспокоят постоянные головные боли, часто – боли в мышцах и суставах. Онемение в руках обусловлено сдавлением нервов отечными тканями в канале запястья. Кожа становится отечной, сухой, волосы и ногти больных – ломкими. Наряду с физической заторможенностью у больных наблюдается и умственная заторможенность, и частая забывчивость. При гипотиреозе из-за отека тканей поражаются и органы чувств. Больных беспокоят расстройства зрения, снижение слуха, звон в ушах. Голос из-за отека голосовых связок становится низким; часто во сне пациенты начинают храпеть из-за отека языка и гортани. Замедление пищеварительных процессов приводит к запорам. Одним из самых серьезных признаков гипотиреоза является поражение сердца. У многих больных наблюдается замедление ритма сердца – менее 60 уд/мин. К другим сердечно-сосудистым проявлениям гипотиреоза относится повышение уровня холестерина в крови, что может привести к развитию атеросклероза сосудов сердца, ишемической болезни и перемежающейся хромоте.

При лабораторной диагностике гипотиреоза используют термины «манифестный» и «субклинический» гипотиреоз. Различия их заключаются в том, что под субклиническим гипотиреозом понимают изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4, под манифестным гипотиреозом – сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня свободного Т4. Рядом исследователей было выявлено, что даже незначительное изменение уровня тиреоидных гормонов в крови при субклиническом течении болезни частота осложнений беременности значительна и несет выраженную угрозу здоровью женщины и ее ребенку.

Наиболее чувствительным методом диагностики гипотиреоза является определение уровня ТТГ, так как было выявлено, что уровень ТТГ начинает выходить за рамки нормальных значений до того, как изменяется уровень

тироксина. Повышенный уровень ТТГ указывает на пониженную активность щитовидной железы, и наоборот, низкий уровень ТТГ указывает на тиреотоксикоз. Таким образом, между уровнями гормонов щитовидной железы и ТТГ соблюдается принцип обратной связи: при снижении уровней тиреоидных гормонов повышается уровень ТТГ, и наоборот, при повышении уровней Т4 и Т3 снижается уровень ТТГ. Однако при интерпретации полученных данных необходимо помнить, что низкий уровень ТТГ может также наблюдаться при беременности, патологии гипофиза и других заболеваниях.

Нормальные значения уровней тиреоидных гормонов различаются в зависимости от метода проведения исследования, тем не менее в большинстве лабораторий они находятся в пределах для Т4 – 50–160 нмоль/л, для Т3 – 1–2,9 нмоль/л, для ТТГ – 0,5–5,5 мМЕ/л.

Единственным методом лечения гипотиреоза является заместительная терапия тиреоидными гормонами. При беременности повышается потребность в L-тироксине, и его доза должна быть увеличена. Вне беременности обычная заместительная терапия L-тироксина составляет 50–100 мкг/сут. Адекватной компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ в пределах 0,4–2,0 мЕД/л. Если женщина с компенсированным гипотиреозом планирует беременность, дозу L-тироксина необходимо увеличить сразу после ее наступления на 50 мкг. В дальнейшем контроль адекватности терапии осуществляется по уровню ТТГ и свободного Т4, которые необходимо исследовать каждые 8–10 нед. Цель терапии – поддержание низконормального уровня ТТГ и высоконормального уровня свободного Т4. Если в I триместре беременности после увеличения дозы L-тироксина происходит некоторое подавление уровня ТТГ, дозу препарата уменьшать не следует, поскольку ТТГ и в норме в первой половине беременности снижен у 20 % женщин. Увеличение дозы L-тироксина на 50 мкг не несет никакого риска передозировки, но надежно предотвращает гипотироксинемию у плода. Обычно повторного увеличения дозы препарата не требуется, и вся беременность протекает на фоне приема 150–200 мкг/сут L-тироксина.

Однако у ряда пациенток после 20–22-й недели беременности возникает необходимость в увеличении дозы препарата на 25–50 мкг после гормонального исследования. L-тироксин принимают ежедневно утром за 30 мин до еды. Если у женщин имеет место выраженная рвота, то прием препарата следует сместить на более поздние часы. L-тироксин чаще всего выпускается в таблетках по 50 и 100 мкг (например, препарат эутирокс). В связи с тем, что при гипотиреозе выработка гормонов щитовидной железой не восстанавливается, заместительная терапия является пожизненной.

При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, пациенткам сразу назначают полную заместительную дозу L-тироксина без ее постепенного повышения, которое принято при терапии гипотиреоза вне беременности. Подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности не отличаются. Если вне беременности вопрос о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе остается дискуссионным, то во время беременности женщине однозначно показана заместительная терапия.

Ожирение – одно из самых социально значимых хронических заболеваний, принявшее по данным ВОЗ масштабы эпидемии. Постоянно растущие темпы распространения ожирения во всем мире, а также связанная с ожирением повышенная заболеваемость и смертность, сделали его одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, причем все большее внимание привлекает ожирение беременных. Число беременных с ожирением в экономически развитых странах достигает 15,5–26,9 % и постоянно увеличивается, в связи, с чем актуальность этой проблемы приобретает особую значимость [35, 355].

Во время беременности создаются благоприятные условия для развития жировой клетчатки, биологический смысл которой заключается в метаболической защите будущего ребенка. С первых дней беременности начинаются гормональные изменения в организме женщины: повышенный синтез

прогестерона, хорионического гонадотропина, пролактина и плацентарного лактогена, стимулирующих отложение жировой ткани в организме [78, 352].

Большее количество эстрогенов после 5–7 недели беременности образуется в синцитиотрофобластах плаценты за счет их синтеза из дегидроэпиандростерон-сульфата, поступающего из крови плода. Основной функцией эстрогенов во время беременности является усиление кровотока в матке за счет активации синтеза простагландинов.

В 1990 году Институт медицины американской академии наук выпустил рекомендации нормативов оптимальной прибавки массы тела в течение беременности, основанные на значениях исходного индекса массы тела (ИМТ), которые используются в настоящее время [118].

Согласно этим рекомендациям, чем больше исходная масса тела у женщины, тем меньше этот показатель должен увеличиваться во время беременности. Таким образом, у беременных с нормальной массой тела прирост массы тела за беременность не должен превышать 16 кг, а у беременных с ожирением прибавка массы тела должна быть не более 7 кг [350].

Наличие ожирения при беременности ассоциировано с развитием серьезных осложнений для матери и плода. Осложнения, связанные с ожирением, наиболее характерны для женщин с абдоминальным типом ожирения (висцеральным), которое в большинстве случаев сочетается с комплексом гормональных и метаболических нарушений и является наиболее неблагоприятным в клинических и прогностических аспектах [122].

Осложнения гестационного процесса у женщин с ожирением отмечаются в 45–85 % случаев. У беременных с избыточной массой тела в полтора-два раза, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, возрастает частота сопутствующих ожирению заболеваний. Чаще всего у беременных отмечаются сердечно-сосудистые заболевания (17,1–43,5 %), инфекционные болезни вследствие снижения иммунологической резистентности организма (51,6–59,7 %), заболевания органов пищеварения (3,8–7,9 %), мочевыделительной системы (4,8–9,9 %), органов дыхания (7,1 %) [128].

Ожирение беременных рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения тяжелых форм преэклампсии и эклампсии. Частота преэклампсии у женщин с ожирением примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. По данным I. Frederick и соавт. увеличение ИМТ до беременности на единицу способствует повышению риска развития преэклампсии на 8 %, и наоборот – снижение ИМТ достоверно сопровождается его уменьшением [152].

Развитие ПЭ у беременных с ожирением связывают с метаболическими изменениями: дисфункцией эндотелия и системным воспалением, особенно выраженными у женщин с абдоминальным типом ожирения до беременности, а также гемодинамическими нарушениями во второй половине беременности [158].

Известно, что беременность в III триместре сопровождается физиологической гиперкоагуляцией в результате снижения естественной противотромботической защиты и повышенной активации противотромботических механизмов, приводящих к повышению факторов свертывания крови, уровня ФНО- α , плазминогена и активности ингибитора активатора плазминогена. У беременных с ожирением вследствие инсулинорезистентности данные изменения более выражены, и частота развития сердечнососудистых и тромботических осложнений возрастает [190].

При наличии ожирения до беременности, особенно абдоминального, которое в большинстве случаев ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и проявляется различными нарушениями углеводного обмена, существенно повышается концентрация инсулина по сравнению с женщинами нормального веса и, следовательно, увеличивается риск развития нарушений углеводного обмена, в том числе и гестационного диабета. Риск развития гестационного диабета в общей популяции составляет 2–6 %, а при наличии ожирения до беременности возрастает до 17 % [194].

Родовая доминанта у женщин с ожирением к концу беременности полностью не формируется, что приводит у 10-15 % беременных к

перенашиванию беременности и развитию слабости родовой деятельности, тяжесть которой увеличивается пропорционально степени ожирения, вследствие чего в большинстве случаев применяется оперативное родоразрешение (кесарево сечение) [256].

В ряде случаев необходимость операции кесарева сечения может быть обусловлена несоответствием размеров таза матери и плода, так как у беременных с ожирением чаще рождаются дети с макросомией. В свою очередь оперативное вмешательство (кесарево сечение) у беременных с ожирением также сопряжено с риском развития тромботических осложнений, ухудшением заживления послеоперационных рубцов. Частота оперативного родоразрешения у женщин с ожирением выше в два-четыре раза по сравнению с беременными, имеющими нормальный вес [194].

В патологический процесс, спровоцированный избыточной массой тела, вовлекаются практически все органы и системы. Ожирение – не просто эстетический дефект, это комплекс заболеваний и рисков. Выделяют избыточную массу тела (ИМТ 18,5-25,0 кг/м²) и 3 степени ожирения: 1 - ИМТ 25,0-29,9 кг/м²; 2 - ИМТ 30,0-34,9 кг/м²; 3 - ИМТ $\geq 35,0$ кг/м². При увеличении ИМТ ≥ 30 кг/м² достоверно увеличивается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5-2 раза.

Пациентки с ожирением представляют группу высокого риска периоперационных легочных, сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Более 50 % критических ситуаций в анестезиологии связано с ожирением. Причем риск осложнений находится в прямой зависимости от величины ИМТ, т. е. с его увеличением частота осложнений увеличивается. Периоперационная летальность у больных с ожирением в 3 раза выше [259].

Резюме: по современным представлениям, ПЭ – это мультифакториальное заболевание, пусковым механизмом, в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при ПЭ происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Очевидно, что существует несколько различных причин возникновения

этого осложнения беременности. Очевидно, что плацента играет главную роль в развитии ПЭ. В настоящее время объектами широкого исследования являются 4 основные гипотезы механизма воздействия плаценты на развитие эндотелиальной дисфункции, и, скорее всего, они не исключают друг друга, а играют совместную роль в развитии ПЭ: плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, липопротеины низкой плотности, оксидативный стресс.

Второй и, очевидно, самостоятельный путь патогенеза ПЭ имеет в основе ранее существовавшие (но не всегда клинически проявлявшиеся) нарушения у матери. Предрасполагающими к развитию ПЭ являются: АГ, заболевания почек, избыточная масса тела, СД и другие, часто субклинические состояния, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция. Те же самые факторы, которые определяют повышенный материнский риск развития ПЭ, могут иметь непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий.

Отмечено, что при ПЭ, обусловленной ранее существовавшей эндотелиальной дисфункцией, последствия отличаются от таковых при ПЭ без сопутствующей экстрагенитальной патологии.

На сегодняшний день большинство исследователей считают, что ПЭ, являясь мультифакториальным заболеванием, имеет целый ряд генов предрасположенности. Изучение совокупности мутантных генотипов генов-кандидатов предрасположенности к ПЭ по отдельным подгруппам показывает, что при разной степени тяжести ПЭ и присоединении фоновых заболеваний степень ассоциации различна. Исходя из современных представлений о патогенезе преэклампсии, высока вероятность наличия ассоциации с преэклампсией совокупности полиморфизмов генов вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия. Очевидно, что генетическое тестирование пациенток для определения совокупности полиморфизмов генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, позволит выявить повышенную степень риска развития преэклампсии у будущих матерей.

Предполагается, что соединение материнского и плацентарного путей патогенеза ПЭ происходит в завершающей фазе сниженной плацентарной

перфузии на уровне общего механизма эндотелиальной дисфункции, причем комбинация материнских и плацентарных факторов является особенно разрушительной.

1.3. Осложнения ПЭ – HELLP синдром, острая жировая дистрофия печени и острый панкреатит

На сегодняшний день благодаря успехам молекулярной медицины и детальному изучению механизмов воспаления существенно расширились представления о многих заболеваниях, причина которых долгое время оставалась загадкой. Все больше данных появляется в пользу того, что такие заболевания и синдромы, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), HELLP-синдром, гепарин-индуцированная тромбоцитопения являются различными проявлениями универсальной реакции организма – системного ответа на воспаление. Несмотря на то, что в основе этих патологических процессов могут лежать различные генетические и приобретенные аномалии (факторов свертывания крови, системы комплемента и т.д.), в основе развития клинических проявлений лежит универсальная реакция системного воспаления [73].

Ключевым механизмом патогенеза каждого из этих патологических процессов является прогрессирующее повреждение эндотелия, развитие воспалительного ответа и активация процессов коагуляции с развитием тромбозов. В связи с тем, что эти заболевания встречаются относительно редко и вследствие недостатка экспериментальных моделей до сегодняшнего дня остаются во многом непонятными для исследователей, лечение преимущественно эмпирическим, а смертность, несмотря на успехи теоретической медицины, высокой. Однако молекулярные и генетические исследования последних лет позволили значительно расширить представления о патогенетических механизмах данных заболеваний, без знания которых нельзя

надеяться на улучшение диагностики методов терапии этих патологий. В 1954 г. Pritchard с коллегами впервые описал три случая преэклампсии, при которых наблюдался внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. В 1976 г. этот же автор описал 95 женщин с преэклампсией, у 29 % которых наблюдалась тромбоцитопения, а у 2 % – анемия [391, 405].

В это же время Goodlin описал 16 женщин с тяжелой преэклампсией, сопровождавшейся тромбоцитопенией и анемией, и назвал это осложнение беременности «великим подражателем», так как проявления преэклампсии могут быть необычайно разнообразны [292].

Термин HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) был впервые введен в клиническую практику Weinstein в 1982 г. как чрезвычайно прогрессирующая форма преэклампсии, сопровождающаяся развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, и повышением концентрации печеночных ферментов [433, 401, 403, 433]. HELLP-синдром среди беременных с преэклампсией встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2-20 % случаев и характеризуется высокой материнской (от 3,4 до 24,2 %) и перинатальной (7,9 %) смертностью. HELLP-синдром обычно развивается в III триместре беременности, как правило, при сроке 35 нед., также может возникнуть после родов на фоне нормального течения беременности. Так, по данным Sibai et al. (1993), HELLP-синдром может развиваться как до родов (в 30 % случаев), так и после родов (70 %) [391, 405, 406]. У последней группы женщин выше риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности. Признаки HELLP-синдрома могут появиться в течение 7 сут. после родов и наиболее часто проявляются в течение первых 48 ч после родов. HELLP-синдром чаще наблюдается у повторнородящих с преэклампсией, в возрасте старше 25 лет, имеющих осложненный акушерский анамнез. Существуют данные о возможной наследственной предрасположенности к развитию HELLP-синдрома [414].

Чаще HELLP-синдром встречается среди белой и китайской, намного реже (почти в 2,2 раза) – среди восточно-индийской популяции.

Помимо общих проявлений преэклампсии- отека, протеинурии, гипертензии - HELLP-синдром характеризуется гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным осложнениям, таким как эклампсия, почечная недостаточность, внутричерепное кровоизлияние, субкапсулярная гематома печени, ДВС-синдром [427, 428].

Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода. Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86 %), боли в эпигастральной области и в правом подреберье (86 %), выраженные отеки (67 %). Наиболее характерными проявлениями заболевания являются желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность. Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях – развитие комы. Могут отмечаться нарушения зрения, отслойка сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело. Одним из признаков развивающегося HELLP-синдрома может быть гепатомегалия и признаки раздражения брюшины. Раздражение диафрагмального нерва увеличивающейся печенью может вызвать распространение боли в области перикарда, плевры и плеча, а, также желчного пузыря и пищевода. Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Одним из основных и первых симптомов HELLP-синдрома является гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, фрагментов эритроцитов (шистоцитов), полихромазии. Причиной гемолиза является разрушение эритроцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями. Фрагменты эритроцитов скапливаются в спазмированных сосудах с выделением веществ, способствующих агрегации. Разрушение эритроцитов приводит к увеличению в крови содержания лактатдегидрогеназы и непрямого билирубина. Накоплению непрямого

билирубина способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов и ограничивающая активность ферментов гепатоцитов. Избыток непрямого билирубина обуславливает окрашивание кожи и слизистых оболочек. Нарушение кровотока во внутрипеченочных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводят к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома (увеличение печеночных ферментов) и синдрома печеночно-клеточной недостаточности (снижение белоксинтезирующей функции, уменьшение синтеза факторов свертывания крови, приводящее к развитию кровоточивости) [9, 391, 331, 334].

В послеродовом периоде тонус печеночной артерии восстанавливается, в то время как порталный кровоток, в норме обеспечивающий 75 % печеночного кровотока из-за отложений фибрина, восстанавливается гораздо медленнее. Вследствие обструкции кровотока в дистрофически измененных гепатоцитах наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб на боли в правом подреберье, в эпигастрии. Повышение внутрипеченочного давления может привести к возникновению субкапсулярной гематомы печени и к ее разрыву при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути, – пособие по Кристеллеру и т.д.). Спонтанный разрыв печени является редким, но тяжелым осложнением при HELLP-синдроме и по данным мировой литературы встречается с частотой 1,8 %, при этом показатель материнской смертности составляет 58-70 % [73, 75, 407].

Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблением в процессе ДВС. Характерно уменьшение времени полужизни тромбоцитов. Обнаружение повышения уровня предшественников тромбоцитов в периферической крови свидетельствует о перераздражении тромбоцитарного ростка. Лабораторные изменения максимально проявляются в послеродовом периоде (в течение 24-48 ч после родов), в это же время разворачивается и полная клиническая картина HELLP-синдрома. Интересно, что в отличие от HELLP-

синдрома при тяжелой форме преэклампсии регресс лабораторных и клинических симптомов происходит в течение первых суток послеродового периода [93, 107].

Возможно появление лишь одного или двух типичных признаков HELLP-синдрома. HELLP-синдром при этом называют «частичным» или ELLP-синдромом (при отсутствии признаков гемолиза). У женщин с «частичным» HELLP-синдром прогноз более благоприятный. Van Rampus и соавт. (1998) свидетельствуют о возникновении тяжелых осложнений (эклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, ишемия головного мозга) в 10 % случаев при ELLP-синдроме и в 24 % случаев при HELLP-синдроме [112, 117].

Однако другие исследования не подтверждают различий в исходах при ELLP- и HELLP-синдромах. Классическая триада симптомов гестоза (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме выявляется только в 40-60 % случаев. Так, только у 75 % женщин с HELLP-синдромом АД превышает 160/110 мм рт. ст., а у 15 % выявляется диастолическое АД < 90 мм рт. ст. У 9 % женщин с HELLP синдромом обнаруживается протеинурия легкой степени, а у 16 % женщин протеинурия отсутствует [344].

Таким образом, врач должен быть готов к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без явных признаков тяжелой преэклампсии. Особенную настороженность должны вызывать жалобы на боли в правом подреберье.

По обобщенным данным Egerman и соавт. (1999), материнская смертность при HELLP- синдроме достигает 11 % [317], хотя по более ранним данным Sibai и соавт. – 37 % [405].

Перинатальные осложнения обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременным рождением плода (81,6 %), внутриутробной задержкой развития плода (31,6 %).

Посмертные изменения при HELLP-синдроме включают тромбоцитарно-фибриновые микротромбы и множественные петехиальные кровоизлияния. На аутопсии характерными являются полисерозит и асцит, двусторонний экссудативный плеврит, множественные петехиальные кровоизлияния в брюшину и в ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и разрывы

печени. Классическое повреждение печени, связанное с HELLP-синдромом, – это перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз. Иммунофлюоресцентные исследования выявляют микротромбы и отложения фибрина в синусоидах. По данным Barton и соавт (1992), исследовавших 11 образцов печени, полученных при биопсии во время кесарева сечения у женщин с HELLP-синдромом, корреляция между степенью гистологических изменений печени и выраженностью клинико-лабораторных симптомов отсутствует [317].

По данным Minakami и соавт. (1988), исследовавших 41 образец печени умерших от HELLP-синдрома, гистологически различить острую жировую дистрофию печени (ОЖДП) и HELLP-синдром невозможно [292].

Как при ОЖДП, так и при HELLP-синдроме отмечаются вакуолизация и некроз гепатоцитов. Однако если при ОЖДП эти изменения располагаются в центральной зоне, то при HELLP-синдроме в большей степени присутствует перипортальный некроз. Авторы делают вывод о единстве патогенетических механизмов преэклампсии, HELLP-синдрома и ОЖДП. ОЖДП – относительная редкая патология, развивающаяся в третьем триместре беременности. При этой патологии, как и при HELLP-синдроме, необходимо экстренное родоразрешение, что позволяет значительно улучшить прогноз для матери и ребенка.

На сегодня появляется все больше подтверждений о роли системного воспаления в патогенезе гестоза. Возможно, в основе HELLP-синдрома лежит чрезмерная прогрессирующая активация процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию коагулопатии и мультиорганной дисфункции. Несомненно, также участие в патогенезе HELLP-синдрома системы комплемента. По данным Barton и соавт. (1991), иммунные комплексы при HELLP-синдроме обнаруживаются в печеночных синусах и даже при пункционной биопсии эндокарда [317].

Возможно, аутоиммунный механизм повреждения с вовлечением системы комплемента обусловлен аутоиммунной реакцией к полуаллотрансплантатному плоду. Так, в сыворотке больных с HELLP-синдромом обнаруживаются антитромбоцитарные и антиэндотелиальные аутоантитела. Активация системы

комплемента оказывает стимулирующее действие на лейкоциты. При этом происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов: 11-6, TNF- α , 11-1 (и др.), что способствует прогрессированию воспалительного ответа. Дополнительным подтверждением роли воспаления в патогенезе HELLP-синдрома является обнаружение нейтрофильной инфильтрации ткани печени при иммунологическом исследовании.

Таким образом, на сегодняшний день считается, что ключевым этапом формирования HELLP-синдрома является эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия и активации воспалительного ответа происходит активация процессов свертывания крови, что приводит развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов, формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов. Разрушение тромбоцитов приводит к массивному выбросу вазоконстриктивных субстанций: тромбоксана A₂, серотонина. Повышенная активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция приводят к нарушению равновесия тромбоксан-простациклиновой системы, участвующей в поддержании баланса системы гемостаза. Не вызывает сомнения параллельное с развитием HELLP-синдрома внутрисосудистое свертывание крови. Так, ДВС-синдром отмечается у 38 % женщин с HELLP-синдромом и обуславливает практически все клинические проявления и тяжелые осложнения HELLP-синдрома – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода, акушерские кровотечения, субкапали развитие HELLP синдрома у женщины с гомозиготной мутацией гена протромбина G20210A. При наличии наследственно предрасполагающих аномалий гемостаза (генетических тромбофилий, АФС) беременность может послужить триггерным фактором к чрезмерной активации процессов системного воспаления и развитию коагулопатии, которые составляют патогенетическую основу целого ряда патологий: HELLP-синдрома, гестоза, эклампсии, ДВС-синдрома, ВЗРП. Развитие тромботической микроангиопатии, помимо HELLP-синдрома, характерно также для ТТП, ГУС, а также является одним из проявлений КАФС. Это свидетельствует о наличии единого механизма патогенеза

этих заболеваний. Диагностическими критериями HELLP-синдрома являются: тяжелая форма гестоза (преэклампсия, эклампсия), гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия, деформированные эритроциты), повышение билирубина $>1,2$ мг/дл, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >600 ЕД/л, увеличение печеночных ферментов – аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) >70 ЕД/л, тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л, гемостазиограмма: – удлинение показателя г+к тромбоэластограммы, удлинение АЧТВ; – удлинение протромбинового времени, повышение содержания D-димера, повышение содержания комплекса тромбинантитромбин III, снижение концентрации антитромбина III, повышение уровня фрагментов протромбина, снижение активности протеина С (57 %), циркуляция волчаночного антикоагулянта [424].

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома следует проводить, в первую очередь, с заболеваниями печени – острой жировой дистрофией печени, внутрипеченочной холестатической желтухой; следует дифференцировать HELLP-синдром и с заболеваниями печени, которые могут обостряться при беременности, среди них синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен), вирусные заболевания, холелитиаз, хронический аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова. Сочетание гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может наблюдаться и при акушерском сепсисе, спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке. В 1991 г. Goodlin описал 11 случаев ошибочной диагностики HELLP-синдрома у женщин с острой кардиомиопатией, расслаивающейся аневризмой аорты, кокаиновой наркоманией, гломерулонефритом, гангренозным холециститом, СКВ и феохромоцитомой [317].

Следовательно, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при тщательной оценке клинической картины и исключения других причин указанных симптомов. При подозрении на HELLP-синдром беременную необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

Главной задачей лечения пациенток с преэклампсией является, прежде всего, безопасность матери и рождение жизнеспособного плода, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Инициальным в лечении является госпитализация для оценки состояния матери и плода. Последующая терапия должна быть индивидуальной, в зависимости от состояния и гестационного срока. Ожидаемым результатом терапии у большинства пациенток с легкой формой заболевания должно быть благополучное завершение беременности. Результаты терапии у пациенток с тяжелой формой заболевания будут зависеть как от состояния матери и плода при поступлении, так и от срока гестации. Основной проблемой в терапии HELLP-синдрома является флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений и высокая материнская и перинатальная смертность. Поскольку нет достоверных клинических и лабораторных, четко обозначенных, критериев прогноза и течения заболевания, исход HELLP-синдрома непредсказуем. Высокая материнская заболеваемость и смертность в основном обусловлена развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС); частота развития острой формы ДВС-синдрома достоверно увеличивается с увеличением интервала между постановкой диагноза и родоразрешением.

При HELLP-синдроме родоразрешение путем кесарева сечения проводят независимо от сроков беременности. Показаниями к экстренному родоразрешению являются: прогрессирующая тромбоцитопения, признаки резкого ухудшения клинического течения преэклампсии, нарушения сознания и грубая неврологическая симптоматика, прогрессирующее ухудшение функции печени и почек, беременность 34 недели и более, дистресс плода. Консервативное ведение беременности в этих случаях ассоциируется с повышением риска эклампсии, отслойки плаценты, развития дыхательной и почечной недостаточности, материнской и перинатальной смертности. Анализ последних исследований показал, что агрессивная тактика приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности. Роды через

естественные родовые пути возможны лишь при достаточной зрелости шейки матки, тщательной оценке состояния плода и кровотока в пупочной артерии во время доплеровского исследования. Консервативная тактика оправдана только в случаях незрелости плода в ситуации, когда нет признаков прогрессирования заболевания, внутриутробного страдания плода и ведется интенсивное наблюдение в условиях специализированного акушерского стационара квалифицированным акушером-гинекологом в тесном и обязательном сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом. Принципы терапии включают восполнение ОЦК с восстановлением микроциркуляции плазмозаменителями: гидроксипропилированным крахмалом, альбумином, свежезамороженной плазмой. Применяется одноклассовая донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии при гемоглобине меньше 70 г/л. Проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 тыс. и меньше. При прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективным методом лечения является гемодиализ, гормональная терапия кортикостероидами, антибактериальная терапия. Индивидуально назначается антигипертензивная терапия [287, 288, 289].

Борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией осуществляется путем проведения лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100 % ОЦК донорской свежезамороженной плазмой в эквивалентном объеме, а при гипопротеинемии – с надтрансфузией. Применение плазмафереза в комплексе интенсивной терапии HELLP-синдрома позволяет снизить материнскую смертность при этом осложнении с 75 до 3,4-24,2 %. Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов позволяет не только снизить перинатальную смертность благодаря профилактике ОРДС, но и уменьшить материнскую смертность, что было подтверждено в ходе пяти рандомизированных исследований. Goodlin и соавт. (1978) и Clark и соавт. (1986) описывают случаи, когда применение глюкокортикоидов (10 мг дексаметазона в/в каждые 12 ч) и соблюдение беременной полного покоя позволили добиться

транзиторного улучшения клинической картины (снижение АД, повышение количества тромбоцитов, улучшение функций печени, увеличение диуреза) [1].

Данные исследований Magann и соавт. (1994), Yalcin и соавт. (1998), Isler и соавт. (2001) свидетельствуют о том, что применение глюкокортикоидов до и после родов способствует уменьшению тяжести HELLP-синдрома, потребности в гемотрансфузии и позволяет продлить беременность на 24-48 ч, что важно для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных [281].

Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, предотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. Однако вслед за улучшением клинической картины в течение 24-48 ч применения глюкокортикоидов может возникнуть так называемый ребаундфеномен, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь ненадолго улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения. У большинства пациенток с HELLP-синдромом рекомендуется применять по 10 мг дексаметазона в/в дважды с перерывом в 6 ч, после чего дополнительно, дважды, по 6 мг дексаметазона в/в каждые 6 ч. При тяжелом течении HELLP-синдрома (тромбоцитопения $<20000/\text{мл}$, признаки поражения ЦНС) дозу дексаметазона увеличивают до 20 мг и применяют четырехкратно с интервалом 6 ч. В послеродовом периоде некоторые клиницисты рекомендуют назначение кортикостероидов (4-кратное внутривенное введение дексаметазона с 12-часовым интервалом – 10, 10, 5, 5 мг) сразу после родов и переливание свежезамороженной донорской плазмы. По данным Martin et al. (1994), применение глюкокортикоидов в послеродовом периоде позволяет снизить риск осложнений и материнскую смертность [291, 292].

В послеродовом периоде необходимо продолжать наблюдение за женщиной до полного исчезновения клинических и лабораторных симптомов. Это связано с тем, что в отличие от преэклампсии и эклампсии, симптомы которых обычно

быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24-48 ч после родов, что нередко требует повторного переливания эритроцитарной массы. В послеродовом периоде необходимо продолжать терапию магнезией в течение 24 ч. Исключение составляют только женщины с почечной недостаточностью. При продолжающемся гемолизе и уменьшении количества тромбоцитов более 72 ч после родоразрешения показан плазмаферез. Возможно, углубление знаний о патогенезе HELLP-синдрома, развитие представлений об осложнении беременности как о крайнем проявлении системного ответа на воспаления, приводящем к развитию мультиорганной дисфункции, позволит разработать эффективные способы профилактики и интенсивной терапии этого жизнеугрожающего состояния.

Следует помнить, что единственный патогенетический метод лечения - прерывание беременности, т. е. родоразрешение. Большинство авторов [289] подчёркивают, что при установлении диагноза HELLP-синдрома беременность должна быть прервана, независимо от её срока, в течение 24 часов. Все остальные организационные и лечебные мероприятия являются, по сути, подготовкой к родоразрешению, которое должно быть неотложным, ибо в процессе родов, как правило, происходит нарастание степени тяжести гестоза.

Метод родоразрешения: при «зрелой» шейке матки - через естественные родовые пути, в противном случае - кесарево сечение. После рождения последа проводится кюретаж полости матки.

Следует постоянно помнить о возможных осложнениях HELLP-синдрома, чреватых материнской смертностью: диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) и маточное кровотечение, отслойка плаценты, острая печёчно-почечная недостаточность, отёк лёгких, плевральный выпот (экссудативный плеврит), респираторный дистресс-синдром, субкапсулярная гематома печени с её разрывом и внутрибрюшным кровотечением, отслойка сетчатки, кровоизлияние в мозг [289].

Как известно, «Nulla calamitas sola» («Беда не приходит одна», лат.). Со стороны плода наблюдается задержка внутриутробного развития и

внутриутробная смерть, у новорожденных часто развивается кровоточивость и мозговые кровоизлияния.

Основными целями патогенетической терапии HELLP- синдрома является устранение гемолиза и тромботической микроангиопатии, профилактика синдрома полиорганной мультисистемной дисфункции, оптимизация неврологического статуса и экскреторной функции почек, нормализация артериального давления.

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. ОЖДП как нозологическая форма был впервые описан в 1940 г. Н. Sheehan, который назвал это заболевание острой желтой акушерской атрофией печени и дал его подробное описание. Летальность при ОЖДП, согласно первым сообщениям, составляла 90–100 %. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности (при ОЖДБ) встречается с частотой 1:13 000 беременностей [407].

Этиология ОЖДБ до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖДП развивается преимущественно в сроки 32–36 нед. Высокую летальность при ОЖДП отмечали до 1970 г. – 70–80 %, в настоящее время она составляет 18–25 %. Перинатальная смертность также снизилась с 85 до 23 %. К факторам риска развития ОЖДП относят врожденный дефицит LCHAD, 1-ю беременность, многократную беременность (у пациенток с ОЖГБ до 25 %), преэклампсию (у пациенток с ОЖДП до 50 %) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще). При ОЖДП жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной ПП, обусловленной заболеванием печени. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5 %, а при ОЖДП оно повышается до 13–19 %. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность. В настоящее время установлена одна из основных

причин ОЖДБ - генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-гидроксиацил КоА-дегидрогеназы (LCHAD) у плода - мутации G1528C и E474Q, а также нарушение обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у 1 из 5 плодов у женщин с ОЖДБ) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровотоки матери и поражению печени, что и обуславливает необходимость родоразрешения как основного этиопатогенетического лечения. При нормально протекающей беременности размеры печени и селезенки остаются в пределах нормы. При биохимическом исследовании отмечается отклонение от нормы ряда параметров, что может имитировать заболевание печени [94.]

Острая жировая дистрофия печени – относительно редкое заболевание, которое обычно развивается в 3 триместре беременности. Встречается примерно 1 раз на 13328 родов. ОЖДП чаще бывает у первородящих, хотя может развиваться и после нескольких нормально протекавших беременностях. ОЖДП чаще встречается у беременных, вынашивающих плод мужского пола. В некоторых случаях отмечается наследственная предрасположенность к ОЖДП, впрочем, как и к HELLP - синдрому.

Причина ОЖДП не ясна. Некоторые исследователи считают, что ОЖДП и тяжелая ПЭ могут быть проявлением одной и той же болезни. В пользу этого утверждения говорит тот факт, что в 30-40 % случаев ОЖДП отмечаются достоверные клинические признаки тяжелой ПЭ. У таких больных отсутствует тромбоцитопения, характерная для HELLP-синдрома. При нормально протекающей беременности и ПЭ уровни АТЗ остаются нормальными или слегка понижены. У больных HELLP-синдромом уровень АТЗ не ниже 63 %. Что касается ОЖДП, то при этом состоянии уровень АТЗ очень низкий, что четко отличает это страдание от всех других (Gastro M.F. et al.). Некоторые авторы считают, что ОЖДП невозможно отличить от фульминантного вирусного гепатита. В настоящее время существуют серологические тесты для быстрой диагностики вирусного гепатита, поэтому биопсия печени у таких больных

становится не абсолютно, а дополнительно значимым методом диагностики. Следует помнить, что ОЖДП может развиваться на фоне существующей патологии (например, хронического гепатита). Специфического лечения этой болезни не существует. Практически все применяемые в настоящее время меры аналогичны таковым при фульминантной печеночной недостаточности и ее осложнениях. Раннее распознавание и ИТ крайне важны для сохранения жизни матери и ребенка. Все больные должны быть госпитализированы, как только им поставлен диагноз ОЖДП. По мнению большинства [89, 129, 260] больным показано экстренное родоразрешение, предпочтительно абдоминальное, поскольку это значительно улучшает прогноз для плода. Что касается прогноза для матери, то немедленное прерывание беременности - дело спорное, поскольку во многих случаях быстрого улучшения после родоразрешения не происходит, иногда заболевание даже обостряется. Однако нужно помнить и о том, что до сих пор ни одна женщина не поправилась до родов. После родоразрешения у большинства больных улучшение наступает медленно, полное клиническое и лабораторное выздоровление занимает от 1 до 4 недель. Ранняя диагностика, родоразрешение вскоре после установления диагноза позволили снизить материнскую смертность с 85 до 8 – 18 %, а перинатальную смертность до 18 – 23 % [89, 261].

За последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, в частности в период гестации. Среди острых заболеваний органов брюшной полости панкреатит занимает 3-е место [127, 134, 170, 195].

По данным различных авторов пациенты с острым деструктивным панкреатитом составляют от 5,0 % до 10,0 % всех больных с гнойными заболеваниями брюшной полости [148]. Распространенность острого панкреатита среди беременных – 1 на 4000 женщин. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще – во второй половине её. Обострение хронического панкреатита возникает у каждой третьей беременной и часто совпадает с развитием раннего токсикоза. По данным Баранюк Н.В. частота

панкреатита колеблется от 1:2880 до 1:11464 родов. Летальность женщин в период гестации несколько выше, чем у небеременных женщин. Наличие беременности может существенно затруднять диагностику. При гнойно-воспалительных заболеваниях поджелудочной железы нередко происходит внутриутробная гибель плода. Перинатальная смертность составляет 38%. Несмотря на определенные успехи фармакотерапии, не всегда удается купировать гнойный воспалительный процесс в брюшной полости [149, 199]. Так же отмечаются токсикологические и иммунологические последствия применения антибактериальных препаратов и формирование вторичной иммунологической недостаточности у этого контингента пациенток. К началу 90-х гг. стало ясно, что антибиотики не способны в полной мере решить проблему гнойно-септических заболеваний. Признание этого факта послужило толчком к разработке методов активной детоксикации и иммунокоррекции на новом научном и техническом уровне [187, 233, 274]. Обширные и систематические исследования в области цитокинотерапии начались в середине 90-х гг., когда в повседневной медицинской практике появились различные методы иммунотерапии: плазмаферез, ксеноспленотерапия, озонотерапия, лазеротерапия [53, 61, 71, 85, 87, 227, 206].

Резюме: благодаря успехам молекулярной медицины и детальному изучению механизмов воспаления, существенно расширились современные представления о многих заболеваниях, причина которых долгое время оставалась загадкой. Появляется все больше данных в пользу того, что такие заболевания и синдромы как ТТП, HELLP-синдром, ОЖДП, ОП, ГУС, КАФС являются проявлениями системного воспалительного ответа на воспаление. Несмотря на то, что в основе развития этих патологических процессов могут лежать различные генетически обусловленные или приобретенные аномалии, в основе их клинических проявлений лежит универсальная реакция системного воспаления.

HELLP-синдром, ОЖДП, ОП встречаются редко, экспериментальные модели их развития маловоспроизводимы и поэтому до сегодняшнего дня они представляют больше вопросов, чем ответов, а смертность, несмотря на успехи

теоретической медицины остается высокой. Однако, молекулярные и генетические исследования последних лет значительно расширили представления о патогенетических механизмах этих осложнений, что позволяет надеяться на улучшение их диагностики и методов терапии.

Клинические проявления HELLP-синдрома, ОЖДП, ОП хорошо известны, однако прогнозировать благоприятный исход для матери и плода даже при использовании всего набора современных лечебных средств практически невозможно.

В заключение следует подчеркнуть, что профилактика и своевременная ИТ, возможны только при глубоких знаниях механизмов патогенеза этих угрожающих состояний.

1.4. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями на фоне экстрагенитальной патологии

Сформулированы основные принципы ведения больных с СПОН, которые являются основной стратегией. Принципы эти следующие: предупреждение СПОН, этапность действий, антимедиаторное действие, нормализация выработки энергии, детоксикация, синдромная терапия, снижение инвазивности медицинских процедур [55].

Актуальность предупреждения СПОН была нами обсуждена выше. Принцип этапности в оказании помощи больным с СПОН включает несколько моментов, а именно: искусственная поддержка или замещение той системы (систем) без воздействия на которые наступит быстрый летальный исход. Чаще всего такими системами бывают дыхание и (или) кровообращение; проведение предварительного полифункционального исследования и получение предварительного представления о степени поражения систем и органов; коррекция физиологических механизмов, поражающих все системы (антимедиаторная терапия, коррекция метаболизма и др.).

Третий принцип стратегии ИТ СПОН заключается в антимедиаторной терапии, которая предотвращает гибель организма от самого комплекса защитных реакций. К сожалению, в сегодняшней повседневной клинической практике пока еще нет быстрых объективных методов исследования большинства медиаторов критического состояния. Однако медицинские технологии стремительно расширяются и возможно в совсем недалеком будущем для специалистов медицины критических состояний это станет реальностью.

Следующий принцип в оказании помощи больным в критическом состоянии заключается в нормализации выработки энергии. Помня о том, что антимедиаторная терапия наряду с положительными свойствами имеет и отрицательные, в частности ослабляет процессы энергопродукции и детоксикации, мы должны взять на себя решение этих важных задач. Нормализация выработки энергии должна включать в себя следующие меры: метаболическая коррекция КОС; энтеральное и парентеральное питание; нормализация активности ферментов при помощи витаминов и аминокислот; адекватная доставка к тканям кислорода; медикаментозная, антигипоксическая и антиоксидантная терапия.

Необходимость детоксикации в условиях СПОН связана с несколькими обстоятельствами: образующиеся продукты распада (травма тканей, ишемия и реперфузия, инфекция и др.) токсичны и требуют удаления; недостаточность функции естественных систем детоксикации, вызванная критическим состоянием; сами медиаторы при СПОН являются токсинами, подлежащими ликвидации. Под детоксикационной терапией понимают связывание, инактивацию и удаление экзогенных и эндогенных метаболитов, накопление которых в избыточных количествах вызывает интоксикацию. Все методы детоксикационной терапии делятся на две основные группы: стимуляция естественных путей детоксикации (гемодилюция и диурез, стимуляция вентиляции, потоотделения, диарея) и использование методов искусственной детоксикации (интракорпоральных и экстракорпоральных). К интракорпоральным методам относят – желудочный,

кишечный и перитонеальный диализы и энтеросорбция. К экстракорпоральным относятся гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, лимфосорбция и др.

Говоря о следующем принципе ведения больных с СПОН - синдромной терапии мы подразумеваем коррекцию таких составных частей СПОН как: гиповолемия, респираторный дистресс синдром, синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания, острые почечная и печеночная недостаточность, иммунодефект и др. Посиндромная терапия должна проводиться с соблюдением перечисленных принципов интенсивной терапии СПОН [137].

Система диагностики последовательно развивающихся повреждений органов и систем у пациентов, находящихся в критических состояниях, прежде всего, должна строиться на понимании патогенеза этих процессов как стадийных.

Таким образом, существует мнение, что СПОН следует рассматривать как болезнь адаптации, когда гибель наступает не столько от повреждающего фактора, сколько от избыточной защиты [113, 116, 130, 200].

Издавна известно правило: легче предупредить то или иное заболевание, чем его лечить, а коррекция патофизиологических сдвигов уже при легких формах ПЭ, несомненно, приводит к предотвращению развития ее тяжелых форм [408].

Вылечить преэклампсию (ПЭ) на сегодняшний день нельзя. Оптимальной для пролонгации беременности является ситуация, когда есть условия для роста плода, и нет риска прогрессирования полиорганных нарушений у матери. Важно выявить наличие и степень полиорганных нарушений как можно раньше, чтобы предотвратить трансформацию полиорганных дисфункций в стадию полиорганной недостаточности до тяжелых необратимых форм [205, 272, 273, 275].

Радикальное лечение преэклампсии и эклампсии – это родоразрешение. Но в тех случаях, когда не проведена подготовка, роды (через естественные родовые пути или операция кесарь сечения) могут привести к жизнеопасным осложнениям, как у матери, так и у плода. Экстренное родоразрешение, предпринимаемое сразу же после приступа судорог, без предварительной

подготовки значительно увеличивает риск акушерских и анестезиологических осложнений. Большинство авторов [207, 339] считают, что подготовка к родоразрешению должна занимать около двух часов, за исключением тех осложнений ПЭ и Э, которые требуют экстренного родоразрешения. За это время пациентка должна быть обследована в соответствии с рекомендациями МОЗ Украины и России. Интенсивная терапия для всех неотложных ситуаций одинакова, в том числе и для тяжелой ПЭ и Э. В первую очередь это поддержание проходимости дыхательных путей, вентиляция и нормализация кровообращения. Препаратом выбора при лечении этих состояний является сульфат магния. Нецелесообразно отменять постоянную инфузия сульфата магния во время операции или родов. Мнение о том, что на фоне введения магнезии может развиваться слабость родовых сил или гипотоническое маточное кровотечение не нашло подтверждения в многочисленных рандомизированных исследованиях, кроме того, окситоцин в достаточной степени нивелирует релаксирующее действие магнезии на матку даже в тех единичных случаях, когда оно может возникать [353, 413].

К дополнительной антигипертензивной терапии прибегают в случае увеличения диастолического артериального давления до 110 мм рт. ст. и более. При контролируемой антигипертензивной терапии следует снижать ДАД не ниже 90 мм рт. ст., так как это помогает поддерживать уровень артериального давления без срывов процессов ауторегуляции мозгового кровообращения. Для этих целей используют ганглиоблокаторы короткого действия, нитропруссид натрия или аденозинтрифосфат.

К проведению инфузионной терапии при тяжелой ПЭ и Э следует подходить крайне осторожно. Гемодинамический профиль у беременных с эклампсией представлен, как правило, в трех вариантах и предположить стандартную схему инфузионной терапии не представляется возможным. У больных отмечается гиповолемия при высокой степени постнагрузки миокарда левого желудочка. В то же время у пациенток с выраженной интерстициальной легочной гипертензией или отеком легких, наблюдается увеличение

преднагрузки. А у небольшой части больных с тяжелой ПЭ и Э наблюдается левожелудочковая недостаточность вследствие систолической или диастолической дисфункции. Определить тактику ИТ позволяет мониторинг гемодинамики с помощью эхокардиографии [400].

Инфузионная терапия у больных с тяжелой ПЭ и Э проводится, как правило в качестве предоперационной подготовки, во время операции и в послеоперационном периоде. Основная цель проводимой инфузионной терапии в критических ситуациях – поддержание адекватного сердечного выброса для обеспечения перфузии тканей при максимально низком капиллярном гидростатическом давлении для того, чтобы предупредить утечку жидкости в интерстиций.

Женщина с тяжелой ПЭ и Э представляет собой серьезную проблему для анестезиологов. Сочетание тяжелой, лабильной артериальной гипертензии, резкой гиповолемии и полиорганных нарушений требуют такого метода обезболивания, который обеспечивает стабильность гемодинамики.

Анестезиологическое пособие в акушерской практике призвано, с одной стороны, обеспечить безопасность матери и плода, с другой – добиться качественного уровня обезболивания [25].

Анализ материнской летальности при кесаревом сечении по материалам РФ [10] показал, что ведущими причинами смертельного исхода являются перитонит, сепсис, тромбоэмболия и осложнения наркоза. По данным американских авторов ведущими причинами материнской смертности при кесаревом сечении являются наркоз, кровотечения и инфекция. Риск гибели женщин при плановом кесаревом сечении, проводимом под эпидуральной анестезией, значительно ниже, чем при влагалищных родах. Основное значение в неблагоприятном исходе при наркозе многие авторы отдают недостаточной организации анестезиологической службы и квалификации врачебного персонала [19, 28].

Выбор метода анестезии у беременных с тяжелой ПЭ и Э до сих пор является предметом жарких споров. Большинство анестезиологов считают, что регионарная анестезия неприменима, так как не обеспечивает надежного

обеспечения проходимости дыхательных путей и высок риск возникновения / повторения судорожного эпизода, поскольку даже при правильном применении сульфата магния он составляет от 6 до 13 %. Повышение внутричерепного давления у больных с Э увеличивает вероятность вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие в момент люмбальной пункции. Несмотря на это, клиническое состояние больных ПЭ, ее осложнениями и Э, весьма изменчиво: от стабильной гемодинамики и полного сознания до тяжелой неуправляемой артериальной гипертензии, комы, анурии и коагулопатии. По-видимому, применение регионарных методов обезболивания у стабильных больных, находящихся в сознании, поможет избежать опасности общей анестезии [329].

Согласно опубликованным данным, смертность от общей анестезии у акушерских больных превышает таковую от регионарной в 17 раз. Однако для пациенток с тяжелой ПЭ и Э этот показатель неизвестен. Риск может быть даже и выше, так как при общей анестезии у больных ПЭ и Э особенно вероятно развитие отека гортани и тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи [330].

D. H. Wallace с соавторами выполнили рандомизированное исследование, в котором сравнивались эффекты общей анестезии и комбинированной спинально-эпидуральной, и сделали вывод, что регионарная анестезия безопаснее общей [429, 420]. Подобные данные сообщают [247] с соавторами в ретроспективном исследовании эффективности эпидуральной и спинномозговой анестезии у беременных с ПЭ, которым проводилось КС.

В свое время было опубликовано ретроспективное исследование, оценивающее эффективность и безопасность общей и эпидуральной анестезии у больных после приступа эклампсии, находящихся в сознании [365]. Это исследование показало, что эпидуральная анестезия не сопровождалась серьезными побочными эффектами и так же была приемлема, как и общая анестезия, для обезболивания кесарева сечения у части больных с ПЭ. В группе, где проводилась общая анестезия, показания к реанимации новорожденных

выставлялись в два-три раза чаще, чем в той группе, где проводили эпидуральную анестезию [341]. Авторы приходят к выводу, что примерно 12 % беременных и рожениц с эклампсией имеют достаточно стабильную гемодинамику для того, чтобы ЭА в таких случаях стала методом выбора для обезболивания операции КС [313].

Опасности общей анестезии у больных с ПЭ и Э хорошо известны, в то же время в отношении целесообразности и безопасности применения спинномозговой анестезии в случаях тяжелой ПЭ и Э особенной ясности нет [247, 260].

Современные учебники [25] советуют избегать применения спинномозговой анестезии как метода обезболивания при тяжелой ПЭ и Э, в связи с тем, что он способен вызывать катастрофическое снижение артериального давления. Однако проведенные в последние десять лет исследования доказали, что традиционное представление о влиянии спинномозговой анестезии на состояние гемодинамики у этой категории больных не совсем верно. Артериальная гипотония при выполнении спинномозговой анестезии у больных с тяжелой ПЭ и Э развивается с частотой до 80 %, и, в некоторых случаях она довольно резистентна к проводимой терапии. Ни преинфузия, ни вазопрессоры не способны обеспечить профилактику артериальной гипотонии во всех случаях. Применение коллоидных или большого объема кристаллоидных растворов для преинфузии чревато у больных с ПЭ и Э развитием ятрогенного отека легких. Существует мнение, что быстрое перемещение жидкости в организме, возникающее вследствие спинномозговой анестезии, и последующая агрессивная инфузионная терапия с аутоотрансфузией крови из сократившейся матки после рождения плода делают особенно высоким риск ятрогенного отека легких.

Несмотря на приводимые в литературе обнадеживающие данные, в действительности сообщений о применении спинномозговой анестезии у больных с тяжелой ПЭ и Э мало. Более того, отсутствие опубликованных доказательств об осложнениях совсем не говорит о том, что их нет или не было. Как и всегда в случае тяжелой, сложной и непредсказуемой болезни, каковой является ПЭ,

лучше выбирать тот метод обезболивания, которым лучше владеет конкретный анестезиолог. В любом случае необходимо обязательно соблюдать все противопоказания и условия, при которых эти методы могут быть выполнены [24, 43].

По мнению некоторых авторов, если состояние больной стабилизировалось, судороги не повторяются, родовые пути готовы – возможно, родоразрешение через естественные родовые пути. В этих условиях эпидуральная аналгезия (ЭАн) является методом выбора [177].

ЭАн в родах предотвращает негативные последствия гипервентиляции, уменьшает гиперкатехоламинемия и ОПСС. Это позволяет стабилизировать состояние сердечно-сосудистой системы матери и уменьшает степень нарушений микроциркуляции.

На основании проведенных исследований сформулированы условия для проведения эпидуральной и спинномозговой анестезии и аналгезии при тяжелой ПЭ и Э: надежный контроль судорожной активности, нормальное внутричерепное давление, отсутствие симптомов неврологического дефицита, контролируемое АД, нормальные показатели свертывающей системы, отсутствие признаков острого нарушения состояния плода.

Несмотря на явные преимущества регионарной аналгезии в родах – инструментальное и оперативное родоразрешение – не редкий результат попыток провести у таких женщин роды консервативно. Следовательно, возможность расширения уже существующего эпидурального блока является в таких ситуациях идеальным методом обезболивания.

При общей анестезии в дополнение к общепринятым мерам безопасности (ликвидация аорто-кавальной компрессии, недопущение гипервентиляции, профилактика аспирационных осложнений) необходимо помнить и о специфических опасностях, которые присущи больным с тяжелой ПЭ и Э: отек верхних дыхательных путей, АГ при ларингоскопии, взаимодействие сульфата магния с препаратами, используемыми при наркозе [300, 376].

Существует мнение о преимуществах использования комбинированной анестезии (эпидуральная анестезия в сочетании с общим эндотрахеальным наркозом). Это, безусловно, интересный подход к решению проблемы, но не стоит забывать, что анестезия не должна быть сложнее оперативного вмешательства.

Некоторые авторы предлагают после операции КС, произведенной на фоне Э, продолжать ИВЛ на протяжении не менее 24 часов. Предлагается использовать принудительный режим вентиляции, а не вспомогательные режимы (ВВЛ), увеличивающие работу дыхания. Режим вентиляции должен обеспечивать напряжение углекислоты в конечной пробе выдыхаемого воздуха в пределах 28-32 мм рт. ст. У больных с ПЭ и Э по сравнению со здоровыми беременными значительно снижена растяжимость системы «грудная клетка – легкие», которая не возвращается к нормальным показателям даже после извлечения плода. В связи с этим преждевременный перевод на ВВЛ или самостоятельное дыхание часто является причиной возникновения повторных судорожных припадков и осложнений. Если ИВЛ проводили в течение 6-7 суток, прекращать респираторную поддержку можно только при отсутствии судорожных припадков без применения противосудорожных средств в течение 3 суток [97].

Дискуссионным является вопрос определения условий для перевода на самостоятельное дыхание. Большинство авторов [97] считает, что основными критериями, при которых это возможно являются: полное восстановление сознания, отсутствие судорожной готовности и судорожных припадков без применения противосудорожных средств, прекращение действия препаратов, угнетающих дыхание, возможность самостоятельно удерживать голову над подушкой в течение 5 секунд, стабильное и легко управляемое состояние гемодинамики, концентрация гемоглобина не менее 80 г/л, $\text{SaO}_2 \geq 95\%$, $\text{PaO}_2 \leq 80$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 \leq 0,4$, восстановление кашлевого рефлекса.

По мнению большинства авторов в послеоперационном и послеродовом периоде у больных с ПЭ и Э необходим тщательный мониторинг. Сохраняется риск развития отека легких вследствие прогрессирующего снижения

онкотического давления плазмы. Происходит это по нескольким причинам: ликвидация аорто-кавальной компрессии приводит к увеличению притока жидкости, которая была ранее секвестрирована во внесосудистом пространстве тканей нижних конечностей. Наряду с этим чрезмерно активная инфузионная терапия увеличивает ток жидкости в интерстициальное пространство легких.

В послеоперационном периоде сохраняется также риск повторения судорог. В связи с этим должно быть продолжено профилактическое введение магнезии (1-2 г/ч) на протяжении 48-72 часов.

Выбор метода послеоперационного обезболивания должен основываться на конкретной клинической ситуации. Время пребывания в палате ИТ зависит от сроков разрешения критической ситуации.

Итак, проведенный нами обзор литературы по вопросам современного состояния проблемы профилактики и интенсивной терапии полиорганных нарушений при преэклампсии и экстрагенитальной патологии позволил сделать следующие выводы:

Радикальное лечение эклампсии – это родоразрешение. Но в тех случаях, когда не проведена подготовка, роды (через естественные родовые пути или операция кесарева сечения) могут привести к жизненно-опасным осложнениям для матери и плода. Экстренное родоразрешение, которое предпринимается сразу после приступа судорог, без предварительной подготовки значительно увеличивает риск акушерских и анестезиологических осложнений. Мы согласны с мнением большинства авторов, что подготовка в течение двух часов должна предшествовать родоразрешению, за исключением экстренных случаев. Наиболее важно в это время достичь тесного взаимодействия между акушерской и анестезиологической бригадой. Начало интенсивной подготовки одинаково для всех неотложных ситуаций: поддержание проходимости дыхательных путей, вентиляция и нормализация кровообращения.

Препаратом выбора при лечении ПЭ и Э является сульфат магния, в том числе и во время операции кесарева сечения. Мнение о том, что на фоне введения магнезии может развиваться слабость родовой деятельности или гипотоническое

маточное кровотечение не нашло подтверждения в многочисленных рандомизированных исследованиях. К гипотензивной и инфузионной терапии у больных с ПЭ и Э следует подходить крайне осторожно.

Женщина с тяжелой ПЭ и ее осложнениями представляет собой серьезную проблему для анестезиолога. Сочетание тяжелой лабильной артериальной гипертензии, резкой гиповолемии и полиорганных нарушений требует применения такого метода обезболивания, который обеспечивает стабильность гемодинамики. Анестезия у пациенток с ПЭ и ее осложнениями является предметом жарких споров. Большинство авторов считают, что регионарная анестезия в данном случае неприменима, так как нет надежного обеспечения проходимости дыхательных путей и высок риск развития или повторения судорожного припадка. К сожалению никаких общих рекомендаций в выборе вида анестезии при КС у пациенток с тяжелой ПЭ дать нельзя. По-видимому, применение регионарных методов обезболивания у стабильных больных, находящихся в сознании, поможет избежать опасностей общей анестезии.

Несмотря на все вышесказанное, нам кажется, что при правильном выполнении СА не обязательно должна привести к тяжелой артериальной гипотонии или другим гемодинамическим нарушениям. Эпидуральная анестезия у таких больных остается методом выбора, и слаженность работы анестезиолога и акушеров позволяет пользоваться этим методом практически везде. Нельзя не рассмотреть и комбинированный спинально-эпидуральный блок, сочетающий в себе быстроту и управляемость – лучшие преимущества каждого метода.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методологический подход и клиническая характеристика больных

Работа была выполнена на протяжении 2001-2015 гг. на базе акушерской университетской клиники ДонНМУ им. М. Горького - в Донецком региональном центре охраны материнства и детства (ДРЦОМД, генеральный директор – член - корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор В.К. Чайка). Лабораторные исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории (заведующий – профессор, д.мед.н. Зяблицев С.В.), клинко-иммунологической лаборатории ДРЦОМД (Чайка И.А.), медицинских лабораториях «Дила», «Пастер», «Новая диагностика». Патогистологические исследования проведены на кафедре патологической анатомии ДонНМУ им. М.Горького (руководитель исследования – Гулько Ю.К.).

Данное исследование отвечает всем требованиям к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Перед обследованием все пациентки были проинформированы о характере клинического исследования, назначения препаратов и возможности побочных эффектов. Исследование проводилось после получения согласия на участие в нем.

Для реализации цели работы проведено: ретроспективное, когортное, исследование течения заболевания у больных преэклампсией, проверяющее гипотезу роли условий, причин и факторов формирования полиорганных нарушений; проспективное клиническое, когортное, контролируемое исследование течения заболевания у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии, проверяющее гипотезу роли профилактики полиорганных нарушений в улучшении клинических материнских и перинатальных исходов, сокращении периода регресса полиорганных нарушений,

повышении выживаемости и качества жизни, сокращении моральных и материальных потерь.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы и решения поставленных задач была разработана программа исследования, которая включала 5 этапов.

На **1 этапе** проведен выборочный ретроспективный клинико-статистический анализ 1000 историй родов пациенток в возрасте 18-42 лет в сроке беременности более 20 недель или в послеродовом периоде, которые лечились в родильных стационарах города Донецка за период с 2000 – 2011 г.г. [162, 163, 164, 165, 166, 167, 168]. Диагноз ПЭ и Э звучал соответственно у 178 (17,8 %) и 4 (0,4 %) больных. У 465 (46,5 %) имела место или диагностирована различная ЭГП. При анализе материнской смертности и ее причин по Донецкой области за период 2000-2011 г.г. [217, 218] констатировано, что умерли 102 женщины. Из них от ПЭ, Э и их осложнений 13 пациенток, что составило в среднем 12,75 % (от 7 % до 33 % в различные годы). В 86 % случаев причиной смерти были прогрессирующие полиорганные нарушения. В силу неспецифичности первоначальных клинических симптомов, тошнота и рвота расценивались как проявления погрешностей в диете или чрезмерное употребление какого-то продукта, головная боль как следствие эмоционального или физического переутомления. Как правило, преэклампсия дебютировала в сроке 28-32 недели, когда шансы на выживание новорожденного при прерывании данной беременности в наших условиях невелики. Этот факт оказывает подсознательное влияние на врачей акушеров-гинекологов и других специалистов, которые принимают решение о досрочном родоразрешении. Любыми путями, порой угрожающими жизни пациентки и ее еще не рожденному ребенку беременность стараются сохранить. Фигурируют различные диагнозы от банального отравления до острой хирургической патологии. Решение о родоразрешении в конце концов принимается, но с опозданием, когда степень полиорганных нарушений не оставляет шансов на сохранение жизни матери и ребенку.

Для проведения анализа случаев материнской смертности были также изучены следующие документы: формы № 21 Госкомстата Украины «Отчет о

медпомощи беременным, роженицам и родильницам» родовспомогательных учреждений Донецкой области за 2001-2006 гг.; амбулаторные карты беременных, истории родов умерших матерей; протоколы патологоанатомических исследований. Нами были оценены: возраст женщины, срок беременности на момент гибели женщины, паритет (которые по счету беременность и роды); качество наблюдения за беременной в женской консультации, место, где произошла смерть, непосредственная причина смерти; акушерско-гинекологическая патология как возможная причина смерти; сопутствующая экстрагенитальная патология; способ родоразрешения; проведение оперативных вмешательств; своевременность и адекватность оказания врачебной помощи; возможные ошибки или недостатки в предоставлении помощи [140, 141].

На **2 этапе** было проведено проспективное двухуровневое исследование. На первом уровне (2001-2006 гг.) и втором уровне (2007-2012 гг.) обследовано 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией. Все беременные доставлялись в отделение анестезиологии и интенсивной терапии ДРЦОМД выездными бригадами экстренной акушерской медицинской помощи (ВЦАР и ДОКТМО), машинами скорой помощи или обращались самостоятельно. В отделении проводился постоянный мониторинг жизненно-важных функций, интенсивная терапия и протезирование временно нарушенных функций. После минимального набора исследований, регламентируемых приказом №676 МОЗ Украины [] у 52 из них были выставлены показания к срочному (часы) родоразрешению. У этих пациенток не было достаточного времени для изучения анамнеза, не всегда имелась карта наблюдения за беременной, не было рядом родственников, ограничены возможности для диагностики ЭГП, в связи с чем, они были исключены из исследования. Редко встречающаяся ЭГП, которая сопровождалась гипертензией и/или протеинурией была представлена следующими заболеваниями: феохромоцитома: $n = 1$, хроническое заболевание почек $n = 3$, пузырный занос $n = 4$, коарктация аорты $n = 1$, реноваскулярная АГ $n = 3$, гипертиреоз $n = 2$. К сожалению, из-за того, что группы не были репрезентативными 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, на первом и втором уровнях 2 этапа исследования были сформированы группа сравнения (233 беременных) (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.

Кроме того, была обследована группа соматически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа).

Обследование женщин проводилось при поступлении (I этап), перед родоразрешением (самостоятельные роды, КС) (II этап) и на 3-4 сутки послеродового/послеоперационного периода (III этап). С целью объективизации оценки полученных результатов на III этапе у пациенток 1 и 2 групп были сформулированы общие критерии эффективности: исход для родильницы (жива, умерла), пролонгация беременности (сутки), СПОН (баллы), регресс СПОН (сутки), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер).

Клиническая характеристика больных приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Характеристика беременных с ПЭ, ЭГП и осложнениями ПЭ

Параметры исследуемых групп	Основная (1 группа) (n = 293)	Сравнения (2 группа) (n = 233)
Эндокринопатии (Э)		
<i>Сахарный диабет (СД) 1 тип</i>		
Количество больных	14	12
Возраст	18±2,4	19±1,8
<i>Гипотиреоз (ГТ)</i>		
Количество больных	41	16
Возраст	24±3,5	25±4,0
<i>Ожирение (ОЖ)</i>		

Количество больных	23	21
Возраст	32±3,8	30±3,1
Инфекции мочевых путей (ИМП)		
<i>Бессимптомная бактериурия (ББ)</i>		
Количество больных	12	10
Возраст	22±2,6	23±2,3
<i>Пиелонефрит (ПН)</i>		
Количество больных	29	25
Возраст	23±1,8	25±2,2
<i>Гестационный пиелонефрит</i>		
Количество больных	15	13
Возраст	26±3,0	27±2,8
Гипертензии		
<i>Вегетососудистая дистония</i>		
Количество больных	55	33
Возраст	19±1,4	21±1,0
<i>Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ или ГБ)</i>		
Количество больных	49	53
Возраст	36±5,4	38±6,0
Осложнения преэклампсии (ОПЭ)		
<i>HELLP-синдром</i>		
Количество больных	23	21
Возраст	28±1,2	30±3,1
<i>Острая жировая дистрофия печени (ОЖДП)</i>		
Количество больных	20	19
Возраст	26±6,3	29±3,8
<i>Острый панкреатит</i>		
Количество больных	12	10
Возраст	22±5,6	24±4,2

Критерии включения беременных в исследование: наличие беременности в сроке более 20 недель, состояние после родов, гипертензия и/или протеинурия, ЭГП.

Критерии исключения: беременность в сроке менее 20 недель, отсутствие ЭГП, отсутствие репрезентативности.

На **3 этапе** полученные нами анамнестические, клинические и функциональные данные позволили с помощью уравнения Байеса и пошагового дискриминантного анализа выявить признаки прогрессирования синдрома полиорганных нарушений (СПОН).

Методология статистической оценки вероятности, вместе с существующими методами бальной оценки их риска, является наиболее оптимальной для практического использования. Эта методология состоит в оценке вероятности определенного перечня симптомов с дальнейшим расчетом вероятности каждого из возможных диагнозов (исходов). Решение данной задачи возможно с помощью формулы Байеса и основных ее алгоритмов (методика А.А. Генкина и Е.В. Гублера неоднородной последовательной процедуры, которая базируется на последовательном анализе Вальда). Это предоставляет возможность рассчитать и оценить вероятность определенного патологического состояния или исхода у конкретного пациента. Избранный перечень симптомов и признаков должен быть общепринятым, и не может быть произвольным, а должен состоять только из высокоинформативных критериев.

Каждый из факторов риска имел определенную значимость в развитии и прогрессировании СПОН у пациенток с ПЭ и ЭГП и оценивался в баллах по формуле Байеса: логарифм отношения вероятностей симптомов у пациенток с ПЭ и ЭГП и пациенток контрольной группы, умноженный на 10, был назван прогностическим коэффициентом: $PK = 10 \times \lg P(x/A1) / P(x/A2)$, где: PK – прогностический коэффициент, $P(x/A1)$ – частота симптомов у пациенток с ПЭ и ЭГП, $P(x/A2)$ – частота этих симптомов у условно здоровых беременных [142, 157].

Их информативность оценивается коэффициентом информативности с использованием информационной меры Кульбака по следующей формуле:

$$J(x)=100\lg (P(x_j/A1))/(P(x_j/A2))\times(P(x_j/A1)-P(x_j/A2))/2,$$

где $J(x)$ – информационная ценность признака.

Признаки, у которых преобладали диапазоны с низким коэффициентом информативности, в дальнейшем были исключены из прогностической модели.

Оценка групп риска проводилась на основании определения суммы отдельных прогностических коэффициентов. Числовая граница между пороговыми значениями соразмерно делится на три приблизительно равные части: группы сниженного риска, среднего риска, повышенного риска. Это дает возможность формировать прогностические группы риска с промежуточными состояниями, и более дифференцировано подходить к планированию лечебно-профилактических мероприятий.

При достижении верхнего порога по сумме прогностических коэффициентов оцениваемая группа больных была отнесена к контингенту высокого риска, а при достижении нижнего – к контингенту минимального риска за исследуемым фактором.

Получен приоритет на заявку: патент № u201214290 от 14.12.2012.

Таким образом, выявлено 38 признаков с наиболее весомыми прогностическими и информативными коэффициентами, которые сформированы по органам и системам, и представлены в виде таблиц (таблица 2.2 и 2.3).

**Таблица 2.2. Шкала оценки полиорганных нарушений при преэклампсии
(Preeclamptic poliorganic disorders scale - PPDS)**

№ п/п	Признаки	Значения	Баллы
<i>Функция дыхания</i>			
1	Частота дыханий в минуту	16-20	0
		≤15	2
		21-28	3

		≥28	40
2	Акроцианоз	нет да	0 20
3	Дыхание везикулярное Влажные хрипы	да да	0 30
4	SaO ₂ при FiO ₂ 21 % SaO ₂ при FiO ₂ 100 %	100 % ≤95 % 100 % ≤95 %	0 2 0 2
Функция сердечно-сосудистой системы (ССС)			
5	Частота сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин (при температуре тела не более 37 гр.С.)	70-90 91-110 111- ≥130 ≤69	0 1 2 2
6	Повышение артериального давления (АД) более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным (уровень АД до беременности или в 1 триместре беременности)	нет да	0 1
7	АД систолическое, мм рт. ст	≤140 141-159 ≥160	0 2 3
8	АД диастолическое, мм рт. ст	≤90 91-109 ≥110	0 2 3
9	Ударный объем (УО), мл = 100+(0,5 х пульсовое давление (ПД)-0,6 х диастолическое АД)-0,6 х возраст. в годах)	40-69 ≥70 ≤40	0 2 3
10	Минутный объем сердца (МОС), мл/мин = (пульсовое АД х 100 х 2пульс /	3501-5500 ≥5501	0 2

	(систолическое давление (СД)+диастолическое давление (ДД)	≤3500	3
11	Общее периферическое сопротивление (ОПС), $\text{дин} \times \text{сек}/\text{см}^5 = (\text{ДД}+(\text{ПД}:3) \times 1333 \times 60/\text{МОС}$	1200-1500 ≤1200 ≥1500	0 1 1
Функция центральной и вегетативной нервной системы			
12	Сознание	Ясное (ШКГ 15 б) Умеренное оглушение (ШКГ 13-14 б) Глубокое оглушение (ШКГ 11-12 б) Сопор (ШКГ 8-10 б) Кома умеренная (ШКГ 6-7 б) Кома глубокая (ШКГ 4-5 б) Кома терминальная (ШКГ 3 б)	0 40 50 60 70 80 90
13	Головная боль	Отсутствует; Непостоянная, нерезко выраженная; Постоянная, выраженная;	0 10 20
14	Зрительные нарушения	Отсутствуют; Пелена, туман, мелькание «мушек» перед глазами;	0 10

		фотофобии;	20
15	Неврологические нарушения	Отсутствуют; Умеренная гиперрефлексия с наличием кистевых знаков, непостоянные аксиальные рефлексy; Выраженная гиперрефлексия, анизорефлексия, постоянные аксиальные рефлексy, нистагм;	0 20 50
16	Вегетативные изменения	Отсутствуют Тахикардия Соляралгия гипергидроз	0 10 50 10
17	Состояние глазного дна:	флебопатии нет ангиопатия сетчатки ретинопатия ангиоретинопатия ретинит	0 1 2 3 4
Функция почек			
18	Содержание креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	≤90 91-120 ≥121	0 1 2
19	Уровень мочевой кислоты в сыворотке	≤350	0

	крови, мкмоль/л	351-450	1
		≥451	2
20	Суточный диурез, мл/сут	≥600	0
		401-599	1
		≤400	2
	Часовой диурез, мл/ч	≥60	0
		30-59	1
		≤29	2
21	Протеинурия, г/сутки или в разовой порции мочи	≤0,3	0
		0,31 - 0,99	1
		≥1,0	3
		≥5,0	30
22	Цвет мочи	соломенно-желтый	0
		бурый	40
23	Зернистые цилиндры в моче	Нет	0
		да	1
Функция печени			
24	Общий белок сыворотки крови, г/л	≥60	0
		59-55	1
		≤54	2
25	АСТ, МЕ/л	≤30	0
		31 – 50	1
		51-300	2
		≥300	40
26	АЛТ, МЕ/л	≤30	0
		31 – 50	1
		51-300	2
		≥300	40
27	Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	3,5-5,83	0

		$\geq 5,83$	1
		$\leq 3,5$	2
28	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), МЕ/л	240-480	0
		≥ 481	3
Функция поджелудочной железы			
29	Амилаза сыворотки крови, МЕ/л	13-53	0
		≥ 54	1
Степень эндогенной интоксикации			
30	ЛИИ = (С+2П+3Ю+4М)х(Пл+1)/(Мо+Л)х(Э+1) С-сегментоядерные нейтрофилы, П- палочкоядерные, Ю-юные, М-миелоциты, Пл-плазматические клетки, Мо-моноциты, Л-лимфоциты, Э-эозинофилы.	0,5-0,9	0
		1,0-2,0	1
		2,1-7,0	2
		7,1-12,0	30
		$\geq 12,1$ или $\leq 0,49$	40
Состояние системы гемостаза			
31	Гематокрит артериальной крови, %:	33-38	0
		≥ 39	1
32	Количество тромбоцитов периферической крови, тыс. ЕД/мкл	≥ 150	0
		100-149	1
		50-99	30
		≤ 49	40
33	Протромбиновое время, с	25,5-30,0	0
34	Фибриноген, г/л	4-6	0
		≥ 7	1
		≤ 3	2
35	АЧТВ, сек	≥ 38	1
		28-39	0
		≤ 27	1
36	РФМК, мг %	3,4-3,8	0

		$\geq 3,9$	1
37	Гемолиз: изменения структуры эритроцитов в мазке крови	нет да	0 40
38	Свободный гемоглобин венозной крови, %	$\leq 0,4$ 0,3-0,7 $\geq 0,8$	0 2 40
39	Фетоплацентарная система, нарушения кровообращения	нет 1 степени 2 степени 3 степени	0 1 2 3
40	Срок гестации, при котором впервые выявлены признаки ПЭ, нед.:	Ранее не выявлены 36-40 31-35 24-30	0 1 2 3
41	Экстрагенитальные заболевания: вегетососудистая дистония (ВСД) бессимптомная бактериурия (ББ) гестационный пиелонефрит (ГП) ожирение (ОЖ) гипертоническая болезнь (ГБ) пиелонефрит (ПН) диффуз. узловой зоб, гипотиреоз (ГТ) сахарный диабет 1 типа (СД)		1 1 1 1 2 2 2 2

Таблица 2.3. Степень нарушения функций

Степень нарушения функций	Сумма баллов
Компенсированные нарушения	16,3 $\pm$ 4,8 (95% ДИ 10,2-20,3);
Декомпенсированные нарушения	34,5 $\pm$ 9,1 (95% ДИ 23,9-52,7);
Несостоятельность (частичная или полная утрата функции)	67,8 $\pm$ 23,5 (95% ДИ 47,4-326,2).

Проведена оценка эффективности разработанной балльной оценки СПОН у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией. На основании полученных результатов оценена эффективность профилактики развития синдрома полиорганной несостоятельности для пациенток основной группы.

На **4 этапе** была внедрена «Шкала оценки полиорганных нарушений при преэклампсии» (PPDS) в отделениях ДРЦОМД, разработаны критерии к досрочному родоразрешению в связи с прогнозированием прогрессирования полиорганных нарушений и неблагоприятным исходом для беременной. Сформулированы условия при которых возможна пролонгация беременности в перинатальных центрах 3 уровня. Были разработаны алгоритмы анестезии и ИТ у пациенток с ПЭ и различной ЭГП. На основании сравнения исходов в основной группе и группе сравнения были разработаны критерии эффективности проводимой анестезии и ИТ, которые включали следующие позиции: исход для женщины (жива, умерла), срок пролонгации беременности (сутки), степень СПОН на 3-4 сутки, регресс СПОН, исход для плода, исход для новорожденного, удаление или сохранение матки, релапаротомии и их количество.

На **5 этапе** проведена оценка эффективности предложенной стратегии интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией и экстрагенитальной патологией на основании разработанных критериев эффективности.

2. 2 Обоснование методов исследования

Всем больным проводили общеклиническое обследование, которое включало: учет жалоб, физикальный осмотр, изучение анамнеза заболевания и жизни (со слов больной или родственников, по данным амбулаторной карты беременной, выписки из стационарной истории болезни, где лечилась больная), консультации смежных специалистов и другие обследования.

В связи с тем, что состояние гемодинамики при нормальной беременности, а особенно при ПЭ и ЭГП претерпевает существенные изменения, требовалась неоднократная его оценка у всех пациенток доступными методами. Оценивали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту (ЧСС) и характер сердечных сокращений, данные электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) [181], показатели центральной гемодинамики: по минутному объему сердца (МОС), ударному объему (УО), общему периферическому сопротивлению (ОПСС), определяемых на реографе РПГ – 05 методом центральной реографии по М. И. Тищенко и расчетным методом по Старру [236]. Состояние системы дыхания оценивали по частоте дыхания в минуту (с помощью секундомера), данным аускультации, насыщению гемоглобина венозной крови кислородом при дыхании воздухом и 100 % кислородом. Определенные трудности испытывали в связи с отсутствием в ДРЦОМД эхокардиографа. При необходимости выполнения ЭхоКГ беременная или родильница транспортировалась в другое учреждение.

У пациентов в критическом состоянии в трудных диагностических ситуациях особое значение придавали инструментальным методам исследования. Плетизмографию, офтальмоскопию, насыщение гемоглобина периферической крови кислородом транскутанным способом проводили всем больным. Эхокардиографию, КТ и МРТ головного мозга, УЗИ и рентгенографию внутренних органов и органов грудной клетки выполняли по показаниям.

Для диагностики печеночной недостаточности, определения ее тяжести и динамики были взяты критерии, которые характеризуют ее белковосинтетическую функцию: общий белок, альбумин, протромбиновый индекс, фибриноген; пигментный обмен: билирубин; наличие цитолиза: трансаминазы; детоксикационную функцию: уровень глюкозы, неврологический статус и неврологическую симптоматику [98, 99, 214].

Общее лабораторное клиническое обследование включало: общий анализ крови с тромбоцитами, общий белок, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, электролиты, креатинин, мочевая кислота плазмы, коагулограмма, общий анализ

мочи, креатинин в разовой порции мочи, суточная протеинурия, анализ мочи по Нечипоренко и Зимницкому, бактериологический посев мочи на стерильность, маркеры вирусных гепатитов по показаниям, общий билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамин-транспептидаза, Т₃, Т₄, ТТГ, АТП, йод в моче, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды [30, 57, 83, 84, 264].

Гемостазиологическое обследование включало определение следующих показателей: количество тромбоцитов и визуальная оценка их агрегации экспресс-методом по А.С. Шитиковой; время свертывания по Ли-Уайту; протромбиновый индекс (ПИ) по В.Н. Туголукову; тромбиновое время (ТВ) свертывания по R.M. Biggs et al.; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по J. Caen et al.; концентрация фибриногена по Р.Р. Рутбергу; концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме ортфенантролиновым тестом по В.А. Елыкову и соав.; активность антитромбина III (АТ III) по U. Abildgaard et al. [18, 31, 126].

Для оценки *уровня эндогенной интоксикации* рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа [79] по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(C + 2 \times П + 3 \times Ю + 4 \times Ми) \times (Пл - 1)}{(Мо + Ли) \times (\mathcal{E} + 1)}$$

где: С – сегментоядерные нейтрофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, Ю – юные нейтрофилы, Ми – миелоциты, Пл – плазматические клетки, Мо – моноциты, Ли – лимфоциты, Э – эозинофилы.

При ПЭ и ЭГП, в результате ишемических и реперфузионных процессов повреждаются ферментные системы биологического окисления и происходит неуправляемая продукция кислородных радикалов, повреждающих ткани. В связи с этим изучали маркеры состояния оксидантной и антиоксидантной системы.

Определяли молекулы средней массы (МСМ). Применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков из исследуемой жидкости 10 %

раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции сыворотки крови в диапазоне 238 нм – 280 нм. При длине волны 238 нм исследовали фракцию, содержащую аминокептиды, при 254 нм – пептидную фракцию, при 260 нм – нуклеотидную фракцию, при 280 нм – фракцию, содержащую ароматические хромофоры. Уровни МСМ выражали в единицах экстинкции на мл сыворотки (Е/мл) [88].

Уровень вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови устанавливали по его реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующим количественным определением окрашенного продукта спектрофотометрически на «Specord 200». Концентрацию МДА выражали в мкмоль/г белка. Уровень общего белка в эритроцитах определяли по методу Lowry O [231].

Переокисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ) определяли колориметрически на КФК-3 по экстинкции внеэритроцитарного гемоглобина, поступающего в среду вследствие спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного пероксидным окислением липидов кислородом воздуха. Показатель ПГЭ выражали в % [136].

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, инактивирующего супероксидные анион-радикалы, проводили методом Fridovich в модификации. Принцип метода основан на способности фермента тормозить реакцию автоокисления адреналина при рН 10,2. Активность СОД выражали в условных единицах (Е) на мг белка [108].

Содержание эндогенного антиоксиданта α -токоферола определяли методом Biery J. в модификации [Кисилевич Р.Ш. и соавт., 1972]. Принцип метода заключается в реакции взаимодействия α -токоферола (ТФ) с хлорным железом в присутствии индикатора $\alpha\alpha$ -дипиридила. Количественную оценку образовавшегося продукта проводили на спектрофотометре Specord 200. Содержание ТФ выражали в мкмоль/л [82].

Сумму метаболитов оксида азота – нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) в сыворотке крови определяли с помощью реактива Грисса с последующим

колориметрическим измерением оптической плотности продукта реакции розово-красного цвета на КФК-3 [Голиков П.П. и соавт., 2000]. Содержание метаболитов оксида азота выражали в мкмоль/л [53].

Концентрацию молочной кислоты (лактата) в сыворотке крови определяли с помощью универсального жидкого реагента «Лактат» («Audit Diagnostics», Ирландия) на автоматическом биохимическом анализаторе «RT-200C plus» (Rayto, Китай). Принцип метода заключается в том, что лактатоксидаза расщепляет лактат на пируват и H_2O_2 , которые в присутствии пероксидазы реагируют с 4-аминоантипирином и фенолом с образованием красного хинонимина. Увеличение оптической плотности в связи с образованием красителя прямо пропорционально концентрации лактата в образце. Уровень лактата выражали в ммоль/л [57, 72].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и плода проводили на аппарате “Toshiba” (Япония) во II и III триместрах беременности с определением общепринятых фетометрических показателей биофизического профиля плода: бипариетального размера (БПР) и окружности головки (ОГ), лицево-затылочного размера (ЛЗР), среднего диаметра живота (ДЖ) и окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДБК). При каждом УЗИ обязательно подсчитывали ЧСС плода. Предполагаемую массу тела плода рассчитывали по рекомендациям Л.Г. Карпенко и соавт. [80]. Ультразвуковую структуру плаценты и определение степени ее зрелости проводили по шкале P.A. Granum et al. [359]. Биофизический профиль плода определяли по методике A.M. Vintzileos et al. [114].

Оценку состояния внутриутробного плода и характера его сердечной деятельности проводили с помощью кардиотокографического исследования (КТГ), которое выполнялось на аппарате Kranzbuhler. Запись проводили на протяжении 30 минут со скоростью движения ленты 1 см/мин. При расшифровке кардиотокограмм оценивали следующие показатели: базальную частоту сердечных сокращений (БЧСС) плода, уд/мин; наличие мгновенных осцилляций, амплитуду мгновенных осцилляций (АМО), уд/мин; частоту мгновенных осцилляций (ЧМО), уд/мин;

акцелерации (повышение частоты сердечных сокращений плода) – частоту акцелераций (ЧА) уд/за 30 мин, их амплитуду (АА) в уд/мин, среднюю продолжительность акцелерации (СПА) за сек, общую продолжительность акцелераций (ОПА) за сек; децелерации (временное уменьшение частоты сердечных сокращений плода) не меньше, как 15 ударов за 1 минуту на протяжении не меньше 15-20 секунд – частоту децелераций (ЧД) уд. за 30 мин, их амплитуду (АД) в уд/мин; движения плода за 30 минут. Обработку результатов КТГ проводили по шкале W. Fisher с учетом рекомендаций Л.Б. Маркина и соавт. [173].

Изучение гемодинамики в фетоплацентарной системе проводили методом триплексной доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока с использованием ультразвукового сканера премиум класса «SONOLINE Elegra advanced» (Siemens, Германия) с помощью электронных датчиков: конвексного с частотой 3,5 МГц и линейного с частотой 8 МГц. Проводили качественный анализ кровотока в маточной артерии и артерии пуповины в средней ее части путем определения систоло/диастолического соотношения (С/Д), индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ИП). Для оценки доплерографических гемодинамических показателей, которые характеризуют маточно-плацентарный (МПК) и фетоплацентарный кровоток (ФПК), была использованная классификация М.В. Медведева и соавт. (1966) [173, 213].

Морфологические и гистохимические исследования плаценты проводили по Ван Гизону. Плотность размещения сосудов в плаценте определяли методом квадратов Салтыкова, а удельный вес сосудов – методом полей Глаголева [160]. Для гистологических исследований брали фрагменты плаценты. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином, эозином. Микроскопическое исследование проводили по общепринятой методике.

Для развития ПЭ не существует единственной причины. За ее развитие отвечают множество факторов, в том числе и генетических, которые способны менять течение воспалительных реакций у матери. В связи с этим ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ

ДонНМУ им. М. Горького. Анализу подвергалась геномная ДНК для выявления мутаций (полиморфизмов), 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. Реакция проводилась при следующих условиях: первичная денатурация при 93°C в течение 1 мин, после которой следовали 35 циклов, состоящих из денатурации – 93°C, 10 сек, отжига праймеров – 64°C, 10 сек, элонгации – 72°C, 20 сек. ПЦР проводили на амплификаторе Gene Amp® PCR System 2400 (Applied Biosystems). Детекцию амплифицированных фрагментов производили путем электрофореза в 3 %-ном агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе "TFX-20.M" ("Vilber Lourmat", Франция). Оценку рисков, частот генотипов, аллелей и доверительных интервалов проводили с использованием Microsoft Excel. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами оценивали с помощью критерия χ^2 и расчета отношения рисков (ОР) с доверительными интервалами (CI). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью прикладной программы «Statistica 6.0» [23, 151, 159, 367].

Состояние новорожденных оценивали по данным клинического обследования сразу после рождения (на 1-й и 5-й минуте) по 10-балльной шкале V. Apgar (1965), проявления дыхательных нарушений – по шкале V. Silverman (1965). На протяжении раннего неонатального периода определяли неврологический статус и основные антропометрические показатели [213].

2.3 Статистические методы исследования

Слепая (адаптивная, блоковая) рандомизация, репрезентативные группы, распределение пациентов на группы: контрольную (3), сравнения (2) и основную (1), оценка результатов исключала субъективные признаки, использовали объективные критерии конечных результатов, применяли полноценные, адекватные методы статистического анализа полученных данных (непараметрические, многоопределяемые, системный анализ), полученные результаты имеют практическую значимость и информативность.

В связи с тем, что проведенная оценка вероятностного распределения изучаемых признаков (по критерию Колмогорова-Смирнова) показала, что ни один из них не соответствует закону нормального распределения, дальнейшая статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических статистических методов.

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 выполнении основной задачи исследования – сравнение зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни (Mann-Whitney test), Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), Вилкоксона (Wilcoxon test).

Для попарного сравнения средних значений в двух независимых выборках мы использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test), который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента. Расчет проводили по формуле:

$$U = (n_1 \times n_2) + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x$$
, где n_1 и n_2 – количество испытуемых в выборках 1 и 2; T_x – большая из двух ранговых сумм; n_x – количество испытуемых в группе с большей суммой баллов.

С целью установления статистической значимости различия в средних величинах изучаемых признаков в трех и более группах мы рассчитывали Н-критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) по формуле:

$$U = (n_1 \times n_2) + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x$$
, где N – общее количество испытуемых в объединенной выборке; n – количество испытуемых в каждой группе; T – суммы рангов по каждой группе.

Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок.

При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых (сопряженных) выборок. Расчет проводили по формуле:

$$T = \sum Rr$$
, где Rr – ранговые значения сдвигов с более редким знаком.

Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) мы использовали ϕ^* критерия Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Угловое преобразование Фишера позволяет оценить значимость различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован изучаемый эффект. Расчет проводили по формуле:

$$\phi^* = (\phi_1 - \phi_2) \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$
, где ϕ_1 – угол, соответствующий большей доле в %; ϕ_2 – угол, соответствующий меньшей доле в %; n_1 – количество наблюдений в выборке №1; n_2 – количество наблюдений в выборке №2. При этом, само

значение ϕ рассчитывали по формуле: $\phi = 2 \times \arcsin(\sqrt{P})$, где P – процентная доля, выраженная в долях единицы.

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 клинико-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 – risk ratio (RR) и шансов – odds ratio (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – absolute risk reduction (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистично значимыми при $p < 0,05$ [142, 157, 250, 276].

2.4 Принципы интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией

Несмотря на успехи последних лет, мы вынуждены признать, что действительно эффективным, методом лечения тяжелой ПЭ считается своевременное родоразрешение. Однако с одной стороны – нас волнует состояние матери, а с другой – здоровье и жизнь ее будущего ребенка. Рождение ребенка до 34 недели беременности требует больших затрат и высококвалифицированной неонатологической помощи. У таких детей выше смертность и число осложнений. При распределении беременных на группы мы принимали во внимание два момента: возможность пролонгирования беременности или наоборот немедленное родоразрешение с целью улучшения состояния матери. В результате проведенного нами ретроспективного исследования выяснено, что около 60 %

беременных женщин имеют первичную или вторичную экстрагенитальную патологию. Этот факт лег в основу целесообразности поиска причин гипертензии и/или протеинурии у госпитализированных беременных.

При госпитализации у всех беременных имела место гипертензия и/или протеинурия. Обязательным и важным этапом в отделении анестезиологии с койками ИТ ДРЦОМД считали тщательное, но быстрое обследование и сбор клинико-анамнестических данных, так как некоторые из них могли быть причиной гипертензии и протеинурии.

Для исключения или выявления ИМП в момент поступления беременным основной группы после тщательного туалета наружных половых органов собиралась средняя порция мочи для исследования на наличие флоры и чувствительности ее к антибактериальным препаратам. Как рутинный метод у всех беременных изучали анализ мочи на наличие белка каждый час или реже. При отсутствии необходимости в дальнейшей катетеризации мочевого пузыря катетер для забора мочи не использовали, чтобы исключить восходящую инфекцию. Далее продолжали собирать мочу для исследования количества экскретируемого белка за сутки. Утреннюю порцию мочи отправляли для исследования по методу Нечипоренко. Скрининговый подход и дублирование исследований при выявлении ИМП позволял в подавляющем большинстве случаев выявить и идентифицировать имеющуюся инфекцию, уточнить диагноз. При выявлении ББ, ГП или ПН назначали антибактериальную терапию, исключая препараты, запрещенные у беременных. При выборе антибиотика ориентировались на результаты многоцентровых исследований, проведенных в европейских странах и России. Для лечения ББ применяли однократно фосфомицина триметамол (Монурал) 3 г 1 раз или проводили короткий 3-х дневный курс (амоксциллин/клавулат 625 мг 2 раза в день или цефуроксим аксетил 250 мг 2 раза в день) лечения АБТ. При пролонгировании беременности проводили контрольное культуральное исследование мочи. В случае негативного результата (стерильность мочи или бактериурия $\leq 10^4$ КУО/мл) за беременной наблюдали в обычном режиме. В некоторых случаях назначали фитотерапию. В

тех случаях, когда повторно определяли ББ, назначали другую схему антибактериальной терапии, ориентируясь на установленную чувствительность к выявленным микроорганизмам.

При диагнозе острой фазы ПН или ГП назначали эмпирическую антибактериальную терапию по ступенчатой схеме (амоксциллин/клавуланат 1,2 г в/в 3 раза в день, далее *per os* 1 г 2 раза в день до 14 дней с начала лечения или цефтриаксон 2 г в/в 1 раз в сутки 3-4 дня, затем цефуроксима аксетил 500 мг 3 раза в день до 14 суток). При неэффективности лечения производили смену антибиотика не позднее 48 часов от начала АБТ.

При выставлении показаний к экстракорпоральной антибиотикотерапии обязательно принимали во внимание данные анамнеза (мочекаменная болезнь, наличие отклонений при УЗИ почек и мочевыводящих путей, признаки инфекции в анализе мочи, выделение патогенной микрофлоры при посеве мочи и др.). Особого внимания заслуживали пациентки с наличием вышеперечисленных факторов и необходимости профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) плода глюкокортикостероидами. Противопоказаниями к применению ЭФТ считали анемию тяжелой степени, уровень тромбоцитов ниже 100 Г/л, гипопроотеинемию (уровень общего белка плазмы 60 г/л и ниже), неустранный источник кровотечения. Для обеспечения безопасного выполнения ЭФТ проводили мониторинг (пульсоксиметр «Ютас – 300») электрокардиограммы, ЧСС, АД среднего, сатурации кислорода. Учитывая особенности изменения системы кровообращения у беременных с ПЭ безопасными считали уровень АД не ниже 100/60 мм рт. ст. и не выше 140/90 мм рт. ст, ЧСС в пределах 60-100 уд в 1 мин., сатурации крови не менее 95 %. Проведению эксфузии предшествовала предилуция в объеме 6-8 мл/кг массы тела. В качестве инфузионных сред использовали 0,9 % раствор хлорида натрия, растворы Рингера и Фокса, рефортан 10 %, стабизол 6 %, декстраны, альбумин 10 – 20 %. В премедикацию у эмоционально лабильных пациенток включали бензодиазепины. В качестве антибактериального препарата предпочтение отдавали максипиму (цефалоспорин 3 поколения), а также аугментину и амоксициллину (защищенные пенициллины).

Техника ЭФТ заключалась в гемоксфузии в объеме 5-7 мл/кг массы тела, разделении крови на плазму и клеточные компоненты с помощью центрифуги, инкубации последних с разовой дозой антибактериального препарата и 1 млн. АТФ при комнатной температуре в течение 20-30 мин, последующей трансфузией аутологичной модифицированной массы пациентке. ЭФТ выполнялось через 1-2 дня дважды. Применение ЭФТ у беременных с инфекцией мочевой системы обеспечивает клинический, иммунологический, экономический эффекты.

Беременность на фоне сахарного диабета расценивалась как ситуация повышенного риска, а компенсация диабета позволяет не допустить гипергликемии, кетоацидоза и тяжелой гипогликемии. Для минимизации возможных осложнений был разработан алгоритм действий врача у беременной с инсулинзависимым сахарным диабетом, который представлен в таблицах 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9.

Таблица 2.4. Цели интенсивной терапии

Время определения уровня глюкозы крови	ммоль/л
Перед едой	3,9 - 7,2
Через 1 час после еды	5,6 – 10,0
Через 2 часа после еды	4,4 – 8,3
2-4 часа ночи	3,9 – 6,7

Таблица 2.5. Коррекция дозы простого инсулина перед едой

Глюкоза крови (ммоль/л)	Тактика инсулинотерапии
< 2,8	• Уменьшить актрапид перед едой на 2-3 ед (есть сразу) • Включить как минимум 10 г легкоусвояемых углеводов
2,8 – 3,9	• Уменьшить быстрый инсулин на 1 – 2 ед. • Есть сразу после инъекции
3,9 – 7,2	• Использовать ранее предписанную дозу

7,2 – 8,3	• Увеличить на 1 ед
8,3 – 11,1	• Увеличить на 2 ед
11,1 – 13,9	• Увеличить на 3 ед • Есть через 45 мин после инъекции
13,9 – 16,7	• Увеличить на 4 ед • Есть через 40 – 60 мин после инъекции
16,7 – 19,4	• Увеличить на 5 ед • Есть через 40 – 60 мин после инъекции • Проверить реакцию на кетоны в моче; если ++, то увеличить питье и добавить еще 1-2 ед; контроль глюкозы крови и кетонов в моче каждые 2 – 3 часа
19,4 – 22,2	• Увеличить на 6 ед • Есть через 40 – 60 мин после инъекции • Проверить реакцию на кетоны в моче; если ++, то увеличить питье и добавить еще 1-2 ед; контроль глюкозы крови и кетонов в моче каждые 2 – 3 часа
> 22,2	• Увеличить на 7 ед • Есть через 40 – 60 мин после инъекции • Проверить реакцию на кетоны в моче; если ++, то увеличить питье и добавить еще 1-2 ед; контроль глюкозы крови и кетонов в моче каждые 2 – 3 часа

Таблица 2.6. Контроль СД 1 типа при спонтанных родах

Глюкоза крови 0–7 ммоль/л	Глюкоза крови 8–12 ммоль/л	Глюкоза крови 13-16 ммоль/л	Глюкоза крови >16 ммоль/л
Инсулин не вводится	Ввести 5 ед инсулина	Ввести 10 ед инсулина	Ввести 16 ед инсулина

Примечание: 1) при глюкозе крови менее 12 ммоль/л – инфузия 5 % глюкозы со скоростью 30 кап/мин; 2) контроль глюкозы крови каждые 2 часа и

введение инсулина короткого действия в соответствии с таблицей подкожно; 3) при глюкозе крови < 4 ммоль/л следует увеличить скорость инфузии глюкозы.

Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза.

1. Инсулинотерапия (методика малых доз):

- в/в однократно простой инсулин (0,1 – 0,2 ед/кг), затем по 6 – 10 ед/ч в/в капельно;
- если уровень глюкозы крови через 2 часа не снижается, то дозу инсулина увеличивают до 12 – 16 ед/ч. Скорость снижения гликемии не должна превышать 2,5-3,5 ммоль/ч;
- при $<$ уровня глюкозы крови до 11 – 13 ммоль/л уменьшают дозу вводимого в/в инсулина наполовину или переходят на п/к введение;
- в дальнейшем в течении одной – двух недель рекомендуется интенсивная инсулинотерапия: дробное п/к введение инсулина в дозах соответствующих уровню гликемии.

2. Регидратация.

Таблица 2.7. Методика регидратации

При госпитализации	Следующие 2 часа	Следующие 4 часа
0,9 % NaCl: 1 л в течение 30 минут	0,9 % NaCl: 1 л за 1 час, всего 2 литра	0,9 % NaCl: 1 л за 2 часа, всего 2 литра

После достижения уровня гликемии 11 – 12 ммоль/л, назначается в/в инфузия 5 % глюкозы со скоростью 500 мл в течение 4 – 5 часов на фоне определения уровня глюкозы артериальной крови каждые 60 минут.

3. Коррекция электролитных нарушений:

- убедиться в сохранении диуреза;
- добавить 20 ммоль калия хлорида к каждому литру жидкости, пока не будут известны мочевины и электролиты;
- затем в соответствии с уровнем калия плазмы.

Таблица 2.8. **Коррекция калия плазмы**

Калий плазмы (ммоль/л)	4 – 5	3 - 4	< 3
Количество необходимого (калия ммоль/л)	20	30	40

Поддержание калия плазмы в пределах 4,3 – 4,8 ммоль/л. При увеличении уровня калия более 6 ммоль/л или анурии – введение калия прекращается.

4. Нормализация КОС:

- вводить бикарбонат, только если $pH < 7,0$, а калий плазмы нормальный;
- назначают в/в капельно 2,5 % натрия бикарбонат в дозе 100 ммоль/ч. Введения раствора бикарбоната прекращают при $pH 7.0$;
- успех в лечении кетоацидотического состояния определяется своевременностью начала интенсивной терапии, состоянием сердечно-сосудистой системы, почек, возрастом больной и причиной вызвавшей кетоацидоз.

Подготовка к родам или кесарево сечение:

- пропустить утренний инсулин;
- определить глюкозу крови;
- начинать капать 5 % глюкозу и ведите как спонтанные роды;
- при необходимости введения окситоцина вводите его в отдельном флаконе с раствором Рингера или 0,9 % NaCl.

Контроль диабета в послеродовом периоде.

Помните, что после родов потребности матери в инсулине катастрофически снижаются !!!

После вагинального родоразрешения:

- остановить инфузию глюкозы и введение инсулина. Если требуется введение жидкости, то перейти на физиологический раствор;
- введение инсулина п/к через 6 часов (таблица 2.9) и обычная диета. Если глюкоза крови > 20 ммоль/л, используйте ту же таблицу, но проверяйте уровень глюкозы крови каждые 3 часа.

Таблица 2.9. Схема введения простого инсулина в послеродовом периоде

Глюкоза крови (ммоль/л)	0 - 5	5 - 8	8 - 12	12 - 16	16 - 20
Схема введения простого инсулина	Инсулин не вводится	4 ед	8 ед	12 ед	16 ед

Придерживайтесь этой тактики на протяжении 5 дней (или до нормализации естественного питания) послеродового периода, после чего, переходите на тот же режим введения инсулина, что и до беременности.

После кесарева сечения:

- продолжить инфузию 5 % глюкозы, до тех пор, пока станет возможным прием пищи. Проводить интенсивную терапию как после вагинального родоразрешения.

При операции кесарева сечения предпочтение отдавали общей анестезии с ИВЛ по разработанному алгоритму.

Методом выбора у пациенток с преэклампсией тяжелой степени и эклампсией является многокомпонентная анестезия с ИВЛ (Приказ МОЗ Украины № 977 от 27.12.2011г.):

- положение беременной женщины на операционном столе с наклоном влево на 20^0 ;
- расширенная премедикация на операционном столе: в/в метацин – 0,5-2,0 мл 0,1 % раствора или атропин 0,25-1,0 мл 0,1 % раствора, димедрол – 1,0 мл 1 % раствора, 1-2 мл 0,005 % раствора фентанила в/в и/или орошение полости ротоглотки 10 % раствором лидокаина в виде аэрозоля;
- индукция в анестезию: раствор тиопентала натрия – 1 % раствор 3-5 мг/кг на фоне ингаляции $N_2O:O_2$ – 1:1;
- миорелаксация – 2 % раствор дитилина, в/в 1,5-2,0 мг/кг;
- интубация трахеи (прием Селлика). Интубационная трубка с раздувной манжетой. После интубации трахеи и до извлечения плода режим подачи $N_2O:$

$O_2 - 2:1$. МВЛ = $(M/10 \times 1,4) + 1$; ЧД = 18-20 в мин. Используется бактериальный фильтр;

- после извлечения плода – базисная анестезия: $N_2O:O_2 - 2:1$, в/в раствор сибазона 0,5 % – 0,1 – 0,2 мг/кг; 0,005 % раствор фентанила, фракционно через 15-30 мин – 0,1-0,3 мг; поддержание миорелаксации – раствор ардуана 0,04 – 0,06 мг/кг и его повторная доза - $\frac{1}{4}$ от первоначальной. Продленная ИВЛ !!!

Критерии прекращения ИВЛ:

- полное восстановление сознания;
- отсутствие судорог и судорожной готовности без использования противосудорожных препаратов;
- стабилизация гемодинамики;
- окончание действия препаратов, которые угнетают дыхание;
- отсутствие признаков синдрома острого легочного повреждения;
- стабильный гемостаз;
- гемоглобин не менее 80 г/л;
- восстановление мочеотделения 30-60 мл (0,5-1 мл/кг/ч) в час;
- $SpO_2 > 95\%$, без подачи O_2 .

В послеоперационном периоде проводили адекватное послеоперационное обезболивание (раствор промедола 2 % - 1 мл в/м каждые 4 часа или раствор морфина гидрохлорида 1% - 2 мл в/м на протяжении 1-2 суток), в сочетании с ненаркотическими анальгетиками – кетанов 3% - 1 мл каждые 6 – 12 часов. Магнезиальная терапия (1 г/сут.) у родильниц с тяжелой преэклампсией начинается с окончанием операции КС и продолжается 24-48 часов. Обязательна профилактика гнойно-септических осложнений с назначением антибиотиков. Целесообразна профилактика тромбоэмболических осложнений у родильниц с риском развития тромбоза, с назначением низкомолекулярных гепаринов в дозах согласно приказа МОЗ Украины № 329 от 15.06.2007г. (при среднем риске тромботических осложнений назначали: эноксапарин 20 мг; надропарин 0,3; дальтепарин 2500 ЕД 1-2 р/д; п/к; при высоком риске тромботических осложнений назначали: эноксапарин 40 мг; надропарин 0,4; дальтепарин 5000 ЕД 1-2 р/д; п/к)

под контролем коагулограммы. Совместно со смежными специалистами-консультантами, в послеоперационном периоде, принимали решение о проведении симптоматической терапии под динамическим контролем клинико-биохимических анализов. При наличии синдрома эндогенной интоксикации, полиорганных нарушений у родильниц с тяжелой ПЭ, ее осложнениями и Э в комплексную интенсивную терапию включали методы эфферентной терапии: проточный, фильтрационный ПФ; гравитационный ПФ, экстракорпоральную антибиотикотерапию, с учетом противопоказаний к их применению.

Разработаны и внедрены в практику алгоритмы выполнения эпидуральной аналгезии родов, эпидуральной, субарахноидальной и эпидурально – субарахноидальной анестезии при КС, а также алгоритм подготовки к выполнению пункции (общий) при КС у рожениц с ПЭ на фоне ВСД и ГБ или другой ЭГП. Необходимость в них обусловлена исключением малейшей ошибки при выполнении нейроаксиальных методов у беременной.

Алгоритм подготовки к выполнению пункции (общий):

- осмотр анестезиолога (осмотреть верхние дыхательные пути и оценить риск трудной интубации, спину, выбрать место для пункции - предпочтительно межкостистый промежуток L3 – L4, объяснить пациентке суть процедуры и получить информированное добровольное согласие. Утром в день операции или непосредственно перед операцией обеспечить компрессию ног (эластические бинты, чулки с градуированной компрессией);
- проверить оборудование для общей анестезии – подача кислорода, ИВЛ, готовность набора для интубации трахеи, атропин, миорелаксанты, барбитураты, симпатомиметики, воздуховоды, монитор для контроля ЧСС, АД, SaO₂;
- накрыть стерильный столик, на котором должно находиться 2-3 стерильных 5,0 мл шприца, 1 шприц 20,0 мл, 2-3 стерильных в/м иглы, игла для выполнения основной манипуляции (эпидуральная или субарахноидальная), 2 пеленки, 2 зажима, марлевые тампоны для обработки кожи, емкость для антисептика;

- необходимо блокировать 18 сегментов - от Th₄ до S₅;
- привести в рабочее состояние мониторы – пульсоксиметр, ЭКГ, автоматическое измерение АД, подключить их к больной;
- Катетеризировать периферическую вену, начать инфузию кристаллоидов (600 – 1200 мл), которую максимально приблизить к моменту пункции;
- премедикация – атропин 0,3 – 1,0 мл 0,1 % раствора – по усмотрению анестезиолога - возможность развития брадикардии во время анестезии или после введения мезатона; метоклопрамид – 2,0 мл перед началом анестезии;
- развести в 20 мл физиологического раствора 0,25 – 0,5 мл мезатона, подписать шприц. Как правило, мезатон в разведении необходимо вводить каждые 2-3 мин. по 0,2 – 0,5 мл при значительной симпатической блокаде;
- положение пациентки во время пункции сидя, хорошо согнувшись (или лёжа на боку – свернувшись «калачиком»);
- анестезиолог готовится к пункции как хирург к операции – обработка рук, стерильная шапочка, маска, прикрывающая нос, стерильный халат, одноразовые стерильные перчатки без талька, перчатки одеваются после обработки кожи пациентки;
- кожа пациентки в месте пункции, а также по 1 сегменту выше и ниже места пункции обрабатывается дезинфицирующим раствором, не содержащим йод) по 1 минуте круговыми движениями от места пункции к периферии трижды;
- отграничить место предполагаемой пункции стерильными пелёнками;
- проверить правильность положения пациентки – без поворотов тела или перекосов;
- местная анестезия места пункции - 1-4 мл 0,5 % бупивакаина или 1-2 % лидокаина;
- во время выполнения процедуры анестезиолог не должен касаться пальцами в стерильных перчатках металлических частей пункционной иглы.

Эпидуральная аналгезия при обезболивании родов:

- на стерильный столик выложить набор для установки эпидурального катетера (малый, средний или большой с фильтром Б. Браун – Perifix, игла №18G), два стерильных зажима;
- приготовить раствор для введения в эпидуральное пространство: в 20,0 шприц набрать 5,0 мл 0,5 % бупивакаина, 15,0 мл физ. раствора, 2,0 мл 0,005 % фентанила. Получаем 22,0 мл смеси из 20,0 мл 0,125 % раствора бупивакаина и 2,0 мл 0,005 % фентанила;
- заполнить приготовленным раствором катетер и фильтр;
- ввести иглу Туохи с мандреном под углом 105 градусов (т.е. не совсем перпендикулярно к коже спины, а с небольшим наклоном к голове), срез должен быть направлен влево или вправо. После прохождения надостистой связки извлечь мандрен и подсоединить шприц (желательно «потери сопротивления») с физиологическим раствором, содержащий пузырёк воздуха. Игла продвигается медленно, по 2-3 мм, с оценкой лёгкости введения физиологического раствора и сжимаемости пузырька воздуха во время остановок. При нахождении в межостистой связке будет определяться умеренное сопротивление для введения жидкости и лёгкое сжатие пузырька воздуха. При вхождении в желтую связку жидкость, как правило, невозможно будет ввести, несмотря на сильное давление на поршень шприца, пузырёк воздуха при этом будет сильно сжиматься;
- обычно эпидуральное пространство находится на глубине 4,5 – 6,0 см от поверхности кожи. Часто при вхождении среза иглы в эпидуральное пространство не ощущается никаких «щелчков» или потери сопротивления для продвижения иглы. Хорошо будет ощущаться уменьшение сопротивления для вводимой жидкости (практически полная потеря сопротивления при наличии шприца «потери сопротивления») и пузырёк воздуха перестанет сжиматься;
- отсоединяется шприц, исключается истечение ликвора, игла поворачивается срезом вверх. Подсоединяется шприц с физиологическим раствором и вводится 3,0 мл для обеспечения более лёгкого введения эпидурального катетера;

- к игле Туохи подсоединяется «интродьюсер», с помощью пинцета в иглу через «интродьюсер» вводится эпидуральный катетер, который проводится примерно до третьей метки (15 см) от «интродьюсера». Запоминается расстояние от кожи до эпидурального пространства (метки на игле);
- оказывая давление на эпидуральный катетер, извлекается игла Туохи (приём «push and pull»). При необходимости эпидуральный катетер подтягивается после полного извлечения иглы. В эпидуральном пространстве оставляется 3-5 см катетера;
- тестирование катетера: на субарахноидальное или внутривенное нахождение кончика катетера – аспирация с помощью сухого шприца и медленное введение 3,0 мл приготовленного раствора бупивакаина и фентанила в катетер. Лёгкая аспирация после введения всего лишь 0,5 – 1,0 мл приготовленного раствора с целью контроля отсутствия крови в катетере – дополнительный тест. на исключение внутривенного его нахождения;
- после введения тест-доз производится тщательная (исключить попадание околоплодных вод) фиксация эпидурального катетера к коже спины клейкой лентой шириной около 5 см на всём протяжении;
- роженица укладывается на спину с валиком под правое бедро. Болюсами по 3,0 мл вводим приготовленный раствор (ориентировочно – 2-3 болюса) достигаем уровня аналгезии Th₁₀ (до пупка);
- поддерживающие дозы: 0,125 % раствор бупивакаина вводится болюсами, но не чаще чем через 15 минут;
- эпидуральная аналгезия может поддерживаться непрерывной инфузией 0,0625 % бупивакаина с фентанилом в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6,0 мл/ч;
- если прогресс родов во втором периоде будет неадекватным в течение 1 часа, скорость инфузии уменьшается в 2 раза, или прекращается для восстановления потужных усилий;
- при явлениях неадекватной аналгезии вводятся дополнительные болюсы 0,125 % раствора бупивакаина и фентанила;

- АД матери измеряется каждые 5 минут в течение первых 30 минут, и затем каждые 30 мин;
- не следует допускать снижения систолического АД ниже 100 мм.рт.ст.

Эпидуральная анестезия при операции кесарева сечения выполняется аналогично по алгоритму «Эпидуральная аналгезия при обезболивании родов» за исключением концентрации бупивакаина.

Приготовить раствор для эпидуральной анестезии: 20,0 мл 0,5 % бупивакаина и 2,0 мл 0,005 % фентанила. Первые 3-6 мл основной дозы вводятся в положении пациентки сидя для тестирования катетера и обеспечения лучшей блокады сакральных сегментов. Через 3-4 минуты пациентку укладывают с валиком под правое бедро, небольшой подушкой под голову. В течение 10 минут вводятся оставшиеся 17 – 14 мл приготовленного раствора бупивакаина с фентанилом болюсами по 4-5 мл за 30 - 40 секунд, с промежутком примерно в 2 минуты и аспирацией перед введением каждого болюса.

Хирургическая анестезия скорее всего разовьётся через 15 - 20 минут после введения последнего болюса. Для контроля развития обезболивания проводят тестирование уровня анестезии тампоном, смоченным летучей жидкостью (потеря ощущения холода) каждые 2 - 3 минуты.

Субарахноидальная анестезия при операции кесарева сечения:

- накрыть стерильный столик, на котором должно находиться 2 стерильных 5,0 мл шприца, 2 стерильных в/м иглы, интродьюсер (можно иглу № 18G от в/в системы), одна одноразовая игла для субарахноидальной пункции №№ 26G, 27G , 2 пеленки, 2 зажима, марлевые тампоны для обработки кожи, емкость для антисептика;
- в один шприц набирается 1,0 мл 0,5 % бупивакаина, во второй необходимая доза (2,0 - 2,5 мл или более) 0,5 % бупивакаина и 0,3-0,5 мл 0,005 % фентанила. Игла со второго шприца снимается (чтобы не перепутать шприцы);
- после местной анестезии 1,0 мл 0,5 % бупивакаина ввести интродьюсер под углом 105 градусов (или 90 градусов) в выбранный межкостистый промежуток на глубину 3 - 3,5 см, строго в срединной плоскости. Будьте осторожны у

худых пациентов можно иглой-интродьюсером попасть в субарахноидальное пространство!

- через интродьюсер пункционная игла медленно продвигается вперед с периодическим извлечением мандрена и проверкой истечения ликвора. Момент люмбальной пункции может сопровождаться ощущениями «хлопка», «щелчка» или произойти незаметно.
- если субарахноидальная игла упирается в кость, её необходимо подтянуть назад, так, чтобы её срез вошёл внутрь интродьюсера. С его помощью субарахноидальной игле придают новое направление и повторяют попытку пункции. Учитывая малый диаметр пункционной иглы, наберитесь терпения при контроле истечения ликвора;
- при успешной пункции и получении ликвора к субарахноидальной игле вращательным движением присоединяется заранее приготовленный шприц с бупивакаином и фентанилом. При использовании изобарического бупивакаина лучше его вводить медленно (30 – 60 секунд), и дать возможность распространиться вверх по субарахноидальному пространству в положении больной сидя;
- после окончания введения бупивакаина можно визуализировать истечение ликвора;
- при сложностях в выполнении люмбальной пункции в выбранном межкостном промежутке следует рассмотреть возможность пункции в смежных межкостных промежутках или использование парамедиального доступа;
- после окончания введения местного анестетика в иглу вводится мандрен, игла удаляется. На место пункции накладывается стерильная марлевая салфетка, которая фиксируется лейкопластырем. Пациентка без резких движений укладывается на спину с подушкой под голову и верхнюю часть грудной клетки, создается ротация матки влево;
- перед введением анестетика атропин в/в вводится по усмотрению анестезиолога;

- хирургическая анестезия развивается через 7 - 9 минут после введения местного анестетика. Для контроля развития обезболивания проводят тестирование уровня симпатической блокады тампоном, смоченным летучей жидкостью (потеря ощущения холода) каждые 2 - 3 минуты;
- после укладывания пациентки на спину к в/в системе сразу же присоединяется маркированный шприц с раствором мезатона для обеспечения возможности немедленного введения;
- артериальная гипотония может развиваться неожиданно, проявиться чувством тошноты, нехватки воздуха, позывами на рвоту;
- профилактика гипотензии предусматривает контроль АД, ЧСС (тахикардия при снижении АД) каждые 0,5 – 1 мин, своевременное введение симпатомиметиков (атропина при необходимости), Начните ингаляцию кислорода!
- не следует допускать снижения систолического АД ниже 90 мм рт.ст.;
- при выраженной артериальной гипотензии увеличьте наклон матки влево, усильте скорость в/в инфузии. Передозировка мезатона проявляется повышением АД с жалобами на головную боль. Эти явления обычно быстро проходят (3-4 мин.) После укладывания на спину и до извлечения ребёнка следует измерять АД поминутно. Если больная во время извлечения плода жалуется на дискомфорт, можно ввести в/в небольшие дозы фентанила (25 – 50 мкг), начать ингаляцию закиси азота (1:1) или ввести сибазон (болюсами по 0,3-0,5-1,0 мл), но он обладает амнестическими свойствами и мать может не запомнить рождение ребёнка;
- следует также контролировать уровень сознания роженицы и адекватность спонтанного дыхания. При гиперседации с расстройством вентиляции нельзя затягивать переход на общую анестезию;
- после извлечения ребёнка можно ротировать матку пациентки вправо;
- окситоцин следует вводить только в виде инфузии и иметь ввиду, что при быстром его введении может снижаться АД;

- в раннем послеоперационном периоде больная должна получать жидкость, лучше в виде питья до 1-1,5 л в 1 сутки.

Помня о том, что различия в росте больных при проведении субарахноидальной анестезии имеют важное значение, мы придерживаемся следующей схемы при использовании 0,5 % раствора бупивакаина в сочетании с фентанилом.

При росте 152 см доза бупивакаина составляет 1,5 мл (7,5 мг). При увеличении роста на каждые 2,5 см доза бупивакаина увеличивается на 0,15 мл. Например, при росте 152 см доза бупивакаина составляет 1,5 мл, а при росте 154,5 см - 1,65 мл и так далее. Применяемая схема позволяла достаточно точно рассчитать дозу бупивакаина и не иметь резких колебаний АД у беременной.

Комбинированная субарахноидально-эпидуральная (КСЭ) анестезия при операции КС.

Комбинированная КСЭ объединяет преимущества как субарахноидальной (глубину и быстрое начало), так и эпидуральной (управляемость и неограниченность). Однако такие факторы, как стоимость и относительная техническая сложность сдерживают ее использование. Как и всякий инвазивный метод эта анестезия имеет и отрицательные моменты, среди которых в первую очередь: относительная сложность выполнения и излишняя инвазивность метода, выше риск интратекального введения «эпидуральной» дозы местного анестетика, риск внутрисосудистого введения местного анестетика, стоимость выше обычной эпидуральной и субарахноидальной анестезии, потенциальная опасность септических осложнений (наличие инородного тела в эпидуральном пространстве и постпункционного отверстия в твердой мозговой оболочке).

Пункция эпидурального пространства выполняется аналогично по алгоритму «Эпидуральная аналгезия при обезболивании родов»:

- эпидуральная игла служит в данной ситуации иглой – интродьюсером, через которую проводится субарахноидальная игла (120 мм длиной). Игла медленно продвигается вперед с периодическим извлечением мандрена и проверкой

истечения ликвора. Момент люмбальной пункции может сопровождаться ощущениями «хлопка», «щелчка» или произойти незаметно;

- учитывая малый диаметр пункционной иглы, наберитесь терпения при контроле истечения ликвора. Помните о том, что вводимый в эпидуральное пространство раствор может отодвигать заднюю стенку эпидурального пространства и люмбальная пункция может стать более сложной;
- при успешной пункции и получении ликвора к субарахноидальной игле вращательным движением присоединяется шприц, содержащий местный анестетик бупивакаин 0,5 % – 10 – 11,0 мг, т.е. 2,0 – 2,2 мл) и опиоид (фентанил – 10 – 15 мкг, т.е. 0,2 – 0,3 мл), При использовании изобарического бупивакаина лучше его вводить медленно (30 – 60 секунд), и дать возможность распространиться вверх по субарахноидальному пространству. Гипербарический бупивакаин вводится быстро в любом положении пациентки – сидя или лежа на боку в течение 5 – 10 сек;
- после окончания введения бупивакаина можно визуализировать истечение ликвора, ввести в иглу мандрен и удалить ее;
- после введения препаратов в с/а пространство к в/в системе подсоединяется шприц с раствором мезатона для обеспечения возможности немедленного введения;
- хирургическая анестезия развивается через 7 - 9 минут после введения местного анестетика;
- при отсутствии истечения ликвора из эпидуральной иглы, к ней подсоединяется «интродьюсер» (пластиковая канюля, обычно входит в состав эпидурального набора), с помощью стерильного пинцета в иглу через «интродьюсер» вводится эпидуральный катетер, который проводится примерно до третьей метки (15см) от «интродьюсера». Запоминается расстояние от кожи до эпидурального пространства (метки на эпидуральной игле);
- продвигая эпидуральный катетер вперед, извлекаем иглу Туохи (приём push and pull);

- при необходимости подтягивается эпидуральный катетер. В эпидуральном пространстве оставляется 4-5 см катетера. К сожалению, Вы лишены возможности идентификации места расположения катетера путем введения болюсов растворов местного анестетика в дозе для с/а введения, до тех пор пока не закончится эффект субарахноидальной анестезии;
- катетер тщательно и быстро фиксируется в такой последовательности:
 - а) прозрачная плёнка 10x12 см (Opsite - Tegaderm) - влагонепроницаемая с возможностью перспирации кожи;
 - б) стерильная салфетка;
 - в) пористый пластырь 15x20 см (Mefix);
 - г) прозрачная плёнка 28x30 см (Opsite - Tegaderm);
 - д) фиксация верхних отделов катетера к коже спины 5 см клейкой лентой на всём протяжении.

При необходимости поддержание анестезии производится путем введения препаратов в эпидуральный катетер (алгоритм «Эпидуральная анестезия при операции кесарева сечения»).

Выбор метода анестезии и его влияние на состояние периферического кровотока имеет важное значение, как для женщины, так и для ребенка. Одним из простых и неинвазивных способов оценить периферический кровоток во время кесарева сечения при преэклампсии является фотоплетизмография.

Фотоплетизмография, метод измерения прохождения инфракрасного излучения через ткани пальца, обеспечивает быструю регистрацию цифровой пульсовой волны и позволяет рассчитать индекс отражения пульсовой волны (RI), и индекс ригидности крупных артерий (SI). Регистрация фотоплетизмограмм проводилась при помощи аппарата UTAS UM-200 в условиях операционной во время кесарева сечения. Полученные данные были разделены на две группы: унифицированные по возрасту, сроку беременности, степени тяжести преэклампсии и отличные выбором метода анестезии. Для контроля показателей проводилось наблюдение за здоровыми беременными женщинами с нормальным давлением.

Индекс отражения и индекс жесткости выше у женщин с преэклампсией в сравнении со здоровыми беременными. Увеличение RI связано с увеличением тонуса мелких артерий, где формируется большинство отраженных волн давления. Увеличение индекса ригидности связано с повышением ригидности аорты и крупных артерий. Оба эффекта отражают гемодинамические нарушения при преэклампсии. Изменения индекса жесткости в ходе операции достоверно ниже в группе с регионарной анестезией ($P = 0,004$). Изменения показателей фотоплетизмограмм у женщин с преэклампсией связаны с гемодинамическими изменениями характерными для этого заболевания. Применение регионарной анестезии при родоразрешении путем кесарева сечения является вариантом выбора при преэклампсии.

В связи с тем, что любая беременная считается пациенткой с полным желудком, а последствия аспирации содержимого желудка в дыхательные пути слишком тяжелы и сопровождаются высокой летальностью нами был разработан и применен алгоритм профилактики аспирационного пневмонита у беременных при плановом и экстренном КС:

1. Наилучшей стратегией во всех случаях является попытка избежать общей анестезии.
2. Прекратить прием пищи и жидкости за 6 часов до начала операции.
3. Ранитидин 150 мг или циметидин 400 мг (или 300 мг циметидина в/м) перорально за 6-12 часов до операции, повторить за 1-3 часа до начала анестезии.
4. Метоклопрамид 10 мг в/в за 1,5 часа до индукции.
5. 15-20 мл 0,3 М натрия цитрата перорально не более чем за 30 мин до начала индукции.
6. Стандартизация рабочего места анестезиолога (наличие функционального операционного стола, аспиратора с набором стерильных трубок для аспирации, 4-х канального пульсоксиметра).
7. Тщательная оценка анатомии верхних дыхательных путей и анамнеза.

8. Положение роженицы на операционном столе горизонтальное с приподнятым на 30 % головным концом.
9. Преоксигенация. По возможности избегать масочной ИВЛ, или проводить ее на фоне приема Селлика.
10. Избегать использования в премедикации нейролептиков, бензодиазепинов.
11. Применять методику быстрой последовательной индукции.
12. Быстрая интубация трубкой №7-7,5 с раздувной манжетой.
13. Зонд в желудок, аспирация содержимого.

Определенные трудности имели место при обеспечении венозного доступа у беременных и родильниц. Альтернативой подключичному и бедренному доступу считали пункцию и катетеризацию подмышечной вены. Подмышечная вена образуется из слияния двух плечевых вен на уровне нижнего края большой грудной мышцы, которые сопровождают плечевую артерию, а также впадающих в нее боковой грудной и грудонадчревных вен, которые анастомозируют с венами передней брюшной стенки. Ствол подмышечной вены в одноименной ямке проходит кпереди и ниже артерии до 1 ребра. Подмышечная вена и артерия вместе с нервами окружены рыхлой жировой клетчаткой и глубокими подмышечными лимфатическими узлами. Вена покидает подмышечную ямку через верхнее отверстие, образованное I ребром, акромионом и ключицей. Под ключицей подмышечная вена переходит в подключичную вену на уровне нижней границы I ребра. Дистальная часть вены наиболее удобна для пункции вследствие ее поверхностного расположения. Эта часть вены отделена от кожи фасцией и подкожной клетчаткой. Нервы плечевого сплетения залегают ближе к подмышечной артерии, их повреждение во время венепункции менее вероятно.

После прижатия пальцем вена становится хорошо заметной в глубине подмышечной впадины. Конец иглы наклоняют под углом 30° к коже, направляют краниально параллельно подмышечной артерии. После удачной пункции вводят катетер. Преимущества метода состоят в избежании опасности пневмоторакса, гемоторакса, хилоторакса. При глубоких манипуляциях возможно повреждение подмышечной артерии и пучков плечевого сплетения (рисунок 2.1).

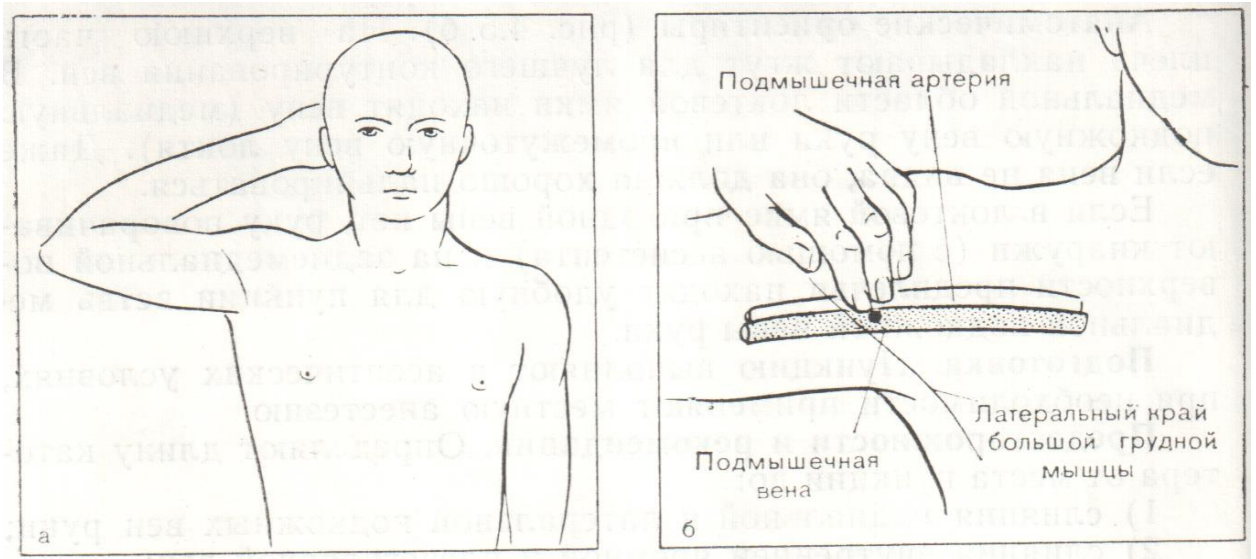


Рисунок 2.1. Пункция и катетеризация подмышечной вены

ГЛАВА 3

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

3.1. Преэклампсия и гипотериоз

Продолжающемуся увеличению частоты преэклампсии способствует рост экстрагенитальных заболеваний в популяции женщин репродуктивного возраста. Это относится к эндокринопатиям и нарушениям обмена веществ, в том числе жирового обмена. Главной составляющей СПОН при ПЭ и эндокринопатиях является острое повреждение периферической сосудистой системы с нарушением функции клеток эндотелия, дисфункция которых является пусковым механизмом синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), повреждением и нарушением функции тромбоцитов, эритроцитов, развитием гиповолемии, синдрома ДВС, нарушением регионарного кровотока и, как следствие, – прогрессирующим нарушением жизненно важных функций, возникновением полиорганных нарушений.

3.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с заболеваниями щитовидной железы

Принимали во внимание физиологические изменения функции ЩЖ во время беременности, когда на фоне стимуляции ЩЖ хорионическим гонадотропином происходит физиологическое снижение уровня ТТГ в первой половине беременности и повышение уровня тиреоидных гормонов. Увеличение продукции тиреостимулирующего глобулина (ТСГ) в печени сопровождается повышением уровня общих фракций тиреоидных гормонов и увеличением общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной. Наблюдается

усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, а также дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте.

Обследовано 127 беременных с ПЭ и эндокринопатиями. Наибольшую группу ($n = 57$) составили пациентки с заболеваниями щитовидной железы. Под гипотиреозом (ГТ) понимали клинический синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Однако опираясь на результаты исследований последних 20 лет, посвященных субклиническому гипотиреозу (СГ), а также наша каждодневная клиническая практика свидетельствует о том, что в большинстве случаев гипотиреоз выступает не как клинический синдром, а как лабораторный феномен, выявленный у пациентов при нецеленаправленном обследовании для исключения нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). Вопросами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы в отделении ИТ занимается консультант - врач-эндокринолог. В связи с тем, что на сегодняшний день отсутствуют четкие данные в отношении патологического значения погранично повышенного уровня ТТГ у беременных чаще всего предметом дискуссии становились вопросы целесообразности заместительной терапии при СГ, сужение референтного интервала для ТТГ и целевой диапазон уровня ТТГ при проведении заместительной терапии гипотиреоза.

Несмотря на то, что на сегодняшний день диагноз гипотиреоза устанавливается только на основании изучения гормонального статуса, нами учитывались и его косвенные признаки у беременных. Они проявлялись в виде сонливости и/или слабости, лабильности настроения и заторможенности, мертворождаемости, перинатальной смертности в анамнезе, приеме тироксина в анамнезе по любой причине, аутоиммунные заболевания у беременной или родственников, тенденция к урежению пульса, повышение систолического и диастолического давления, снижение пульсового давления, визуальное увеличение ЩЖ.

При сочетании гипотиреоза и ПЭ наблюдали микседематозный (слизистый) отек подкожной клетчатки, а в тяжелых случаях и других органов и тканей, как результат внеклеточного накопления мукополисахаридов, повышающих

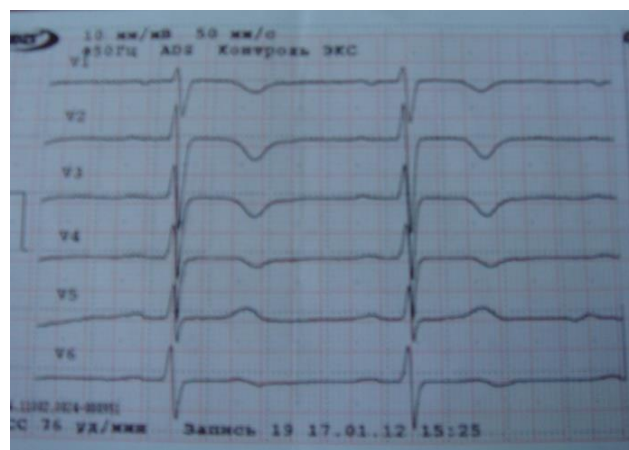
гидрофильность тканей. При этом на отечных тканях не остается ямки от вдавления.

Поражение миокарда с последующим развитием «гипотиреоидного» сердца выявлено у 5 больных с тяжелой ПЭ.

Специфические изменения в миокарде (отек, набухание, мышечная дегенерация) ослабляют его сократительную способность, вызывая уменьшение ударного объема и сердечного выброса, снижение ОЦК (рисунок 3.1. а, б).



А



Б

Рисунок 3.1. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 76, отклонение электрической оси влево. Низковольтность в стандартных отведениях. Нарушение процесса реполяризации миокарда в передне-перегородочной области

Особенно опасным считали накопление жидкости в перикарде. (3 беременные). Иногда перикардит был единственным клиническим симптомом гипотиреоза. В некоторых случаях ($n = 7$) наблюдали проявление других признаков гипотиреоидного полисерозита – асцит и гидроторакс.

В зависимости от степени тяжести выделяли варианты первичного гипотиреоза, которые основывались на данных лабораторной диагностики и учете клинических проявлений:

1. Субклинический ($n = 37$) – концентрация ТТГ в крови повышена, количество свободного Т4 – в пределах нормы; как правило, бессимптомное течение или только неспецифические симптомы.

2. Манифестный ($n = 15$) – концентрация ТТГ в крови повышена, свободного Т4 – снижена; характерные симптомы гипотиреоза (чаще тоже неспецифические), как правило, присутствуют, однако имело место и бессимптомное течение: а) компенсированный; б) декомпенсированный.

3. Осложненный ($n = 5$) – развернутая клиническая картина гипотиреоза, тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, отек легких.

В своей практике мы встречались с отеком легких у больных с преэклампсией на фоне перипортальной кардиомиопатии и идиопатической наследственной легочной гипертензии, что на несколько порядков затрудняло установление диагноза (рисунок 3.2).

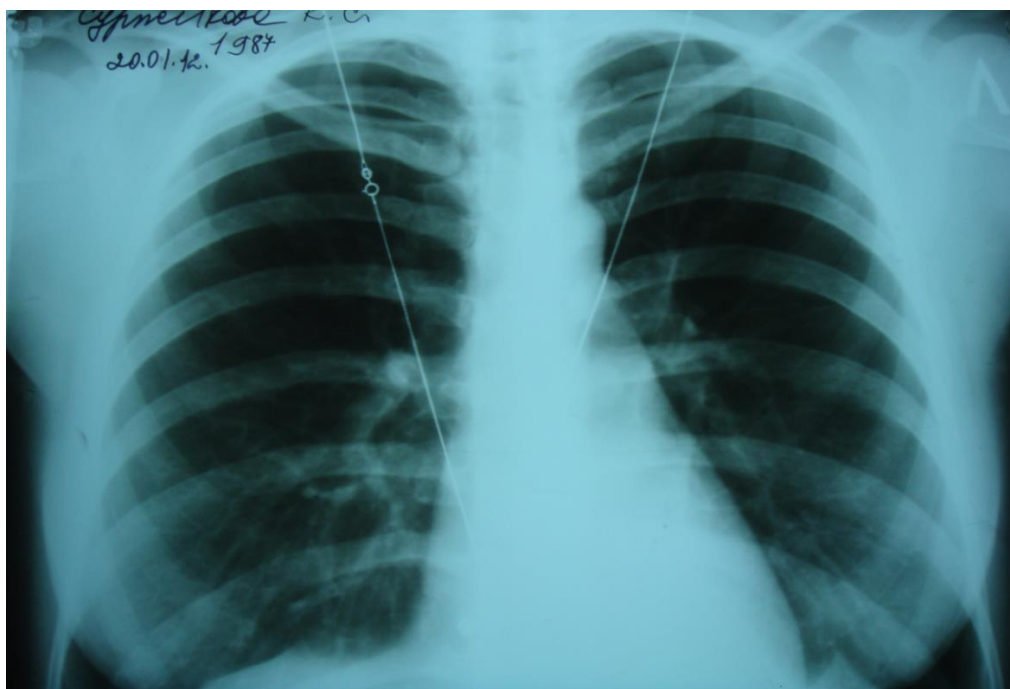


Рисунок 3.2. Гидроперикардиум у роженицы с тяжелой ПЭ и манифестным осложненным гипотиреозом. Легкие без патологических образований. Сердце расширено в поперечнике. Определяется выпот в околосердечную сумку. Дуги сглажены. Диафрагма на 6 ребре. Заключение: экссудативный перикардит



Рисунок 3.3. Перипортальная кардиомиопатия у роженицы с тяжелой ПЭ



Рисунок 3.4. Идиопатическая наследственная легочная гипертензия



Рисунок 3.5. Отек легких при тяжелой ПЭ и манифестном осложненном гипотиреозе

Это опасное клиническое состояние отражает несостоятельность механизмов, поддерживающих баланс между количеством внутри- и внесосудистой жидкости в легких. Нередко эти осложнения носят ятрогенный характер (гипертрансфузия, необоснованная инфузия альбумина, ГЭК, трансфузия плазмы, введение окситоцина, метилэргометрина). Типичный отек слизистой оболочки дыхательных путей и увеличенная ЩЖ создавали трудности во время интубации трахеи.

Оценивали размеры, объём и структуру щитовидной железы (ЩЖ) по данным УЗИ. По рекомендации эндокринолога определяли титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО).

Пациентки с ПЭ и заболеваниями щитовидной железы были сформированы в две группы: сравнения ($n = 16$) (2 группа) и основная ($n = 41$) (1 группа). Степень тяжести ПЭ, и дальнейшая тактика относительно сроков родоразрешения и проведения ИТ в первой и во второй группе основывалась на содержании приказов МОЗ Украины №582 от 15.12.2003 г., №676 от 31.12.2004 г., № 430 от 03.07.2006 г. В первой группе состояние беременной оценивали в том числе с позиций степени тяжести СПОН по предложенной шкале PPDS и затем принимали решение о родоразрешении или пролонгации беременности. Пациентки 1 и 2 групп не отличались по возрасту (от 28 до 33 лет).

Такая стратегия интенсивной терапии беременных с преэклампсией и заболеваниями щитовидной железы в основной группе позволила свести к минимуму вероятность прогрессирования полиорганных нарушений и уменьшить материнские и перинатальные потери.

Анализ клинической симптоматики у пациенток в 1 и 2 группах на основании приказов МОЗ Украины выявил, что у 11 пациенток имела место головная боль, которую 5 характеризовали как сильную и стойкую и 6 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 9 больных. Симптом снижения уровня сознания носил

неконкретный характер и был отмечен у 2 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 1 пациентки. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 16 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 8 больных, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога, однако в дальнейшем все пациентки были осмотрены офтальмологом по линии санитарной авиации. Отеки на лице и руках фиксировались у 34 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 12 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 4 пациентки, а кашель с мокротой или без нее имел место у 2. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 4 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 2 больных, а повышение ЧСС наблюдали у 8. Диастолическое давление было повышено у 32 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 2 пациентки. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения (при поступлении) 1 степени были диагностированы у 27, 2 степени у 18 и 3 степени у 12 беременных.

Клинические признаки ПЭ и СПОН у пациенток 1 группы при поступлении дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 40 больных ЧДД была нормальной, у 1 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Только у одной больной выслушивались влажные хрипы, у остальных дыхание было везикулярным. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было 95-100 % у всех больных.

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы определяли ЧСС, которая у 16 женщин в промежутке от 91 до 110 или менее 69 уд. в 1 мин. Повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности не отмечено. САД выше 140 мм

рт. ст. зафиксировано у 14, а ДАД выше 110 см рт. ст. у 8 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 4 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 3. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 3, а у 4 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 14 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 13 женщин, ретинопатия у 6. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 22 больных было от 30 до 60 мл, а у 16 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 11 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 8 менее 400 мл. Изменения цвета мочи не отмечалось. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 4 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,5 % у 12 больных, а выше 0,7 % у 1. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 11, 2 степени у 16 и 3 степени у 5 больных. У 9 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 32 возникли 7-14 дней назад.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели в 1 и 2 группах перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с заболеваниями щитовидной железы при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и заболеваниями ЩЖ характерно наличие анемии легкой степени. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(104,05 \pm 1,82) \times 10^{12}/л$, во 2 группе этот показатель был равен $(106,76 \pm 3,44) \times 10^{12}/л$. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(99,92 \pm 1,34) \times 10^{12}/л$, чем в первой $(106,48 \pm 0,16) \times 10^{12}/л$. После родоразрешения

(3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(106,25 \pm 0,81) \times 10^{12}/\text{л}$, был достоверно выше, чем во второй $(100,76 \pm 0,28) \times 10^{12}/\text{л}$.

Обращало на себя внимание и наличие лейкоцитоза. Так уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(9,80 \pm 0,51) \times 10^9/\text{л}$ и $(9,50 \pm 0,59) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. На втором этапе исследования в первой группе $(10,68 \pm 0,40) \times 10^9/\text{л}$ уровень лейкоцитоза был достоверно ниже чем во второй $(12,06 \pm 0,49) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(11,50 \pm 0,90) \times 10^9/\text{л}$, в первой группе динамика была положительной - $(8,39 \pm 0,47) \times 10^9/\text{л}$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 11 больных составил 2,1-7,0; у 18 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имели 12 беременных.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных с ПЭ и ГТ была характерна лимфопения. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(15,17 \pm 0,55) \%$ были выше, чем во второй $(11,25 \pm 0,42) \%$. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло $(18,05 \pm 0,40) \%$, а во второй группе $(12,69 \pm 0,53) \%$. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

Для больных с ПЭ и ГТ была характерна тромбоцитопения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля $(231,00 \pm 4,35) \times 10^9/\text{л}$ и составил $(181,2 \pm 3,5) \times 10^9/\text{л}$ и $(177,50 \pm 1,19) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе $(201,6 \pm 2,6) \times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй $(186,88 \pm 2,38) \times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 $(36,87 \pm 0,31)$ сек и 2 $(36,69 \pm 0,53)$ сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе

разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($36,48 \pm 0,44$) сек и во второй ($36,63 \pm 0,20$) сек.

ПВ в 1 и во 2 группах отличалось от контроля и составило при поступлении ($14,55 \pm 0,18$) сек и ($14,50 \pm 0,29$) сек соответственно. Перед родоразрешением в 1 группе ПВ было равно ($16,32 \pm 0,18$) сек, а во второй ($16,50 \pm 0,29$) сек. На 3 сутки после родоразрешения этот показатель составил ($15,32 \pm 0,23$) сек (1 группа) и ($15,94 \pm 0,21$) сек (2 группа).

ТВ в 1 и во 2 группах отличалось от контроля и составило при поступлении ($14,55 \pm 0,12$) сек и ($14,56 \pm 0,20$) сек соответственно. Перед родоразрешением в 1 группе ТВ было равно ($16,32 \pm 0,29$) сек, а во второй ($17,2 \pm 1,19$) сек. На 3 сутки после родоразрешения этот показатель составил ($15,55 \pm 0,12$) сек (1 группа) и ($19,50 \pm 0,29$) сек (2 группа).

Растворимые фибрин - мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($6,85 \pm 0,14$) мг % (1 группа) и ($6,50 \pm 0,29$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($6,50 \pm 0,29$) мг %, а во второй ($8,25 \pm 0,36$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($4,28 \pm 0,15$) мг %, а во второй ($18,25 \pm 0,42$) мг %.

Фибриноген при поступлении несколько отличался от контроля в обеих группах и составил в 1 и 2 группах соответственно ($3,56 \pm 0,10$) г/л и ($3,25 \pm 0,12$) г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили ($4,41 \pm 0,14$) г/л, во второй соответственно ($5,25 \pm 0,12$) г/л. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы ($3,17 \pm 0,06$) г/л чем у второй ($5,35 \pm 0,12$) г/л.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. Его цифры не отличались от контроля на всех этапах лечения в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Изменений практически не отмечено.

На основании изучения показателей трансаминаз констатировано отсутствие цитолиза у пациенток с ПЭ и ГТ. Так АЛТ при поступлении у

пациенток обеих групп отличался от контроля и составил в 1 группе ($31,83 \pm 0,42$) МЕ/л и во 2 ($32,56 \pm 0,62$) МЕ/л. На втором этапе соответственно ($34,81 \pm 0,70$) МЕ/л и ($35,56 \pm 1,17$) МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе ($29,11 \pm 0,49$) МЕ/л и во второй ($31,06 \pm 1,01$) МЕ/л. Показатели АСТ. при поступлении в обеих группах не отличались от контроля и не отличались между собой.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе ($20,8 \pm 0,4$) мкмоль/л и во второй ($22,56 \pm 0,62$) мкмоль/л. На 2 и 3 этапах лечения в обеих группах он не выходил за пределы 25 мкмоль/л.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе ($78,65 \pm 1,19$) и во 2 ($77,87 \pm 1,78$) мкмоль/л. Уровень по RAFL E - R. На втором этапе его цифры в обеих группах были выше, чем при поступлении и составили во второй группе ($108,50 \pm 1,19$) мкмоль/л, уровень по RAFL E - I. В первой группе ($91,62 \pm 1,19$) мкмоль/л. Уровень по RAFL E - R. После родоразрешения пациенты первой группы имели более благоприятное разрешение острого повреждения почек. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором (внутривенно капельно)).

Уровень мочевой кислоты в плазме не имел значительных отклонений от нормы.

Состояние оксидантной и антиоксидантной систем не изучалось у этой группы больных.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($4,47 \pm 0,53$) г/л и 2 ($4,61 \pm 0,87$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед

родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($2,97 \pm 0,49$) г/л и во второй ($4,01 \pm 0,65$) г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,68 \pm 0,09$) г/л и во второй ($0,80 \pm 0,04$) г/л группах.

Принимая во внимание диагностическую ценность изучения уровня белка плазмы можно отметить, что при поступлении его цифры были снижены в обеих группах и составили в 1 группе ($52,12 \pm 0,19$) г/л, а во второй ($52,54 \pm 0,07$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил ($50,34 \pm 0,36$) г/л и ($47,69 \pm 0,53$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($53,96 \pm 0,09$) у пациенток 1 группы и ($50,79 \pm 0,13$) г/л во второй группе.

У беременных с гипертензией и/или протеинурией и при наличии клинических признаков патологии ЩЖ проводили скрининговое исследование лабораторных критериев заболеваний ЩЖ. С целью изучения функционального состояния ЩЖ изучали уровень ТТГ. При нормальной гипофизарной функции ТТГ отражал состояние функции ЩЖ (гипо- или гипертиреоз) и динамику заместительной терапии. 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 у пациенток с СГ, манифестным и осложненным гипотиреозом. При изучении трийодтиронина (T_3) оценивали спектр метаболической активности, помня о том, что именно свободный (T_3) является продуктом метаболического превращения T_4 вне ЩЖ. Процесс дейодирования T_4 с образованием T_3 происходит более интенсивно в передней доле гипофиза, нежели в периферических тканях. Поэтому определение свободного T_3 в сыворотке крови имеет большое значение в оценке состояния регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Изменения T_3 констатировали 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 активности щитовидной железы коррелирует с концентрацией свободного гормона, не связанного с белками крови. Независимость уровня свободного T_4 от содержания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) позволяет применять его в

качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменениями концентрации ТСГ (прием эстрогенов). Уровень T_4 составил при поступлении в первой группе ($0,4 \pm 0,06$) нг/дл и во второй ($0,6 \pm 0,2$) нг/дл. Определение антител к ферменту клеток ЩЖ (АТПО), который участвует в синтезе тиреоидных гормонов, использовалось нами для диагностики заболеваний ЩЖ, вызванных аутоиммунными процессами, а также как показатель риска развития послеродового тиреоидита. Повышение этого показателя ни у кого из пациенток не обнаружено: у пациенток 1 группы АТПО не отличался от контроля ($3,78 \pm 0,06$) МЕ/мл и во второй ($4,02 \pm 0,03$) МЕ/мл.

3.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией и ГТ

При гипотиреозе, как манифестном, так и субклиническом, в том числе, впервые выявленном во время беременности, сразу назначалась полная заместительная доза L-тироксина из расчета 2,3 мкг на 1 кг массы тела. Адекватной заместительной терапии гипотиреоза на фоне беременности соответствует поддержание низконормального (менее 2 МЕ/л) уровня ТТГ (верхний референтный уровень ТТГ во время беременности – 2,5 МЕ д/л) и высоконормального уровня свободного T_4 . В идеале контроль уровня ТТГ и свободного T_4 необходимо проводить каждые 4-6 недель. После родов дозу L-тироксина снижали до обычной заместительной (1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела). Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 МЕ/л.

Скрининговый подход к лабораторной диагностике гипотиреоза и определение степени полиорганных нарушений у пациенток с гипертензией и/или протеинурией 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 РДС плода и соответственно улучшить перинатальные показатели. При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. Испытывали трудности с интерпретацией клинических симптомов и неполнотой лабораторных признаков, которые бы отражали степень нарушения органных функций, однако допускали, что оцениваемые показатели идентичны в обеих группах и позволяют проводить дальнейшие исследования. В первой группе диагностирована ПЭ средней степени у 27, тяжелой степени у 14. Во второй группе ПЭ средней степени у 12, тяжелой степени у 4. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 26, декомпенсированная – 13 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная - 13, декомпенсированная – 24 и несостоятельность с частичной утратой функций – 4). Мониторинг степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Анестезиология пока не знает идеальных и универсальных решений проблемы защиты пациента от хирургической агрессии. Наиболее обоснованным у беременных с ПЭ и ГТ представляется мультимодальный подход, который подразумевает многоуровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений.

Во второй группе из 16 беременных у 7 произошли самостоятельные роды, а 9 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй сохранение симптомов

тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

Пациентки беременность, у которых закончилась самостоятельными родами, во время родов получали медикаментозное обезболивание. Во второй группе ($n = 9$) при операции кесарева сечения у всех беременных была проведена общая анестезия. Однако высокий риск регургитации и аспирации желудочного содержимого, проблема трудной интубации трахеи, определенный риск медикаментозной депрессии плода, развитие отека гортани и тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи заставляло искать альтернативные пути анестезии у беременных с гипотиреозом.

В первой группе у 19 пациенток беременность завершилась самостоятельными родами, которые в 100 % случаев обезболивались (6 – эпидуральная аналгезия, 4 спинальная аналгезия и 9 парентеральное введение обезболивающих препаратов). У 22 беременных было выполнено КС. Из них у 9 беременных были использованы нейроаксиальные методы анестезии (6 субарахноидальных и 3 эпидурально-спинальных анестезии с последующей катетеризацией эпидурального пространства. У 13 беременных проведена тотальная в/в анестезия с ИВЛ на фоне расширенной премедикации (ингаляция закиси азота с кислородом или фентанил 50-100 мкг до интубации трахеи). Следует отметить, что клиническое состояние женщин с ПЭ, весьма изменчиво: от стабильной гемодинамики, ясного сознания и способности сотрудничать с врачом до тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии, комы, анурии и коагулопатии. Поэтому мы не формировали жесткие общие рекомендации по выбору метода анестезии у пациенток данной категории. Методика указанных анестезий и аналгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий. В связи со способностью

восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровотока, магнeзия была препаратом выбора.

Как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие кровотечения.

3.2. Преэклампсия и ожирение

Большое количество интраперитонеального жира и объемный сальник, особенно при абдоминальном ожирении, обуславливают повышение внутрибрюшного давления. Развитие хронической внутрибрюшной гипертензии характерно и для физиологически протекающей беременности. При беременности на фоне морбидного ожирения этот эффект потенцируется, создавая высокий риск развития акушерских и перинатальных осложнений. О сопряженности высокого внутрибрюшного давления при беременности с развитием преэклампсии свидетельствуют результаты исследований последних лет.

3.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с абдоминальным ожирением

Наблюдали 44 беременных с ожирением. Исходя из рекомендаций международной группы по ожирению (IOFT) диагноз выставлялся на основании вычисления индекса Кетле (индекс массы тела – ИМТ). Он определялся путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат. Нормальный ИМТ составлял 18,5-24,9. Из исследования исключались многорожавшие, женщины с многоплодной беременностью, со вторичным ожирением и индексом массы тела менее 30,0 кг/м². Все пациентки включались в группы с информированного добровольного согласия. Среди беременных с ПЭ и ожирением 1-я степень ожирения (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) диагностирована у 22

(50,0 %), 14 (31,8 %) беременных – с ожирением 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) и 8 (18,2 %) беременных – с ожирением 3-й степени (ИМТ>40 кг/м²). Вычисление индекса массы тела (ИМТ) проводилось при поступлении беременной в отделение ИТ.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению оценивались на основании шкалы PPDS.

У 12 пациенток имела место головная боль, которую 5 характеризовали как сильную и стойкую и 7 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии как правило оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 9 больных. К сожалению оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 5 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 2 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 7 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 8 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 29 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 18 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 10 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 3. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, в связи с отсутствием катетера в подключичной вене. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 6 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 13 больных, а повышение ЧСС у 38. Диастолическое давление было повышено у 13 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 8 пациенток. При поступлении в отделение ИТ

всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 19, 2 степени у 16 и 3 степени у 6 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 18 больных ЧДД была нормальной, у 10 имело место урежение дыхания до 16 в 1 минуту. У 13 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 7, а влажные хрипы выслушивались у 8 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 11 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 5.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у была у 29 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 14 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 38, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 21 женщины. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 12 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 16. ОПСС менее 1200 дин $\times$ сек/см⁵ у 6, а у 9 более 1500 дин $\times$ сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 31 женщины, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 21 женщин, ретинопатия у 9, ангиоретинопатия у 5, ретинит у 1 пациентки. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 33 больных было от 30 до 60 мл, а у 11 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 34 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 10 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 5 женщин. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 16, 2 степени у 19 и 3 степени у 9 больных. У 14 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 30 возникли в срок то 31 до 35 недель.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели

перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и ожирением при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и ожирением характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(104,17 \pm 2,07)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(106,76 \pm 3,44)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(98,48 \pm 0,16)$ г/л, чем в первой $(100,22 \pm 0,89)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(104,35 \pm 1,05)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(96,76 \pm 0,28)$ г/л.

Обращало на себя внимание и наличие лейкоцитоза. Так уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(9,60 \pm 0,47) \times 10^9/\text{л}$ и $(10,15 \pm 0,49) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево носил регенеративный (увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов) характер. На втором этапе исследования в первой группе $(12,05 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$ уровень лейкоцитоза был достоверно ниже чем во второй $(14,06 \pm 0,49) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(11,29 \pm 0,38) \times 10^9/\text{л}$ в первой группе динамика была положительной - $(9,01 \pm 0,50) \times 10^9/\text{л}$.

Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 2 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных лейкоцитов составило соответственно $(6,61 \pm 0,32) \%$ и $(9,9 \pm 0,32) \%$ и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля - $(3,95 \pm 0,20) \%$. После

родоразрешения в первой группе палочкоядерные формы составляли $(6,9 \pm 0,14)$ %, а во второй группе соответственно $(8,96 \pm 0,53)$ %,

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 3 больных составил 2,1-7,0; у 20 пациенток 1,0-2,0.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(45,74 \pm 1,37)$ мм/ч и $(47,19 \pm 1,52)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. На втором этапе лечения СОЭ во второй группе $(32,76 \pm 0,46)$ мм/ч было достоверно выше, чем в первой $(22,57 \pm 0,54)$ мм/ч. На третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели во второй $(28,86 \pm 0,71)$ мм/ч и в первой $(24,83 \pm 0,46)$ мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Для больных с ПЭ и ожирением были характерны и сосудистотромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля $(241,00 \pm 4,35) \times 10^9/\text{л}$ и составил $(192,4 \pm 5,6) \times 10^9/\text{л}$ и $(199,95 \pm 4,68) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе $(196,8 \pm 9,3) \times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй $(184,62 \pm 9,52) \times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе $(209,0 \pm 4,6) \times 10^9/\text{л}$, чем во второй $(178,43 \pm 9,21) \times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 $(35,83 \pm 0,67)$ сек и 2 $(36,76 \pm 0,43)$ сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе $(35,0 \pm 0,64)$ сек и во второй $(37,0 \pm 0,45)$ сек.

ПВ в 1 и во 2 группах отличалось от контроля и составило при поступлении $(18,30 \pm 0,37)$ сек и $(17,33 \pm 0,54)$ сек соответственно. Перед родоразрешением в 1 группе ПВ было равно $(16,57 \pm 0,57)$ сек, а во второй $(17,86 \pm 0,54)$ сек. На 3 сутки

после родоразрешения этот показатель составил $(13,48 \pm 0,43)$ сек (1 группа) и $(17,29 \pm 0,38)$ сек (2 группа).

ТВ в 1 и во 2 группах не отличалось от контроля и составило при поступлении $(15,26 \pm 0,25)$ сек и $(15,76 \pm 0,31)$ сек соответственно.

Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах $(7,82 \pm 0,52)$ мг % (1 группа) и $(7,46 \pm 0,749)$ мг % (2 группа) отличались от контроля $(3,14 \pm 0,07)$ мг % и были выше нормы примерно в 2 раза. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил $(8,14 \pm 0,49)$ мг %, а во второй $(10,67 \pm 0,58)$ мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе $(5,81 \pm 0,54)$ мг %, а во второй $(13,29 \pm 0,66)$ мг %.

Фибриноген при поступлении был выше контрольных цифр и составил в 1 и 2 группах соответственно $(4,77 \pm 0,33)$ г/л и $(4,34 \pm 0,35)$ г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили $(4,35 \pm 0,35)$ г/л, во второй соответственно $(4,76 \pm 0,31)$ г/л. После родов нормализация цифр фибриногена отмечена в первой группе $(3,53 \pm 0,21)$ г/л более чем во второй $(4,95 \pm 0,31)$ г/л.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса у пациенток. Отклонений уровня калия и натрия не выявлено. Отмечено снижение магния плазмы в 1 $(0,74 \pm 0,02)$ ммоль/л, и 2 $(0,76 \pm 0,01)$ ммоль/л, группах при поступлении. На третьем этапе лечения в первой группе уровень магния нормализовался у пациенток 1 группы и составил $(0,9 \pm 0,02)$ ммоль/л, а во второй группе тенденция к нормализации происходила медленнее $(0,07 \pm 0,01)$ ммоль/л.

Признаком цитолиза, преимущественно клеток печени являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличался от контроля и составил в 1 группе $(44,38 \pm 1,57)$ МЕ/л и во 2 $(48,81 \pm 2,89)$ МЕ/л. На втором этапе соответственно $(97,29 \pm 12,90)$ МЕ/л и $(124,95 \pm 14,86)$ МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе $(37,43 \pm 2,64)$ МЕ/л и во второй $(96,24 \pm 13,05)$ МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили

в 1 группе ($51,77 \pm 12,61$) МЕ/л, а во 2 ($112,24 \pm 13,93$) МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах ($139,05 \pm 21,60$) МЕ/л и ($182,62 \pm 25,25$) МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе ($44,74 \pm 1,34$) МЕ/л и во 2 группе ($109,62 \pm 14,94$) МЕ/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток 1 и 2 группы соответственно ($28,44 \pm 1,16$) МЕ/л и ($29,47 \pm 0,86$) МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе повысился до ($42,30 \pm 1,65$) МЕ/л, а во второй до ($50,29 \pm 2,05$) МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель снизился в 1 группе до ($37,0 \pm 1,41$) МЕ/л, а во второй до ($46,24 \pm 1,32$) МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе ($19,1 \pm 6,4$) мкмоль/л и во второй ($22,30 \pm 2,52$) мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял ($81,6 \pm 2,5$) мкмоль/л, а во 2 группе ($83,38 \pm 11,37$) мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся ($29,8 \pm 2,8$) мкмоль/л во 2 группе ($34,57 \pm 0,52$) мкмоль/л. Следует отметить, что преобладало увеличение билирубина за счет непрямой фракции.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе ($97,89 \pm 5,42$) мкмоль/л, уровень по RAFLE – R. Во 2 ($148,71 \pm 10,87$) мкмоль/л, уровень по RAFLE – I. На втором этапе его цифры во второй группе ($157,37 \pm 12,87$) мкмоль/л были выше (уровень по RAFLE – R), чем на первом этапе. В первой группе уровень креатинина на втором этапе составил ($97,71 \pm 0,96$) мкмоль/л (уровень по RAFLE – R). На 3-4 сутки после родоразрешения и ИТ уровень креатинина составил в 1 группе ($106,85 \pm 3,61$) мкмоль/л (уровень по RAFLE – R), а во второй ($154,57 \pm 10,62$) мкмоль/л (уровень по RAFLE – I). После родоразрешения пациенты первой группы имели более благоприятное разрешение острого повреждения почек. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое

увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором (внутривенно капельно).

Уровень мочевой кислоты в плазме значительно и достоверно превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($319,8 \pm 6,6$) мкмоль/л, а во 2 ($317,33 \pm 15,64$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 3 этапе этот показатель был достоверно ниже в 1 группе ($136,4 \pm 11,1$) мкмоль/л чем во второй ($337,95 \pm 6,43$) мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($3,36 \pm 0,59$) г/л и 2 ($3,48 \pm 0,81$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($2,79 \pm 1,03$) г/л и во второй ($4,02 \pm 0,95$) г/л. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,82 \pm 0,14$) г/л и во второй ($1,43 \pm 0,93$) г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила ($50,52 \pm 0,70$) г/л, а во второй ($51,24 \pm 0,39$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно ($52,23 \pm 0,43$) г/л и ($50,35 \pm 0,21$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($54,18 \pm 0,29$) г/л у пациенток 1 группы и ($51,01 \pm 0,13$) г/л во второй группе.

Дыхательная недостаточность средней степени тяжести была выявлена у 54 (88 %) и тяжелой степени у 8 (12 %) больных. Причиной дыхательной недостаточности у 16 % больных была чрезмерная инфузионная нагрузка. У 7 больных во второй группе степень тяжести дыхательных нарушений потребовала проведения инвазивной ИВЛ после родоразрешения в течение 3-4 суток. В первой группе у неинвазивная ИВЛ после родов была проведена на протяжении 1-2 суток у 2 больных.

Нарушения кровообращения наблюдали у всех больных, хотя механизмы формирования их имели некоторые особенности. Это отражалось, прежде всего,

на изменениях показателей ЭКГ. Наиболее типичными были нарушения частоты сердечных сокращений. У 65 % пациентов частота пульса превышала 90 ударов в 1 минуту. У 9 % больных была выявлена брадикардия (менее 50 ударов в 1 минуту). Наряду с этим имели место диффузные изменения миокарда, снижение вольтажа Т-1, 2, 3, расширение комплекса QRS.

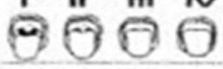
3.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с ПЭ и ОЖ

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. Испытывали трудности с интерпретацией клинических симптомов и неполнотой лабораторных признаков, которые бы отражали степень нарушения органных функций, однако допускали, что оцениваемые показатели идентичны в обеих группах и позволяют проводить дальнейшие исследования. В первой группе при поступлении имела место ПЭ средней степени у 18, тяжелой степени у 5. Во второй группе ПЭ средней степени у 17, тяжелой степени у 4. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 15, декомпенсированная – 8 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 12, декомпенсированная – 10 и несостоятельность с частичной утратой функций – 1). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Наличие ожирения создавало существенные трудности при осуществлении анестезиологического пособия. Морбидное ожирение, частые сопутствующие заболевания, экстренность операции и общая анестезия – факторы, приводящие к

осложнениям и увеличению материнской смертности. Беременность и ожирение изменяют механику дыхания, легочные объемы и насыщение крови кислородом. У этой категории пациенток увеличены потребление кислорода, продукция углекислого газа и альвеолярная вентиляция, поскольку метаболические потребности прямо пропорциональны массе тела. Избыток жировой ткани уменьшает эластичность мышц грудной клетки, в то время как эластичность легких может оставаться нормальной. У беременных с морбидным ожирением содержимое брюшной полости оттесняет диафрагму вверх значительно больше, чем при нормальной массе тела, что вызывает рестриктивные нарушения дыхания. Эти эффекты уменьшают дыхательный резерв. Уменьшаются функциональная остаточная емкость легких, жизненная емкость легких, а также общая емкость легких. Прогестерон увеличивает чувствительность ствола мозга к углекислому газу, который является прямым дыхательным стимулятором и дилататором нижних дыхательных путей. В положении лежа на спине остаточная емкость легких может быть меньше емкости закрытия альвеол, что приводит к дыхательному коллапсу, ателектазам, вентиляционно-перфузионным нарушениям и гипоксемии. Проведение общей анестезии еще больше ухудшает ситуацию, так как при этом у пациенток с ожирением функциональная остаточная емкость легких уменьшается. Снижение показателей сатурации во время нормальной вентиляции может указать на истощение пульмонального резерва.

Беременность увеличивает риск трудной интубации. У всех беременных в первой группе оценивали риск трудной интубации по шкале «МОСКВА», которая имела чувствительность 100 % и прогностическую ценность 60 % (рисунок 3.9).

Признаки	Баллы	
	0 0 1 2	М аллампати тест
☐ > 4cm ☐ < 4cm	0 1	О ткрывание рта
☐ < 90° / ☐ < 135°	0 1	С гибание / разгибание головы
нарушение анатомии ДП ☐ гиперстеник тип-короткая шея ☐ ожирение ☐	0 1	К линические данные
☐ Да/ ☐ нет	0 1	В ыдвижение нижней челюсти
трудная ИТ в прошлом ☐ сонное апноэ ☐ храп ☐	0 1	А намнез
☐ > 6cm ☐ < 6cm	0 1	ТД тироментальная дистанция

ИТИ
(индекс трудной интубации)

ИТИ - 0 - трудности не ожидаются
 ИТИ 1-2 - возможна трудная интубация
 ИТИ 3-4 - высокая вероятность трудной интубации
 ИТИ 5 и более - облигатная трудная интубация

Рисунок 3.9. Оценка риска трудной интубации по шкале «МОСКВА»

При ИТИ более 2 баллов интубацию проводили или с использованием фиброскопа или он был готов к моментальному использованию.

Во второй группе для оценки трудности интубации традиционно опирались только на тест. «Маллампати», чувствительность которого была сравнительно ниже (45-50 %) чем тест. «МОСКВА».

Следуя известному выражению «нет интубации, нет проблем» предпочтение отдавали нейроаксиальным методам анестезии при ПЭ и ожирении. В первой группе при операции КС общая анестезия с ИВЛ была проведена у 10 пациенток, нейроаксиальные методы у 13, из них ЭА у 4, СА 4 и КСЭ 5. Во второй группе Общая анестезия с ИВЛ у 17, а ЭА у 4 беременных. Применение эпидуральной анестезии до минимума снижало риск высокой анестезии и вероятность вынужденной интубации трахеи.

Известно, что для морбидного ожирения, и для беременности характерно увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса, а для ПЭ наоборот снижение ОЦК. Каждые 100 г отложенного жира увеличивают сердечный выброс на 30–50 мл/мин. При этом увеличение сердечного выброса обеспечивается за счет увеличения ударного объема, а не

частоты сердечных сокращений. В результате указанных изменений у беременных с морбидным ожирением часто развиваются гипердинамический тип кровообращения, гипертрофия левого предсердия, желудочка и межжелудочковой перегородки. Сосудистое сопротивление в течение беременности достаточно устойчиво, но увеличение сердечного выброса может привести к диастолической дисфункции, даже когда систолическая функция остается в пределах нормы. При этом отмечена позитивная корреляционная связь между ИМТ и артериальной гипертонией. Так, 50 % пациенток с морбидным ожирением страдают умеренно выраженной артериальной гипертонией и 5–10 % имеют высокую артериальную гипертонию. На каждые 10 кг избыточной массы тела систолическое артериальное давление повышается на 3–4 мм рт. ст., а диастолическое – на 2 мм рт. ст. Постоянная гипоксемия приводит к увеличению легочного кровотока и вазоконстрикции в системе легочной артерии, что приводит к развитию легочной гипертензии и легочного сердца. Легочная гипертензия увеличивается пропорционально увеличению сердечного выброса и усиливается в положении лежа на спине, что также приводит к гипоксемии и обструкции дыхательных путей. В условиях длительно существующего морбидного ожирения, когда возникшая гипертрофия левого желудочка не отвечает условиям увеличенного сердечного выброса, развивается дилатационная кардиомиопатия с систолической дисфункцией. Кроме того, к легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности могут привести апноэ во сне и синдром гиповентиляции при ожирении.

Консультация терапевта, с целью оптимизации терапии перед родами или оперативным вмешательством проводилась в первой группе у каждой беременной с ожирением. Принимали во внимание, что у беременных с ожирением в положении лежа на спине высока вероятность развития синдрома аортокавальной компрессии, особенно в условиях симпатической блокады на фоне регионарной анестезии. Масса матки и жировой ткани обуславливает сдавление нижней полой вены, уменьшает преднагрузку, что приводит к рефлексной тахикардии и уменьшению сердечного выброса. В первой группе в 100 % при укладывании

беременной на операционный стол осуществлялась ротация стола влево на 15-20 градусов или под правую ягодицу беременной подкладывался клиновидный валик. Во время оперативного родоразрешения у всех пациенток первой группы аппаратным способом мониторировали насыщение гемоглобина периферической крови кислородом, АД и ЧСС.

Ожирению нередко сопутствуют нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, в том числе грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит и повышенная кислотность желудочного содержимого. При этом среднее количество желудочного сока и его кислотность натошак у тучных беременных значительно выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Кроме того, ожирение усугубляет связанное с беременностью снижение тонуса пищеводного сфинктера, что еще более увеличивает риск аспирации. В связи с этим нами был разработан и внедрен алгоритм профилактики аспирационного пневмонита у беременных во время операции КС под общей анестезией в плановом и ургентном порядке (Глава 2.) Обязательное использование этих алгоритмов в 100 % случаев профилактировало это осложнение у пациенток первой группы.

Патология печени приводит к коагулопатии и нарушению метаболизма лекарственных средств. Высокое внутрибрюшное давление нарушает спланхнический и маточный кровоток, повышает внутригрудное давление, ухудшая легочную механику и альвеолярный газообмен, повышает внутричерепное давление, усиливает выраженность аортокавальной компрессии. Кроме того, эти факторы усиливают контаминацию бактерий из желудочно-кишечного тракта, потенцируя системную воспалительную реакцию, уменьшают объем дурального пространства. Повышение внутрибрюшного давления при развитии послеоперационного пареза кишечника приводит к редукции спланхнического и почечного кровотока. Длительное морбидное ожирение может способствовать дисфункции нефрона с дальнейшим нарушением натрийуреза и развитием артериальной гипертензии. Снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации приводит к повышению уровня

ангиотензинпревращающего фермента и ренина. На фоне морбидного ожирения существенно увеличивается риск развития гестационного диабета. Жировая ткань продуцирует медиаторы воспаления – интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей α , стимулируя и поддерживая воспаление. Частыми послеоперационными осложнениями у родильниц с ожирением являются раневая инфекция и эндометрит. У пациенток первой группы инфузию антибактериальных препаратов с целью профилактики начинали вводить за 30-40 минут до операции. Во второй группе профилактика проводилась после наложения зажима на пуповину.

Во всех существующих протоколах профилактики венозных тромбозов в хирургии и акушерстве в качестве факторов риска развития этих осложнений рассматриваются беременность и ожирение. Существуют различные схемы профилактики тромбозов, основой которых является назначение гепарина. Поскольку на сегодняшний день нет ни одного рандомизированного исследования оценки эффективности гепарина, однозначно ответить на вопрос, эффективен ли гепарин в профилактике тромбозов у женщин с морбидным ожирением, не представляется возможным. На основании имеющихся протоколов МОЗ Украины (№329 от 16.06.2007 г.) для тучных пациенток 1 группы в периоперационном периоде в 100 % применяли компрессионные чулки или бинты, гидратацию и раннюю мобилизацию. По показаниям гепарины прямого действия, преимущественно низкомолекулярные.

3.3. Перезкламписия и сахарный диабет первого типа.

Беременность у пациенток с СД представляет собой серьезную проблему, требующую особого внимания к мониторингованию состояния женщины и плода со стороны эндокринологов, акушеров-гинекологов и при развитии осложнений анестезиологом-реаниматологом. Для матери хроническая гипергликемия грозит риском прерывания беременности, частыми осложнениями беременности (многоводие и др.), быстрым развитием и прогрессированием сосудистых осложнений СД (нефропатии, ретинопатии, кардиальной патологии). Для плода

отсутствие контроля диабета у матери сопряжено с рисками высокой перинатальной заболеваемости и смертности, развитием врожденных дефектов, неонатальных осложнений.

3.3.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с сахарным диабетом первого типа

Среди эндокринопатий у 26 беременных имел место сахарный диабет, который определяли, как синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, сочетающейся со специфическими микро- и макрососудистыми осложнениями, нейропатией и другими патологическими изменениями в различных органах и тканях. У всех обследованных пациенток имел место сахарный диабет 1 типа аутоиммунного и идиопатического происхождения.

В зависимости от применяемой стратегии оценки степени тяжести ПЭ и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и СД были разделены на 2 группы. В первой группе (основная – 14 беременных) состояние беременных оценивалось в том числе с позиций тяжести СПОН по разработанной шкале (PPDS). По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии и/или протеинурии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы. Во второй группе (сравнения – 12 беременных) состояние пациенток оценивалось на основании приказа №582 и №676 МОЗ Украины, где ПЭ классифицировалась как легкая, средней степени и тяжелая. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводилась по общепринятым методикам.

Во время беременности диагностика СД 1 типа не проводилась, диагноз у всех беременных был установлен до наступления беременности. Все беременные получали инсулин. 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). Степень тяжести СД, лечение, сроки и способ родоразрешения определялись консилиумом в составе акушера-гинеколога, эндокринолога и анестезиолога. Характерна была комбинированная эндокринопатия. У 11 беременных кроме СД был выявлен гипотиреоз и ожирение. Все беременные поступили в отделение ИТ в 3 триместре беременности. Программа инсулинотерапии зависела от уровня глюкозы в крови. Критериями компенсации СД считали нормогликемию натощак (3,3-5,6 ммоль/л), нормогликемию 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 через 12 часов, всего 24 мг. В первой группе все беременные были родоразрешены путем операции КС, из них в плановом порядке 11 беременных. Среди них летальных случаев не было, «близких к смерти» - 2. Во второй группе у 5-и произошли самостоятельные роды, а 7 родоразрешены путем операции КС. Умерла одна больная, «близких к смерти» - 6.

Калорийность суточного рациона определялась из расчета 30-35 ккал/кг. идеальной массы тела. В среднем она составляла 1800-2400 ккал; 40-45 % калорийности рациона приходилось на углеводы, 20-30 % - на белки и 30 % - на жиры. Исключались легкоусвояемые углеводы. Пища принималась 5-6 раз в день с интервалами 2-3 ч (завтрак, обед, ужин и 2-3 дополнительных приема пищи между ними). В среднем доза инсулина составляла 0,8 ЕД/кг. Режим введения инсулина менялся в зависимости от состояния больной. 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 – простым. Суточную дозу делили на три части, исходя из количества углеводов, которые употребляет беременная на завтрак, обед и ужин.

Считаем, что, при ПЭ и СД необходимо уметь дифференцировать состояние декомпенсации СД от прогрессирования течения ПЭ, хотя несомненно эти две патологии между собой связаны.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

У 10 пациенток имела место головная боль, которую 5 характеризовали как сильную и стойкую и 5 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 9 больных. Осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 6 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 2 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 8 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 7 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 18 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 14 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 6 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 4. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с

высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 5-и больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 5-и больных, а повышение ЧСС у 19-и. Диастолическое давление было повышено у 20-и больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 6 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. При поступлении нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 12, 2 степени у 10 и 3 степени у 4 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы оценивали с помощью шкалы PPDS. У 4-х больных ЧДД была нормальной, у 4-х имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 18 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 4-х, а влажные хрипы выслушивались у 5-и больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 9-и больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 4-х.

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая была у 12 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 11 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 16, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 17 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 15 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 18. ОПСС менее 1200 дин $\times$ сек/см⁵ у 9, а у 12 более 1500 дин $\times$ сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 13 женщин, а спутанный разговор у 3 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 23 женщин, ретинопатия у 12. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 20 больных было от 30 до 60 мл, а у 6 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 18 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 12 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 6 женщин, свободный гемоглобин в

венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 11 больных, а выше 0,7 % у 2. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 11, 2 степени у 10 и 3 степени у 5 больных. У 6 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 20 возникли за 2-3 недели до поступления.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и СД при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и СД характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(101,56 \pm 2,23)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(102,29 \pm 2,11)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(97,50 \pm 0,68)$ г/л, чем в первой $(101,44 \pm 2,24)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(100,75 \pm 1,88)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(97,50 \pm 1,63)$ г/л.

Обращало на себя внимание и наличие лейкоцитоза. Так уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(9,69 \pm 0,46) \times 10^9/\text{л}$ и $(9,74 \pm 0,50) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. На втором этапе исследования в первой группе $(9,99 \pm 0,47) \times 10^9/\text{л}$ уровень лейкоцитоза был достоверно ниже, чем во второй $(10,77 \pm 0,50) \times 10^9/\text{л}$.

Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 2 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание

палочкоядерных нейтрофилов составило соответственно $(5,75 \pm 0,64)$ % и $(6,50 \pm 0,47)$ % и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – $(3,95 \pm 0,20)$ %. После родоразрешения в первой группе палочкоядерные формы составляли $(4,06 \pm 0,25)$ %, а во второй группе соответственно $(6,86 \pm 0,48)$ %.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 9 больных составил 2,1-7,0; у 13 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имели 4 беременные.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(38,25 \pm 2,68)$ мм/ч и $(39,79 \pm 2,88)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(35,44 \pm 1,62)$ мм/ч и второй $(34,93 \pm 1,28)$ мм/ч группах.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных с ПЭ и СД была характерна лимфопения. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(13,0 \pm 0,98)$ % были выше, чем во второй $(12,76 \pm 0,68)$ %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло $(16,91 \pm 1,08)$ %, а во второй группе $(12,33 \pm 0,68)$ %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

В группе 2 т.е. в той группе, где при определении показаний к родоразрешению не определялась тяжесть СПОН, пролонгация беременности приводила к неблагоприятным последствиям (развивался ДВС синдром и кровотечение, замирал плод, развивалась дыхательная и почечная недостаточность).

Для больных с ПЭ и СД были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля $(231,00 \pm 4,35) \times 10^9/\text{л}$ и составил

$(215,9 \pm 8,7) \times 10^9/\text{л}$ и $(221,5 \pm 9,25) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе $(199,1 \pm 6,7) \times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй $(187,36 \pm 4,57) \times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе $(206,3 \pm 2,6) \times 10^9/\text{л}$, чем во второй $(165,0 \pm 2,29) \times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 $(34,56 \pm 0,33)$ сек и 2 $(35,07 \pm 0,58)$ сек группах при поступлении не отличалось от контроля и между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе $(35,25 \pm 0,66)$ сек и во второй $(38,26 \pm 0,31)$ сек. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе $(33,75 \pm 0,34)$ сек и во второй $(34,64 \pm 0,52)$ сек.

ПВ в 1 $(15,81 \pm 0,51)$ сек и 2 $(16,14 \pm 0,48)$ сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе $(15,81 \pm 0,55)$ сек и во второй $(13,64 \pm 0,48)$ сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе $(13,19 \pm 0,48)$ сек и во второй $(16,79 \pm 0,59)$ сек.

Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах $(5,31 \pm 0,61)$ мг % (1 группа) и $(5,86 \pm 0,86)$ мг % (2 группа) отличались от контроля $(3,14 \pm 0,07)$ мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил $(5,86 \pm 0,86)$ мг %, а во второй $(7,44 \pm 0,87)$ мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе $(3,44 \pm 0,25)$ мг %, а во второй $(5,54 \pm 0,54)$ мг %.

Фибриноген при поступлении был выше контрольных цифр и составил в 1 и 2 группах соответственно $(3,84 \pm 0,15)$ г/л и $(3,85 \pm 0,28)$ г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили $(4,72 \pm 0,19)$ г/л, во второй соответственно $(9,43 \pm 0,92)$ г/л. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы $(3,34 \pm 0,18)$ г/л чем у второй $(5,0 \pm 0,29)$ г/л.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении его показатели соответствовали в 1 группе $(0,29 \pm 0,02)$ % и во второй

($0,32 \pm 0,02$) %. На втором этапе его показатели составили ($0,28 \pm 0,01$) % и ($0,41 \pm 0,02$) %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($0,26 \pm 0,03$) % и ($0,36 \pm 0,01$) % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Наибольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили ($138,25 \pm 0,37$) ммоль/л, а во второй ($142,29 \pm 0,71$) ммоль/л. Перед родоразрешением его цифры оставались повышенными и были равны ($138,25 \pm 0,37$) ммоль/л и ($140,42 \pm 0,31$) ммоль/л. В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил ($136,94 \pm 0,51$) ммоль/л и во второй ($140,43 \pm 0,51$) ммоль/л.

Признаком цитолиза, преимущественно клеток печени являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличался от контроля и составил в 1 группе ($52,75 \pm 1,31$) МЕ/л и во 2 ($52,43 \pm 1,57$) МЕ/л. На втором этапе соответственно ($45,13 \pm 2,27$) МЕ/л и ($53,57 \pm 2,22$) МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе ($23,31 \pm 0,78$) МЕ/л и во второй ($56,43 \pm 1,57$) МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили в 1 группе ($53,99 \pm 1,04$) МЕ/л, а во 2 ($88,67 \pm 5,12$) МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах ($36,94 \pm 1,87$) МЕ/л и ($47,79 \pm 2,56$) МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе ($29,06 \pm 0,88$) МЕ/л и во 2 группе ($46,43 \pm 1,63$) МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе ($34,40 \pm 0,8$) мкмоль/л и во второй ($34,39 \pm 0,78$) мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял ($36,40 \pm 0,9$) мкмоль/л, а во 2 группе ($40,49 \pm 2,12$) мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся ($16,6 \pm 0,5$) мкмоль/л во 2 группе ($28,29 \pm 0,88$) мкмоль/л. Следует отметить, что преобладало увеличение билирубина за счет непрямой фракции.

Свидетельством диабетической нефропатии и ПЭ был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе ($142,98 \pm 2,48$)

мкмоль/л и во 2 ($143,07 \pm 2,91$) мкмоль/л. Уровень по RIFLE – I. На втором этапе его цифры во второй группе ($110,93 \pm 3,11$) мкмоль/л были выше, чем на этом же этапе в первой группе ($103,98 \pm 2,59$) мкмоль/л. В первой группе уровень креатинина на третьем этапе снизился и составил ($90,13 \pm 2,27$) мкмоль/л. Уровень по RIFLE – R. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором (внутривенно капельно)).

Уровень мочевой кислоты в плазме при поступлении достоверно превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($326,3 \pm 8,8$) мкмоль/л, а во 2 ($320,71 \pm 7,52$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель соответствовал в первой группе ($361,9 \pm 9,0$) мкмоль/л, а во 2 ($377,14 \pm 12,47$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно ($256,1 \pm 3,6$) мкмоль/л и ($282,14 \pm 7,28$) мкмоль/л.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила ($51,13 \pm 0,70$) г/л, а во второй ($52,43 \pm 0,58$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил ($54,19 \pm 0,85$) г/л и ($51,07 \pm 0,90$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($57,94 \pm 0,41$) г/л у пациенток 1 группы и ($50,14 \pm 0,46$) г/л во второй группе.

При поступлении в отделение ИТ проводили динамический контроль компенсации углеводного обмена. При наличии отклонений приступали к его коррекции. При этом у пациентов первой группы контролировали степень полиорганных нарушений по шкале PPDS и по общепризнанным приказам, а у пациентов второй группы только по общепризнанным приказам и продолжали

ИТ. При нарастании симптомов СПОН и оценке зрелости легких плода решали вопрос о целесообразности родоразрешения беременной путем операции КС. При поступлении степень полиорганных нарушений носила компенсированный характер у 4 пациенток, то на втором этапе только у 1. Причем количество набираемых баллов критически приближалось к границе перехода декомпенсированной недостаточности к несостоятельности.

У всех пациенток первой группы при поступлении в отделение ИТ изучали микроскопию мочи по Нечипоренко и посев мочи на наличие флоры и ее чувствительность к антибиотикам. По показаниям начинали терапию антибактериальными препаратами.

3.3.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с сахарным диабетом первого типа.

При оперативном родоразрешении накануне операции женщины получали ранее подобранную адекватную дозу инсулина. В день операции беременная не принимала пищу, инсулин не назначался или по показаниям назначалась половина утренней дозы. Во время операции при гликемии менее 8 ммоль/л инсулин не вводился; при гликемии более 8 ммоль/л - коррекция гликемии производилась инсулином короткого действия. На 4-5-е сутки после операции (или ранее, как только восстанавливался энтеральный прием пищи) родильницу переводили на препараты пролонгированного действия. Компенсация сахарного диабета в родах проводилась дробными дозами инсулина под контролем гликемии (поддерживался ее уровень 6,6-8,8 ммоль/л), корректировался уровень гликемии путем инфузии 5 % раствора глюкозы с целью предотвращения гипогликемии. В день родов вводился простой инсулин в дозе, составляющей 1/4 суточной дозы, и далее под контролем гликемии - внутривенное вводился

инсулин в дозе 2-3 ЕД/ч вместе с 100-150 мл 5 % раствора глюкозы. После родов доза инсулина уменьшалась в 2-3 раза.

Всего проанализированы результаты ИТ и анестезии при КС и анальгезии родов у 14 пациенток (первая группа) и у 12 пациенток (вторая группа).

К сожалению, в нашей практике пациентки с ПЭ и СД в первой группе родоразрешены путем операции КС в 100 % случаев, что создавало немалые трудности для анестезиологов, но «избавляло» акушеров-гинекологов от различного рода «неожиданностей» во время самостоятельных родов у пациенток с ПЭ на фоне СД. Во второй группе у 5 пациенток из 12 беременность закончилась самостоятельными родами. Анестезия у пациенток с ПЭ и СД имеет особую актуальность в связи с высоким риском развития фатальных осложнений как у матери, так и у плода. Использование в этих целях тотальной внутривенной анестезии (ТВА) может спровоцировать тяжелые гипертензивные реакции во время интубации трахеи и явиться причиной геморрагического инсульта, отека легких и сердечной недостаточности. Наш опыт не подтверждает устоявшегося мнения о том, что субарахноидальная анестезия у пациенток с ПЭ и СД приведет к катастрофическому падению АД. Подготовка и проведение анестезии осуществлялось на основе стандартов ASA. Подробно методики ТВА с ИВЛ и нейроаксиальных методов анальгезии при КС изложены во 2 главе.

Несмотря на тяжесть состояния беременных, способом выбора родоразрешения был плановый подход. В задачи предоперационной подготовки входили: коррекция гипергликемии, кардио- и гемодинамических расстройств, почечной дисфункции, профилактика и лечение инфекционных осложнений, профилактика РДС плода.

Переход перед операцией на простой инсулин и подбор его дозы вызывало определенные трудности. Это касается, прежде всего, эмоционально лабильных больных, у которых стрессовое воздействие предоперационного периода, манипуляции, связанные с подготовкой к операции, обуславливают резкие колебания уровня глюкозы в крови. У ряда больных в связи с подготовкой желудочно-кишечного тракта изменяется режим и характер питания, а иногда до

операции они прекращают прием пищи. В этих случаях прибегали к парентеральному введению глюкозы – переливали 5 % раствор глюкозы из расчета 2 мл/кг в час в суточной дозе 80 г сухого вещества. Если содержание глюкозы в крови достигало 13,75 ммоль и более, то внутривенно вводили 1–2 ЕД инсулина в час. Ниже 8,25 ммоль/л уровень гликемии не снижали. Дозу инсулина накануне операции обычно уменьшали. Важнейшее условие обеспечения оптимального уровня гликемии в предоперационном периоде – регулярный контроль содержания глюкозы в крови. Если операция проводится в первую очередь, то уровень глюкозы определяли до перевода больной в операционную, если во вторую очередь, то исследование осуществляется утром и перед вводной анестезией. В день оперативного вмешательства с 6 часов утра начинали переливание 400–500 мл 5–10 % раствора глюкозы с добавлением 1 ЕД инсулина на каждые 4 г глюкозы с постоянной скоростью 2–3 мл/кг в час.

Оптимальными критериями готовности к операции считали нормальный или близкий к нормальному уровень гликемии, устранение глюкозурии и кетоацидоза.

Актуальной проблемой предоперационной подготовки больных сахарным диабетом является коррекция кардио- и гемодинамических расстройств. У больных сахарным диабетом риск возникновения инфаркта миокарда на порядок выше, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием. Частота сосудистых поражений головного мозга и нижних конечностей при сахарном диабете в 5 раз выше, а артериальная гипертензия развивается в 2 раза чаще, чем при его отсутствии.

До настоящего времени выбор рациональной гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом сопровождается серьезными трудностями. Лечение, как правило, начинали с монотерапии, поскольку в этом случае контролируются ее побочные эффекты.

Основной задачей при проведении анестезии у беременных с ПЭ и СД считали поддержание в процессе операции 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.

Современная анестезия затушевывает или извращает клинические симптомы гипогликемии. Не проявляются ее такие важные клинические признаки со стороны ЦНС, как возбуждение, судороги, кома и др. Катехоламиновая реакция, возникающая в ответ на гипогликемию и характеризующаяся тахикардией и умеренной гипертензией, в условиях общей анестезии может сопровождаться сердечно-сосудистой депрессией в виде гипотензии и брадикардии. Гипогликемию во время операции трудно дифференцировать от проявлений неадекватности общей анестезии (соответствующие реакции в обоих случаях могут быть сходными). Эти препараты ослабляют механизмы, мобилизирующие контринсулярные гормоны при возникновении гипогликемии, поэтому действие инсулина в условиях анестезии оказывается более длительным, чем в бодрствующем состоянии, и его небольшая передозировка провоцирует гипогликемию.

В ходе операции продолжали введение глюкозы с инсулином: в зависимости от тяжести диабета, травматичности и длительности оперативного вмешательства. Инсулин добавляли из расчета 1 ЕД на 4 г вводимой глюкозы при уровне гликемии от 8,3 до 11 ммоль/л и 1 ЕД на 2 г глюкозы при уровне гликемии выше 11 ммоль/л. На этапах хирургического лечения контролировали уровень глюкозы в крови и корригировали его дробным внутривенным введением простого инсулина. При повышении уровня глюкозы до 10–13,8 ммоль/л дополнительно вводили 4–10 ЕД простого инсулина. Учитывая, что действие инсулина в условиях анестезии оказывается более длительным, чем при бодрствующем состоянии больных, и его небольшая передозировка может провоцировать гипогликемию, содержание глюкозы в крови во время операции у больных диабетом поддерживали на несколько повышенном уровне – до 10 ммоль/л.

Говоря о влиянии общей анестезии на инсулинообразовательную функцию поджелудочной железы, следует отметить, что существует большая зависимость уровня глюкозы крови от тяжести диабета и продолжительности операции, чем от характера анестезии.

В связи с этим в настоящее время у больных сахарным диабетом предпочтение отдается различным вариантам тотальной внутривенной анестезии и регионарным методам.

Важнейшим требованием к анестезии у больных сахарным диабетом является достижение ее адекватности, поскольку афферентная ноцицептивная импульсация из зоны оперативного вмешательства обуславливает нарушение эндокринного гомеостаза, колебания уровня инсулина в крови. Если учесть, что патофизиологической основой сахарного диабета является некомпенсированный вследствие недостатка инсулина неоглюкогенез в сочетании с ингибированием периферической утилизации глюкозы, а повышение уровня катехоламинов и надпочечниковых стероидов в результате формирования постагрессивной реакции при оперативных вмешательствах изменяет углеводный обмен в том же направлении, становится понятной опасность серьезных расстройств этого вида обмена, и в первую очередь тяжелой гипергликемии. Поэтому поддержание оптимального уровня глюкозы в крови в процессе операции возможно только путем адекватной защиты от стрессорного воздействия операционной травмы, правильного выбора методики анестезии.

При кесаревом сечении применяли эпидуральную и спинальную анестезию, не забывая о большой предрасположенности больных сахарным диабетом к инфекционным осложнениям, поэтому пункцию и катетеризацию соответствующих пространств проводили в условиях исключительной стерильности.

Больные сахарным диабетом плохо переносят гипотензию, поэтому во время операции стремились к достижению стабильной гемодинамики. Это осуществляли путем возмещения операционной кровопотери и коррекции нарушений водно-электролитного обмена. Применение вазоактивных веществ

(вазопрессоров и симпатомиметиков) у больных диабетом опасно из-за наличия сопутствующей микроангиопатии. Сосудосуживающий эффект этих препаратов усугубляет микроциркуляторные нарушения и ухудшает кровоснабжение внутренних органов, а также нервов, что усиливает невропатию.

Инфузионная терапия во время операции, кроме переливания глюкозированных растворов, включала возмещение операционной кровопотери, коррекцию водно-электролитных нарушений. Следует помнить, что коллоидные плазмозаменители применяемые для возмещения операционной кровопотери, расщепляются до глюкозы. Их переливание в больших объемах может спровоцировать у больных сахарным диабетом тяжелую гипергликемию. Нежелательно применение раствора Гартмана или растворов типа Рингера лактат, поскольку в печени из содержащегося в них лактата происходит синтез глюкозы, что может привести к гипергликемии. Предпочтение целесообразно отдавать производным желатина.

Хирургическая агрессия, операционная кровопотеря, общая анестезия, послеоперационный болевой синдром являются в определенной степени диабетогенными факторами, активизирующими глюконеогенез в печени, стимулирующими кетогенез, липолиз и белковый катаболизм. Это делает невозможным точное прогнозирование течения сахарного диабета в послеоперационном периоде. Во-вторых, сама преэклампсия, различные неэндокринные и эндокринные заболевания, и сахарный диабет могут оказывать взаимное влияние на их клиническое течение, при этом оно нередко является взаимоотягощающим.

Следует помнить, что существует еще одна группа больных, у которых заболевание, по поводу которого предпринято оперативное вмешательство, может усугубить течение сахарного диабета. Это больные, страдающие одновременно сахарным диабетом и заболеваниями других желез внутренней секреции.

В раннем послеоперационном периоде все родильницы с ПЭ и СД находились в отделении ИТ. Определение уровня гликемии повторяли каждые 3-4 часа. Мониторинг ЦНС, систем кровообращения и дыхания необходим в связи с

возможностью их длительной послеоперационной депрессии у этих больных, а также с целью своевременного распознавания опасных гипо- и гипергликемических состояний, развивающихся при сохраняющемся остаточном действии анестетиков, анальгетиков и мышечных релаксантов.

У всех родильниц компенсацию нарушений углеводного обмена в послеоперационном периоде осуществляли с помощью малых доз простого инсулина. Этот метод обеспечивал надежную профилактику кетоацидоза, гиперосмолярности, способствовал снижению уровня контринсулярных факторов и стойкой компенсации эндокринно-метаболических нарушений. Однократная доза инсулина не превышала 10 ЕД. Частота же введения зависела от выраженности гипергликемии. В раннем послеоперационном периоде отдавали предпочтение внутривенному введению инсулина.

После восстановления естественного энтерального питания, коррекции функциональных нарушений сердечнососудистой 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.

При отсутствии указанных условий инфузионную терапию продолжали до стабилизации состояния больной и прекращали, когда убеждались в адекватной эффективности подкожного введения инсулина. При неблагоприятном течении послеоперационного периода, развитии осложнений и нарушений функции жизненно важных органов и систем инсулинотерапию проводили в режиме первых послеоперационных суток, изменяя ее в зависимости от конкретной ситуации.

Считаем, что определенное значение в поддержании допустимого уровня гликемии играет послеоперационное обезболивание. Болевой синдром играет важную роль в развитии эндокринно-метаболических расстройств (в частности, в повышении уровня глюкозы), нарушений макро- и микроциркуляции, вентиляции, газообмена. С целью послеоперационного обезболивания использовали анальгетики периферического действия (кетопрофен, кеторолак),

династат, в случае необходимости – мощные (морфин, промедол) наркотические анальгетики, а также методы регионарной анальгезии.

Важными компонентами интенсивной послеоперационной терапии для больных сахарным диабетом 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 использованием различных методов эфферентной терапии (плазмаферез, АУФОК, введение рентген-облученной аутокрови) по показаниям.

Белковое голодание при сахарном диабете способствует повышению выраженности гипергликемии. Ликвидация же белковой недостаточности достигается лишь при адекватном энергетическом обеспечении организма. В то же время у больных сахарным диабетом это трудновыполнимо, так как инфузии концентрированных растворов глюкозы чреваты развитием опасной гипергликемии и гиперосмолярного синдрома, а жировых эмульсий – усилением выраженности диабетического кетоацидоза. Для решения этой проблемы больным назначались специальные энтеральные смеси.

3.4. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями с позиций процесса формирования полиорганных нарушений

Полиорганные нарушения – это главная причина развития критического состояния у пациенток с преэклампсией и экстрагенитальной патологией. Несмотря на значительные успехи реаниматологии, в том числе ее частного варианта – акушерской интенсивной терапии, проблема сохранения материнских жизней при развитии преэклампсии сохраняет свою актуальность на протяжении не одного десятилетия. Наличие полиорганных нарушений различной степени тяжести – одна из характерных особенностей течения критического состояния у пациенток с преэклампсией. На сегодняшний день невозможно предсказать вероятность развития этого осложнения беременности, но и нельзя отрицать, что

во всех случаях наличие беременности позволит остановить прогрессирование полиорганных нарушений от компенсированной недостаточности до несостоятельности. В частности, выявление и своевременная коррекция заболеваний щитовидной железы, в большинстве носящих субклинический характер, позволяло в некоторых случаях безопасно пролонгировать беременность и профилактировать прогрессирование полиорганных нарушений. При проведении анализа у всех пациенток 1 группы были выявлены значимые различия суммы баллов при оценке СПОН перед родоразрешением по сравнению с соответствующими данными при поступлении (Таблица 3.1.). Эта оценка соответствовала степени декомпенсированной недостаточности и требовала решения вопроса о сроке родоразрешения в каждом конкретном случае.

**Таблица 3.1. Сравнение средних значений суммы баллов
СПОН при поступлении и перед родоразрешением у пациенток 1 группы с
преэклампсией и эндокринопатиями**

Группа	Сумма СПОН_1	Сумма СПОН_2	Значимость различия, р
1 ГТ n=40	18,8±4,0 Me=19,0 (12,0 – 28,0)	23,0±4,0 Me=23,0 (14,0 – 31,0)	Z=4,10 p<0,001
1 ОЖ n=23	21,4±6,1 Me=21,0 (11,0 – 35,0)	30,4±5,0 Me=32,0 (21,0 – 37,0)	Z=3,62 p<0,001
1 СД n=16	22,4±4,3 Me=23,5 (14,0 – 29,0)	26,7±4,2 Me=25,5 (19,0 – 35,0)	Z=2,27 p=0,023

Такой подход позволил безопасно пролонгировать беременность у пациенток с ГТ в первой группе до 14 суток, а во второй группе не более трех

суток. Благодаря этому мы имели время для проведения профилактики СДР у плода, и увеличить срок беременности до минимально благоприятного срока (34 недели). У беременных с ожирением пролонгация была достоверной, но не такой продолжительной. Интенсивная терапия и определение показаний к родоразрешению у беременных с СД представляли особые сложности. Во второй группе имела место смерть женщины в послеродовом периоде, причиной которой были полиорганные нарушения. У беременных с СД в первой группе не удалось безопасно продлить беременность, однако летальных случаев не было.

Во второй группе подходы к определению показаний к родоразрешению носили субъективный характер и основывались на оценке имеющихся признаков преэклампсии.

Таблица 3.2. Сравнение средних значений (сутки) пролонгации беременности между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Пролонгация	Группа	Пролонгация	Значимость различия, p
1 ГТ n=40	14,0±9,0 Me=11,0 (2,0 – 36,0)	2 ГТ n=16	2,7±0,9 Me=3,0 (1,0 – 4,0)	Z=5,42 p<0,001
1 ОЖ n=23	3,1±2,2 Me=3,0 (1,0 – 11,0)	2 ОЖ n=21	4,3±1,2 Me=4,0 (2,0 – 6,0)	Z=3,47 p<0,001
1 СД n=16	2,8±1,3 Me=2,5 (1,0 – 6,0)	2 СД n=14	5,2±1,3 Me=5,0 (4,0 – 8,0)	Z=3,87 p<0,001

Мы оценили роль своевременной диагностики степени СПОН и патогенетический подход к проведению ИТ, и анестезии на основании продолжительности полиорганных нарушений после родоразрешения.

Таблица 3.3. Сравнение средних значений (сутки) регресса СПОН между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Регресс СПОН	Группа	Регресс СПОН	Значимость различия, p
1 ГТ n=40	3,5±1,6 Me=3,0 (1,0 – 8,0)	2 ГТ n=16	9,1±2,6 Me=9,0 (5,0 – 14,0)	Z=5,50 p<0,001
1 ОЖ n=23	4,5±0,8 Me=4,0 (3,0 – 6,0)	2 ОЖ n=21	5,8±2,0 Me=5,0 (3,0 – 11,0)	Z=2,40 p=0,017
1 СД n=16	5,5±0,9 Me=5,5 (4,0 – 7,0)	2 СД n=14	9,9±2,2 Me=9,5 (7,0 – 14,0)	Z=4,57 p<0,001

Разработка и внедрение в клиническую практику шкалы оценки полиорганных нарушений (PPDS) у пациенток с преэклампсией и эндокринной патологией с последующим своевременным родоразрешением, а также проведение интенсивной терапии и анестезии с учетом особенностей экстрагенитальной патологии позволило статистично значимо снизить шансы и риски летального результата в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3.4. Расчет риска смерти женщины в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск	Значимость	CAP, ОР	Шанс, %	ОШ

	в 1-й группе	во 2-й группе	различия	%		в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	–	–	–	–	–	–	–	–
ОЖ (n = 23/21)	–	–	–	–	–	–	–	–
СД (n = 16/14)	0	1/7,1±6,9 (0,0–20,6)	–	–	–	–	–	–

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ГТ были статистично 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 23,1, а в первой группе 5,3. Отношение шансов – 4,4.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ОЖ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 3/14±7,6 (95 % ДИ: 0,0 – 29,3), в первой группе 3/13,0±7,0 (95 % ДИ: 0,0 – 26,8), $p < 0,042$. 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.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и СД были статистично 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±11,0 (95 % ДИ: 0,0 – 42,9), в первой группе 1/6,3±6,1 (95 % ДИ: 0,0 – 18,1), $p < 0,032$. 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.

Таблица 3.5. Расчет риска смерти плода в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	2/5,0±3,4 (0,0 – 11,8)	3/18,8±9,8 (0,0 – 37,9)	$\varphi = 1,50$ $p = 0,037$	-13,8	3,8	5,3	23,1	4,4
ОЖ (n = 23/21)	3/13,0±7,0 (0,0 – 26,8)	3/14,3±7,6 (0,0 – 29,3)	$\varphi = 0,12$ $p < 0,042$	-1,2	1,1	15,0	16,7	1,1
СД (n = 16/14)	1/6,3±6,1 (0,0 – 18,1)	3/21,4±11,0 (0,0 – 42,9)	$\varphi = 1,25$ $p < 0,032$	-15,2	3,4	6,7	27,3	4,1

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и ГТ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 6/37,5±12,1 (95 % ДИ: 13,8 – 61,2), в первой группе 10/25,0±6,8 (95 % ДИ: 11,6 – 38,4), $p < 0,041$. Отношение рисков составило 1,5. Шанс развития этого события во второй группе был равен 60,0, а в первой группе 33,3. Отношение шансов – 1,8.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и ОЖ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 7/33,3±10,3 (95 % ДИ: 13,2 – 53,5), в первой группе 7/30,4±9,6 (95 % ДИ: 11,6 – 49,2), $p < 0,036$. Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 50,0, а в первой группе 43,8. Отношение шансов – 1,1.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных с ПЭ и СД были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 5/35,7±12,8 (95 % ДИ: 10,6 – 60,8), в первой группе 5/31,3±11,6 (95 % ДИ: 8,5 – 54,0), $p < 0,05$. Отношение

рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 55,6, а в первой группе 45,5. Отношение шансов – 1,2.

Таблица 3.6. Расчет риска смерти новорожденного в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	10/25,0±6,8 (11,6 – 38,4)	6/37,5±12,1 (13,8 – 61,2)	$\varphi = 0,92$ $p < 0,041$	-12,5	1,5	33,3	60,0	1,8
ОЖ (n = 23/21)	7/30,4±9,6 (11,6 – 49,2)	7/33,3±10,3 (13,2 – 53,5)	$\varphi = 0,21$ $p < 0,036$	-2,9	1,1	43,8	50,0	1,1
СД (n = 16/14)	5/31,3±11,6 (8,5 – 54,0)	5/35,7±12,8 (10,6 – 60,8)	$\varphi = 0,26$ $p < 0,05$	-4,5	1,1	45,5	55,6	1,2

Риски и шансы удаления матки у беременных с ПЭ и ГТ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет расширен объем операции во второй группе составил 3/18,8±9,8 (95 % ДИ: 0,0 – 37,9), в первой группе 6/15,0±5,6 (95 % ДИ: 3,9 – 26,1), $p < 0,043$. Отношение рисков составило 1,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 23,1, а в первой группе 17,6. Отношение шансов – 1,3.

Риски и шансы удаления матки у беременных с ПЭ и ОЖ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 6/28,6±9,9 (95 % ДИ: 9,2 – 47,9), в первой группе 1/4,3±9,6 (95 % ДИ: 11,6 – 49,2), $p = 0,009$. Отношение рисков составило 6,6. Шанс развития этого события во второй группе был равен 40,0, а в первой группе 4,5. Отношение шансов – 8,8.

Риски и шансы удаления матки у беременных с ПЭ и СД были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил $2/14,3 \pm 9,4$ (95 % ДИ: 0,0 – 32,6), в первой группе $1/6,3 \pm 6,1$ (95 % ДИ: 0,0 – 18,1), $p < 0,038$. Отношение рисков составило 2,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 6,7. Отношение шансов – 2,5.

Таблица 3.7. Расчет риска удаления матки в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	$6/15,0 \pm 5,6$ (3,9 – 26,1)	$3/18,8 \pm 9,8$ (0,0 – 37,9)	$\phi = 0,34$ $p < 0,043$	-3,8	1,3	17,6	23,1	1,3
ОЖ (n = 23/21)	$1/4,3 \pm 4,3$ (0,0 – 12,7)	$6/28,6 \pm 9,9$ (9,2 – 47,9)	$\phi = 2,34$ $p = 0,009$	-24,2	6,6	4,5	40,0	8,8
СД (n = 16/14)	$1/6,3 \pm 6,1$ (0,0 – 18,1)	$2/14,3 \pm 9,4$ (0,0 – 32,6)	$\phi = 0,74$ $p < 0,038$	-8,0	2,3	6,7	16,7	2,5

Риски и шансы релапаротомии у беременных с ПЭ и ГТ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $3/18,8 \pm 9,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 37,9), в первой группе $6/15,0 \pm 5,6$ (95 % ДИ: 3,9 – 26,1), $p < 0,042$. Отношение рисков составило 1,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 23,1, а в первой группе 17,6. Отношение шансов – 1,3.

Риски и шансы релапаротомии у беременных с ПЭ и ОЖ были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй

группе составил $3/14,3 \pm 7,6$ (95 % ДИ: 0,0 – 29,3), в первой группе $1/4,3 \pm 4,3$ (95 % ДИ: 0,0 – 12,3), $p < 0,047$. Отношение рисков составило 3,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 4,5. Отношение шансов – 4,5.

Риски и шансы релапаротомии у беременных с ПЭ и СД были статистически выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $2/14,3 \pm 9,4$ (95 % ДИ: 0,0 – 32,6), в первой группе $1/6,3 \pm 6,1$ (95 % ДИ: 0,0 – 18,1), $p = 0,038$. Отношение рисков составило 2,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 6,7. Отношение шансов – 2,5.

Таблица 3.8. Расчет риска релапаротомии в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и эндокринопатиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ГТ (n = 40/16)	$6/15,0 \pm 5,6$ (3,9 – 26,1)	$3/18,8 \pm 9,8$ (0,0 – 37,9)	$\varphi = 0,34$ $p < 0,042$	-3,8	1,3	17,6	23,1	1,3
ОЖ (n = 23/21)	$1/4,3 \pm 4,3$ (0,0 – 12,7)	$3/14,3 \pm 7,6$ (0,0 – 29,3)	$\varphi = 1,18$ $p < 0,047$	-9,9	3,3	4,5	16,7	3,7
СД (n = 16/14)	$1/6,3 \pm 6,1$ (0,0 – 18,1)	$2/14,3 \pm 9,4$ (0,0 – 32,6)	$\varphi = 0,74$ $p < 0,038$	-8,0	2,3	6,7	16,7	2,5

ГЛАВА 4

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ГИПЕРТЕНЗИЯХ

4.1. Преэклампсия и вегетососудистая дистония

Важными условиями для выбора тактики ИТ у беременных с ПЭ считали правильную и своевременную диагностику причины гипертензии, дифференцированный подход к ведению пациенток с различными формами гипертензивных расстройств при беременности, своевременное родоразрешение с позиций степени тяжести заболевания и риска развития осложнений у матери и плода.

4.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с вегетососудистой дистонией

На сегодняшний день функциональные расстройства сердечнососудистой системы, вызванные дисфункцией вегетативной нервной системы по-прежнему диагностируются как ВСД или НЦД, несмотря на отсутствие таких диагнозов в МКБ-10.

Согласно приказу МОЗ Украины № 487 от 17.08.2007 г. «Надання медичної допомоги хворим на вегетосудинну дістонію» постановка діагноза ВСД правомочна і кодифікується по МКБ 10 кодом G90. ВСД визначається як «поліетиологічне захворювання з клінічними проявленнями, обумовленими несбалансованістю функцій симпатического і парасимпатического відділів вегетативної нервної системи, які проявляються різноманітною перманентною і пароксизмальною симптоматикою, особливо при фізическій і емоціональній навантаженні, нестійкістю пульса,

артериального давления, повышением температуры тела, цефалгиями, кардиалгиями, эмоциональной лабильностью, ортостатическими реакциями, паническими расстройствами». Несмотря на все противоречия, диагнозы НЦД и ВСД по-прежнему широко используются разными специалистами. Часто ВСД определяют в составе другого заболевания, симптомы которого проявляются у больного и которое обозначено в МКБ-10. Например, при ВСД по гипертоническому типу могут поставить диагноз «Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь)». Соответственно код по МКБ-10 будет I10 (первичная гипертензия) или I15 (вторичная гипертензия). Нередко ВСД определяют, как симптокомплекс, характерный для соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. В этом случае код по МКБ-10 будет F45.3. Здесь диагноз должен ставить психиатр или психоневролог.

Также часто ВСД определяют, как "Другие симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию" (код R45.8). В этом случае консультация психиатра не обязательна [37].

В зависимости от подхода к диагностике тяжести состояния беременной и определению показаний к родоразрешению пациентки были разделены на две группы. Во второй группе ($n = 33$) оценку тяжести состояния пациенток и показания к родоразрешению проводили по рекомендациям приказов МОЗ Украины №582 от 15.12.2003 г., №676 от 31.12.2004 г. В первой группе ($n = 55$) состояние беременной дополнительно оценивали с позиций степени тяжести СПОН по предложенной шкале PPDS и затем принимали решение о родоразрешении или пролонгации беременности. Оценивали 38 признаков с наиболее весомыми коэффициентами, которые были сформированы по органам и системам в шкалу PPDS и представлены в виде таблиц (таблица 2.2 и 2.3). (Глава 2). Пациентки 1 и 2 групп не отличались по возрасту (от 19 до 22 лет).

Оценивая общее состояние пациенток первой и второй групп по критериям приказа №676 МОЗ Украины выявили, что у 22 из них имела место головная боль, которую 9 характеризовали как сильную и стойкую и 13 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался

анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 8 больных. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 3 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 19 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 48 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 32 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 17 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 16 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 11. Уровень ЦВД при поступлении не было измерено ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 6 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 8 больных, а повышение ЧСС у 68. Диастолическое давление было повышено у 52 больных. На боль в эпигастральной области и в правом подреберье жаловались 14 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 44, 2 степени у 25 и 3 степени у 19 беременных.

Клинические признаки преэклампсии у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью предлагаемой шкалы PPDS. У 21 больной ЧДД была нормальной, у 9 имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 25 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 4, а влажные хрипы выслушивались у 8 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 12 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 6.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у 48 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 43 женщин имело место

повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 52, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 24 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 19 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 14. ОПСС менее 1200 дин x сек/см⁵ у 46, а у 42 более 1500 дин x сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 37 женщин, а спутанный разговор у 3 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 32 женщин, ретинопатия у 12. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 21 больной было от 30 до 60 мл, а у 4 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 29 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 16 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 2 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 6 больных.

Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 15, 2 степени у 22 и 3 степени у 18 беременных.

У 28 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 27 возникли 7-16 дней назад.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и ВСД при поступлении.

При изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и ВСД характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(97,04 \pm 1,51) \times 10^{12}$ л, во 2 группе этот показатель был

равен $(98,90 \pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(93,87 \pm 0,24) \times 10^{12}/\text{л}$, чем в первой $(97,75 \pm 0,35) \times 10^{12}/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(103,92 \pm 0,37) \times 10^{12}/\text{л}$, был достоверно выше, чем во второй $(90,19 \pm 0,61) \times 10^{12}/\text{л}$.

На первом этапе исследования уровень лейкоцитов в первой и во второй группе не отличался от контроля и между собой. После родоразрешения уровень лейкоцитов был достоверно выше во второй группе $(10,78 \pm 0,83) \times 10^9/\text{л}$, чем в первой $(10,78 \pm 0,83) \times 10^9/\text{л}$. Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 3 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных лейкоцитов составило соответственно $(1,70 \pm 0,18) \%$ и $(5,36 \pm 0,31) \%$ и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – $(3,95 \pm 0,20) \%$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 12 больных составил 2,1-7,0; у 43 пациенток 1,0-2,0.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(28,11 \pm 0,53) \text{ мм/ч}$ и $(28,27 \pm 0,83) \text{ мм/ч}$ (контроль – $23,26 \pm 0,62) \text{ мм/ч}$. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(27,33 \pm 0,65) \text{ мм/ч}$ и второй $(30,45 \pm 0,59) \text{ мм/ч}$ группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных характерно было снижение лимфоцитов. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(36,21 \pm 0,19) \%$ были выше, чем во второй $19,18 \pm 0,52) \%$. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1

группы количество лимфоцитов достигло ($38,45 \pm 0,74$) %, а во второй группе ($18,12 \pm 0,24$) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа. Самый низкий уровень содержания лимфоцитов (19,2 %) в периферической крови перед родоразрешением отмечен в том случае, когда период восстановления органных функций был наиболее длительным.

Для больных с ПЭ и ВСД были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля ($231,00 \pm 4,35$) $\times 10^9/\text{л}$ и составил ($174,5 \pm 3,50$) $\times 10^9/\text{л}$ и ($170,48 \pm 1,56$) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе ($207,3 \pm 2,2$) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй ($192,36 \pm 3,52$) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе ($218,8 \pm 1,8$) $\times 10^9/\text{л}$, чем во второй ($183,88 \pm 5,27$) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($37,36 \pm 5,33$) сек и 2 ($38,30 \pm 0,64$) сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($36,26 \pm 0,46$) сек и во второй ($34,94 \pm 0,24$) сек.

ПВ в 1 ($16,53 \pm 0,29$) сек и 2 ($16,72 \pm 0,44$) сек группах при поступлении, отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе ($16,11 \pm 0,59$) сек и во второй ($17,67 \pm 0,43$) сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе ($14,47 \pm 0,59$) сек и во второй ($17,18 \pm 0,56$) сек.

Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($6,60 \pm 0,41$) мг % (1 группа) и ($7,09 \pm 0,58$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($5,09 \pm 0,15$) мг %, а во второй ($7,27 \pm 0,26$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($3,77 \pm 0,11$) мг %, а во второй ($5,94 \pm 0,48$) мг %.

Изменений уровня фибриногена при поступлении и на этапах исследования не наблюдали.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он составлял в 1 группе $(0,48 \pm 0,03)$ % и во второй $(0,44 \pm 0,02)$ %. На втором этапе его показатели составили $(0,27 \pm 0,03)$ % и $(0,48 \pm 0,01)$ %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были $(0,2 \pm 0,01)$ % и $(0,5 \pm 0,01)$ % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Небольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили $(139,89 \pm 0,23)$ ммоль/л, а во второй $(138,80 \pm 0,10)$ ммоль/л. Перед родоразрешением эти показатели соответствовали $(140,70 \pm 0,19)$ ммоль/л (1 группа) и $(139,13 \pm 0,41)$ ммоль/л (2 группа). В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил $(138,13 \pm 0,17)$ ммоль/л и во второй $(138,87 \pm 0,10)$ ммоль/л.

Характерно было снижение уровня магния плазмы. В первой группе при поступлении он составил $(0,69 \pm 0,02)$ ммоль/л, а во второй $(0,68 \pm 0,01)$ ммоль/л. На этапах лечения имела место тенденция к восстановлению этого электролита в плазме, что отражают следующие цифры после родоразрешения: в первой группе $(1,02 \pm 0,02)$ ммоль/л и во 2 $(0,98 \pm 0,01)$ ммоль/л.

Амилаза была не была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группа соответственно $(24,11 \pm 0,90)$ МЕ/л и $(23,03 \pm 1,15)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(23,42 \pm 4,52)$ МЕ/л, а во второй повысился до $(43,21 \pm 4,68)$ МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель составил в 1 группе до $(25,89 \pm 4,01)$ МЕ/л, а во второй до $(37,39 \pm 5,03)$ МЕ/л.

Уровень общего билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(18,5 \pm 0,1)$ мкмоль/л и во второй $(19,14 \pm 0,73)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(21,9 \pm 0,5)$ мкмоль/л, а во 2 группе $(23,02 \pm 0,49)$ мкмоль/л. После родоразрешения и

проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся ($18,5 \pm 6,80$) мкмоль/л во 2 группе ($21,92 \pm 0,46$) мкмоль/л. Следует отметить, что увеличение билирубина наблюдали за счет непрямой фракции.

Уровень креатинина на всех этапах лечения не отличался от контроля.

Уровень мочевой кислоты в плазме превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($348,4 \pm 8,2$) мкмоль/л, а во 2 ($340,12 \pm 7,90$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе ($321,4 \pm 4,0$) мкмоль/л, что достоверно ниже чем на первом этапе, а во 2 ($367,36 \pm 3,90$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$). Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно ($217,48 \pm 7,23$) мкмоль/л и ($352,9 \pm 9,3$) мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($1,07 \pm 0,09$) г/л и 2 ($1,14 \pm 0,08$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($2,08 \pm 0,08$) г/л и во второй ($3,63 \pm 0,09$) г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,27 \pm 0,02$) г/л и во второй ($0,74 \pm 0,02$) г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила ($56,26 \pm 0,58$) г/л, а во второй ($51,62 \pm 0,18$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно ($55,19 \pm 0,43$) г/л и ($50,21 \pm 0,21$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($54,99 \pm 0,08$) г/л у пациенток 1 группы и ($51,71 \pm 0,2$) г/л во второй группе.

4.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии

Несмотря на то, что беременные с ПЭ и ВСД имели до беременности различные типы ВСД (по гипертензивному, по гипотензивному и смешанному типу) при поступлении в отделение интенсивной терапии у всех имела место гипертензия различной степени выраженности.

В качестве базисного гипотензивного препарата нами использован допегит в дозировке 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция, спазмолитики, седативные препараты. Из антагонистов кальция предпочтение отдавали препаратам дигидроперидинового ряда и в частности его пролонгированным формам. Терапия диуретиками при тяжелой хронической гипертензии проводилась при наличии в анамнезе почечной патологии, отеке легких, отеке головного мозга. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ2 не применяли в связи с небезопасностью для плода. Антигипертензивные препараты для коррекции гипертензии – нифедипин по 10 мг назначали *per os*, при необходимости прием повторяли через 30 мин, сублингвальный прием считали опасным в связи с возможным развитием тяжелой гипотонии.

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

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. Испытывали трудности с интерпретацией клинических симптомов и неполнотой лабораторных признаков, которые бы отражали степень нарушения органных функций, однако допускали, что оцениваемые показатели идентичны в обеих группах и позволяют проводить дальнейшие исследования. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ тяжелой степени у 4-х, средней степени у 46-и, легкой степени у 5-и. Перед родоразрешением соответственно: тяжелой степени не было, средняя у 31-го и легкая у 24-х пациенток. Во второй группе при поступлении ПЭ тяжелой степени у 3-х, средней у 26-и, а легкой у 4-и пациенток. На втором этапе соответственно: 1, 25 и 7. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности

полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 3, декомпенсированная – 50 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная – 23, декомпенсированная – 32 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

В первой группе у 16 пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 39 было выполнено кесарево сечение. Роды у 12 пациенток обезболивались путем фракционного введения в эпидуральное пространство раствора местного анестетика (бупивакаин, ропивакаин), а 4-м роженицам обезболивание проводили путем парентерального введения препаратов. Многокомпонентная анестезия с ИВЛ при операции кесарева сечения была проведена у 25 и субарахноидальная у 14 беременных. Во второй группе у 6 пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 39 было выполнено кесарево сечение. Роды у всех пациенток обезболивались путем парентерального введения медикаментов. Анестезия при кесаревом сечении во всех случаях была многокомпонентной с ИВЛ.

При проведении общей анестезии у всех пациенток проводилась продленная ИВЛ. Показаниями к прекращению ИВЛ были: восстановление сознания, самостоятельного дыхания, адекватного мочеотделения, отсутствие кровотечения.

В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

В первой группе сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии

инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий.

Проведение нейроаксиальных методов аналгезии и анестезии у беременных с ПЭ и ВСД было новым и требовало аргументации. Трудно отрицать, что выбор метода анестезии (аналгезии) и его влияние на состояние периферического кровотока имеет важное значение, как для женщины, так и для ребенка. Одним из простых и неинвазивных способов оценить периферических кровотоков во время кесарева сечения при преэклампсии считали фотоплетизмографию.

Цель исследования заключалась в изучении состояния периферического кровотока во время операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией и ВСД при использовании различных методов анестезии.

В исследование были включены 15 беременных женщин с разными сроками беременности, осложненной преэклампсией средней степени тяжести и при наличии ВСД. Из исследования были исключены женщины с эссенциальной гипертензией и диабетом. Родоразрешение проводилось путем кесарева сечения с использованием методов общей анестезии (тотальная внутривенная анестезия) или регионарной (субарахноидальная анестезия).

Использованный метод фотоплетизмографии позволял оценить факт прохождения инфракрасного излучения через ткани пальца и обеспечивал быструю регистрацию цифровой пульсовой волны. С помощью цифровой пульсовой волны рассчитывали индекс отражения пульсовой волны (RI), и индекс ригидности крупных артерий (SI). Регистрация фотоплетизмограмм проводилась при помощи аппарата UTAS UM-200 в условиях операционной во время кесарева сечения. Полученные данные были разделены на две группы: унифицированные по возрасту, сроку беременности, степени тяжести преэклампсии и отличные выбором метода анестезии. Для контроля показателей проводилось наблюдение за здоровыми беременными женщинами с нормальным давлением. При анализе фотоплетизмограмм оценивались показатели индекса жесткости (рисунок 4.1) и индекса отражения (рисунок 4.2).

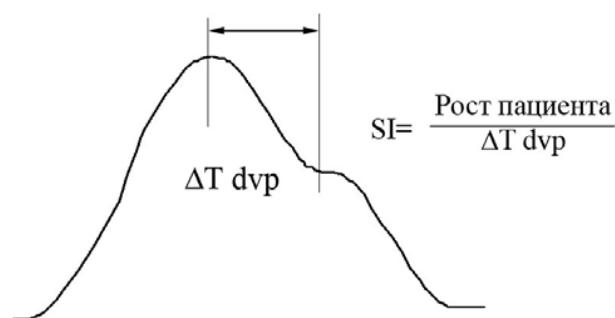


Рисунок 4.1. Расчет индекса жесткости SI по фотоплетизмограмме

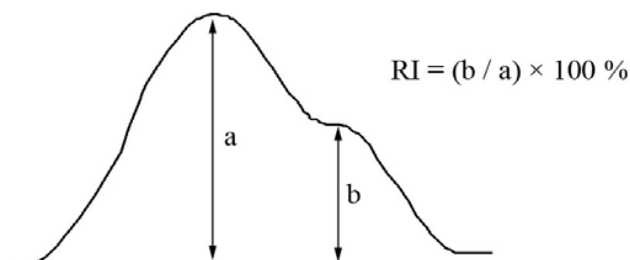


Рисунок 4.2. Расчет индекса отражения RI по фотоплетизмограмме

В таблице 4.1 приведены данные полученные при обследовании здоровых беременных женщин (n = 20) и беременных женщин с преэклампсией (n = 15).

Таблица 4.1. Характеристика пациенток и показателей фотоплетизмограмм

	Возраст	Беременность	ЧСС (уд./ мин)	АД (мм рт.ст.)	RI (%)	SI (м/с)
Здоровые (n = 20)	29±6,5	34±3,7	90±2,1	121±4,5 / 69±2,2	28,2±2,3	6,2±0,2
Преэклампсия (n = 15)	30,8±8,8	31±4,3	101,5±3,8	147,2±3,7 /101±3,3	40,2±2,2	7,5±0,2

Примечание: P≤0,05

В таблице 4.2 представлены данные полученные при анализе фотоплетизмограмм при проведении кесарева сечения с различными методами анестезии (общая анестезия n = 11; регионарная анестезия n = 4).

Таблица 4.2. Характеристики фотоплетизмограмм при кесаревом сечении с различными методами анестезии

	Общая анестезия (n = 11)		Регионарная анестезия (n = 4)	
	RI (%)	SI (м/с)	RI (%)	SI (м/с)
начало операции	40,7±6,8 [*]	7,64±0,6 ^{**}	46,4±2,2 [*]	7,27±0,4 ^{**}
извлечение плода	30,8±2,5 [*]	7,9±0,21 ^{**}	34,7±1,8 [*]	6,44±0,36 ^{**}
конец операции	41,2±2,0 [*]	8,54±0,39 ^{**}	31,3±1,1 [*]	6,44±0,36 ^{**}
перевод в отделение	54,4±2,7 [*]	8,94±0,2 ^{**}	35±1,0 [*]	6,64±0,22 ^{**}

Примечание: P≤0,04^{*}, P≤0,004^{**}.

Результаты анализа показали, что индекс отражения и индекс жесткости выше у женщин с преэклампсией в сравнении со здоровыми беременными. Увеличение RI, вероятно, связано с увеличением тонуса мелких артерий, где формируется большинство отраженных волн давления. Увеличение индекса ригидности связано с повышением ригидности аорты и крупных артерий. Оба эффекта отражают гемодинамические нарушения при преэклампсии. Изменения индекса жесткости в ходе операции достоверно ниже в группе с регионарной анестезией (P≤0,004). Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения показателей фотоплетизмограмм у женщин с преэклампсией связаны с гемодинамическими изменениями характерными для этого заболевания. Проведение регионарной анестезии при кесаревом сечении является вариантом выбора у пациенток с ПЭ и ВСД.

4.2. Преэклампсия и гипертоническая болезнь

Диагноз сочетанной ПЭ, т.е ПЭ возникшей на фоне хронической гипертензии (гипертонической болезни) выставлялся в том случае, когда беременная имела повышенное АД до беременности или зарегистрировано его повышение до 20 недель беременности. При установлении диагноза ГБ и степени ее тяжести ориентировались на обновленные и адаптированные клинические рекомендации «Артеріальна гіпертензія», утвержденных приказом МОЗ Украины №384 от 24.05.2012 г.

4.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с гипертонической болезнью

Факторами риска развития АГ у женщин молодого возраста считали отягощенную наследственность, наличие в анамнезе ПЭ при предыдущей беременности, повышенную массу тела или ожирение. Определяли тяжесть заболевания – стадию (с учетом поражения органов-мишеней) и степень в зависимости от уровня АД. Диагноз ХАГ устанавливался путем исключения вторичной АГ. Следует сказать, что диагностические возможности определения вторичного характера АГ у беременных несколько ограничены. 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 степени 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.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами МОЗ Украины. У 56 пациенток имела место головная боль, которую 38 характеризовали как сильную и стойкую и 18 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 16 больных. Следует отметить, что осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 17 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной,

однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 7 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 48 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 19 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 49 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 58 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 27 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 11. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 32 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 16 больных, а повышение ЧСС у 44. Диастолическое давление было повышено у 64 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 34 пациентки. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 26, 2 степени у 39 и 3 степени у 23 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 32 больных ЧДД была нормальной, у 6 имело место урежение дыхания до 15 в 1 минуту. У 17 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 11, а влажные хрипы выслушивались у 8 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 14 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 5.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у 24 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 36 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 41, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 48 женщин. Показатели работы

сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 12 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 24. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 9, а у 27 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 40 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 36 женщин, ретинопатия у 12. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 19 больных было от 30 до 60 мл, а у 23 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 22 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 10 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 11 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 3 больных, а выше 0,7 % у 2. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 23, 2 степени у 15 и 3 степени у 17 больных. У 16 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 39 возникли в срок то 31 до 35 недель.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и ГБ при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и ГБ характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(98,01 \pm 0,94) \times 10^{12}/л$, во 2 группе этот показатель был равен $(96,94 \pm 0,73) \times 10^{12}/л$. Перед родоразрешением (2 этап) уровни гемоглобина во второй и первой группе достоверно не отличались между собой. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(93,69 \pm 0,52) \times 10^{12}/л$, был достоверно выше, чем во второй $(91,87 \pm 0,49) \times 10^{12}/л$.

Характерно было и наличие сгущения крови, что подтверждали повышенные цифры гематокрита. Так его цифры при поступлении у больных в 1 и 2 группах составили $(39,47 \pm 0,52) \%$ и $(38,73 \pm 0,15) \%$ (контроль $(36,37 \pm 0,21) \%$), при ($P < 0,05$). Та же тенденция сохранялась и на втором этапе исследования, однако гематокрит был ниже в первой группе $(36,47 \pm 0,11) \%$, чем во второй $(37,32 \pm 0,24) \%$. После родоразрешения в первой группе он составил $(35,96 \pm 0,20) \%$, а во второй $(38,68 \pm 0,11) \%$.

Обращало на себя внимание и наличие лейкоцитоза. Так уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(9,57 \pm 0,21) \times 10^9/\text{л}$ и $(9,35 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. На втором этапе исследования в первой группе $(9,18 \pm 0,23) \times 10^9/\text{л}$ уровень лейкоцитоза был таким же, как и во второй группе $(9,60 \pm 0,21) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(9,86 \pm 0,08) \times 10^9/\text{л}$, в первой группе динамика была положительной - $(7,73 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 14 больных составил 2,1-7,0; у 37 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имел место у 4 беременных.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(31,0 \pm 0,89) \text{ мм/ч}$ и $(31,43 \pm 1,03) \text{ мм/ч}$ (контроль - $23,26 \pm 0,62) \text{ мм/ч}$. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(30,10 \pm 0,77) \text{ мм/ч}$ и второй $(31,92 \pm 0,52) \text{ мм/ч}$ группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных с сочетанной ПЭ была характерна лимфопения. Перед

родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе ($22,39 \pm 0,99$) % были выше, чем во второй ($16,38 \pm 0,40$) %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло ($28,27 \pm 1,02$) %, а во второй группе ($19,25 \pm 0,71$) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

В группе 2 т.е. в той группе, где при определении показаний к родоразрешению не определялась тяжесть СПОН, пролонгация беременности приводила к неблагоприятным последствиям (развивался ДВС синдром и кровотечение, замирал плод, развивалась дыхательная и почечная недостаточность).

Для больных с ПЭ и ГБ были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля ($231,00 \pm 4,35$) $\times 10^9/\text{л}$ и составил ($145,8 \pm 4,8$) $\times 10^9/\text{л}$ и ($147,91 \pm 4,71$) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе ($145,1 \pm 4,2$) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше, чем во второй ($130,25 \pm 3,0$) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе ($161,1 \pm 5,7$) $\times 10^9/\text{л}$, чем во второй ($139,32 \pm 3,96$) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($36,97 \pm 0,41$) сек и 2 ($35,98 \pm 0,30$) сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($34,69 \pm 0,46$) сек и во второй ($32,64 \pm 0,32$) сек.

ПВ в 1 и во 2 группах отличалось от контроля и составило при поступлении ($16,63 \pm 0,66$) сек и ($17,0 \pm 0,48$) сек соответственно. Перед родоразрешением в 1 группе ПВ было равно ($16,55 \pm 0,18$) сек, а во второй ($17,85 \pm 0,28$) сек. На 3 сутки после родоразрешения этот показатель составил ($14,53 \pm 0,64$) сек (1 группа) и ($16,42 \pm 0,37$) сек (2 группа).

ТВ в 1 и во 2 группах не отличалось от контроля и составило при поступлении ($15,53 \pm 0,21$) сек и ($14,98 \pm 0,22$) сек соответственно. Перед

родоразрешением в 1 группе ТВ было равно ($15,45 \pm 0,25$) сек, а во второй ($15,53 \pm 0,11$) сек. На 3 сутки после родоразрешения этот показатель составил ($14,73 \pm 0,26$) сек (1 группа) и ($16,32 \pm 0,21$) сек (2 группа).

Растворимые фибрин - мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($4,63 \pm 0,27$) мг % (1 группа) и ($4,88 \pm 0,34$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($3,43 \pm 0,13$) мг %, а во второй ($11,06 \pm 0,40$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($4,0 \pm 0,01$), а во второй ($5,32 \pm 0,24$) мг %.

Фибриноген при поступлении был ниже контрольных цифр и составил в 1 и 2 группах соответственно ($4,10 \pm 0,17$) мг % и ($3,75 \pm 0,10$) мг %. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили ($2,67 \pm 0,15$) мг %, во второй соответственно ($5,20 \pm 0,07$) мг %. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы ($2,73 \pm 0,16$) мг % чем у второй ($3,57 \pm 0,10$) мг %.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он в 1 и 2 группах составил соответственно ($0,16 \pm 0,02$) % и во второй ($0,29 \pm 0,08$) %. На втором этапе его показатели составили ($0,47 \pm 0,02$) % и ($0,55 \pm 0,04$) %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($0,20 \pm 0,02$) % и ($0,39 \pm 0,08$) % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Наибольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили ($140,66 \pm 0,68$) %, а во второй ($141,47 \pm 0,05$) %. Перед родоразрешением его цифры оставались повышенными и были равны ($140,0 \pm 0,18$) % и ($140,47 \pm 0,10$) %. В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил ($137,00 \pm 0,20$) % и во второй ($139,08 \pm 0,25$) %.

Признаком цитолиза, преимущественно клеток печени являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличался от контроля и составил в 1 группе ($45,73 \pm 1,45$) МЕ/л и во 2 ($46,87 \pm 1,09$) МЕ/л. На втором этапе соответственно ($46,88 \pm 1,05$) МЕ/л и

(47,94±0,94) МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе (35,22±0,98) МЕ/л и во второй (49,17±1,10) МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили в 1 группе (50,33±2,11) МЕ/л, а во 2 (47,53±1,85) МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах (53,96±2,01) МЕ/л и (47,68±1,99) МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе (32,04±1,69) МЕ/л и во 2 группе (41,70±1,57) МЕ/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группа соответственно (43,12±5,24) МЕ/л и (42,57±5,22) МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе составил (63,33±7,65) МЕ/л, а во второй повысился до (87,75±5,26) МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель снизился в 1 группе до (38,35±5,18) МЕ/л, а во второй до (60,08±5,44) МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе (23,7±1,0) мкмоль/л и во второй (24,64±0,99) мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял (28,0±0,9) мкмоль/л, а во 2 группе (38,36±0,90) мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся (22,00±0,09) мкмоль/л во 2 группе (28,75±0,48) мкмоль/л. Следует отметить, что увеличение билирубина наблюдали преимущественно за счет непрямой фракции.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе (110,69±2,23) мкмоль/л и во 2 (111,23±1,91) мкмоль/л. Уровень по RAFL - I. На втором этапе его цифры во второй группе (123,25±1,51) мкмоль/л были выше, чем на первом этапе. В первой группе уровень креатинина на втором этапе снизился и составил (104,55±2,41) мкмоль/л. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и

диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором) внутривенно капельно.

После родоразрешения уровень азотемии в первой группе составил $(92,27 \pm 1,41)$ мкмоль/л, а во второй $(110,47 \pm 2,03)$ мкмоль/л.

Уровень мочевой кислоты в плазме значительно и достоверно превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе $(344,6 \pm 6,9)$ мкмоль/л, а во 2 $(343,45 \pm 5,78)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(270,95 \pm 11,76)$ мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель в 1 и 2 группах был соответственно равен $(342,1 \pm 5,8)$ мкмоль/л и $(366,19 \pm 5,04)$ мкмоль/л. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно $(328,7 \pm 4,4)$ мкмоль/л и $(349,25 \pm 6,80)$ мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 $(2,45 \pm 0,15)$ г/л и 2 $(2,74 \pm 0,14)$ г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила $(2,60 \pm 0,14)$ г/л и во второй $(3,27 \pm 0,16)$ г/л. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой $(0,77 \pm 0,11)$ г/л и во второй $(1,76 \pm 0,04)$ г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила $(50,75 \pm 0,55)$ г/л, а во второй $(50,61 \pm 0,22)$ г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах уровень белка в плазме составил соответственно $(49,91 \pm 0,36)$ г/л и $(48,92 \pm 0,08)$ г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил $(51,58 \pm 0,43)$ г/л у пациенток 1 группы и $(49,55 \pm 0,21)$ г/л во второй группе.

4.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне гипертонической болезни

Обследовано 102 беременные, у которых ПЭ развивалась на фоне ГБ. В зависимости от применяемой стратегии оценки тяжести беременной и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и ГБ были разделены на 2 группы. Во второй группе (сравнения, n = 53) состояние беременных на этапах лечения оценивалось на основании приказа №676 МОЗ Украины, где ПЭ классифицировалась как легкая, средней степени и тяжелая. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводились по общепринятым методикам.

В первой группе (основная, n = 53) дополнительно определяли степень полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная –0, декомпенсированная –23 и несостоятельность с частичной утратой функций –26), так и на втором этапе (компенсированная –0, декомпенсированная – 38 и несостоятельность с частичной утратой функций – 11).

По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии и/или протеинурии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы.

В своей практике с целью дифференциальной диагностики гипертензии на фоне ПЭ и гипертонической болезни в комплексе других исследований мы использовали определение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. В основу метода положен факт уменьшения почечного кровотока у беременных с ПЭ, а также прогрессирование ССВО. Это вызывает снижение экскреции мочевой кислоты и повышение ее концентрации в сыворотке до 340 мкмоль/л и более. При гипертонической болезни (за исключением поздних стадий) уровень мочевой кислоты в плазме крови не изменяется.

Для лечения тяжелой хронической гипертензии у беременных в качестве базисного препарата нами использован допегит. После длительного использования препарата (до 24 суток, 2-4 г/сут) у беременных не было отмечено ни непосредственного, ни отсроченного влияния на плод и новорожденного.

Наряду с этим применяли антагонисты кальция, спазмолитики, седативные препараты. Из антагонистов кальция предпочтение отдавали препаратам дигидроперидинового ряда и в частности его пролонгированным формам. Терапия диуретиками при тяжелой хронической гипертензии проводилась при наличии в анамнезе почечной патологии, отеке легких, отеке головного мозга. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ2 не применяли в связи с небезопасностью для плода. В целом ПЭ определяли, как гипертензию в сочетании с гиперурикемией или протеинурией и/или наличием генерализованных отеков.

Антигипертензивные препараты для лечения ГК – нифедипин по 10 мг назначали *per os*, при необходимости прием повторяли через 30 мин, сублингвальный прием считали опасным в связи с возможным развитием тяжелой гипотонии. Метилдопа по 250-500 мг назначали *per os* 4 раза в сутки, максимальная доза 4 г в сутки. Нитроглицерин в форме спрея 0,4 мг/доза или в таблетках по 0,5 мг под язык, применяли также в/в введение нитроглицерина (10–20 мг в 100–200 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 1–2 мг/ч). Нитроглицерин считали препаратом выбора при развитии отека легких. Однако применение нитратов допускали в течение не более 4 ч в связи с их отрицательным воздействием на плод.

Существует гипотеза о том, что ПЭ возникает у женщин с генетической предрасположенностью к гипертонической болезни. Это подтверждает и тот факт, что при этих двух заболеваниях отмечено одинаковое распределение аллелей гена ангиотензиногена. Эти факты отчасти могут служить объяснением, почему впоследствии у большинства женщин, перенесших ПЭ и Э, отмечается гипертоническая болезнь.

Из возможных причин возникновения преэклампсии мы рассматривали генетический дефект метаболизма ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предрасположенность, обусловленную полиморфизмом генов eNOS, ACE. Ассоциации вариантов генов с АГ беременных могут быть использованы для разработки способов диагностики предрасположенности к преэклампсии. Нами была поставлена цель - изучить взаимосвязь аллельных полиморфизмов генов

eNOS, ACE с уровнем АД и показателями работы сердечнососудистой системы у женщин с преэклампсией. Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи: исследовать ассоциации полиморфных маркеров генов eNOS, ACE с уровнем АД у беременных с преэклампсией и с нормальным течением беременности; рассмотреть роль генетических полиморфизмов в динамике изменения АД у беременных во всех триместрах; изучить влияние молекулярно-генетических маркеров на показатели функции эндотелия у беременных с преэклампсией; изучить взаимосвязи генов-кандидатов с показателями сердечно-сосудистой системы у беременных с преэклампсией; оценить показатели центральной гемодинамики беременных и функционального состояния плода в зависимости от полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы; изучить влияние комбинаций исследуемых генов на риск возникновения преэклампсии.

Своевременное выявление полиморфных вариантов генов, неблагоприятных сочетаний аллелей генов в генотипе, ответственных за развитие преэклампсии на ранних сроках беременности, а также до ее возникновения, представляется актуальным для формирования групп риска по развитию преэклампсии и задержке развития, что позволит своевременно проводить профилактику и является одной из задач современной предиктивной медицины.

Обследованы 62 беременные с преэклампсией и 20 женщин с нормальным течением беременности (контрольная группа). Средний возраст беременных с преэклампсией составил $27,11 \pm 6,42$ лет (варьировал от 18 до 44 лет), контрольной группы – $26,50 \pm 6,36$ года (варьировал от 18 до 42 лет) ($p > 0,05$). Клинико-лабораторное обследование беременных проводилось при поступлении беременной в стационар. Проводилась оценка уровня АД до беременности и во время беременности, прибавки веса у беременных, наличие отеков и белка в моче. Всем беременным проводилось необходимое клинико-лабораторное обследование, включающее: общий анализ крови и мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови; ультразвуковое исследование плода.

Генетические полиморфизмы двух выбранных генов изучались методом электрофореза в агарозном геле с последующим документированием результатов для последующей статистической обработки.

В ходе работы проводились следующие процедуры: выделение ДНК, амплификация участков интереса изучаемых генов, электрофоретический анализ амплифицированных продуктов.

Основой статистической обработки в данной работе был χ^2 - анализ четырёхпольных таблиц распределения гено-и гаплотипов в норме и контроле. В качестве порога уровня значимости был выбран стандартный уровень $P = 0,05$ (5 %). В необходимых случаях использовали точный критерий Фишера. Вычисляли отношение шансов OR, характеризующее риск заболевания. В качестве порога уровня значимости был выбран стандартный уровень $P = 0,05$ (5 %).

Статистические расчёты были выполнены с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Частота встречаемости D/D генотипа, сопряженного с повышенным АД оказалась выше (51,6 %) в 2 раза по сравнению контрольной группой (26,7 %).

Различия между группами являлись статистически значимыми.

Носительство D/D генотипа (OR = 2,9, ДИ 1,134 - 7,586) является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа I/I (OR = 0,35, ДИ 0,118 - 1,015) и I/D (OR = 0,72, ДИ 0,295 - 1,751) коррелируют со сниженным риском развития АГ и преэклампсии.

Делеционный вариант D/D гена ACE связан с его гиперэкспрессией и активным синтезом, увеличением более чем в 2 раза уровня ангиотензина II что является индуцирующим фактором в развитии АГ.

Полученные результаты позволяют расширить представления о роли генетических полиморфизмов в изменении характера функционирования сердечнососудистой системы у женщин при нормальном течении беременности и при преэклампсии. Генетический полиморфизм ACE, связанный с повышенным уровнем АД, нарушением почечной функции у женщин может быть использован для выделения группы риска по развитию артериальной гипертензии и

преэклампсии. Установленные молекулярно-генетические маркеры выраженной динамики показателей АД у женщин при беременности могут применяться в практическом акушерстве для выделения среди беременных группы риска по развитию преэклампсии.

Полученные результаты по ассоциации полиморфных вариантов генов с артериальной гипертензией у беременных могут быть использованы для разработки способов диагностики предрасположенности к этому заболеванию.

Обнаруженная генетическая гетерогенность наследственных факторов предрасположенности к АГ позволит использовать генетический анализ для идентификации АГ на этапе планирования беременности и ранних сроках, что важно для определения тактики лечения, прогнозирования осложнений.

Генетическая диагностика, основанная на различии генетических профилей АГ, позволит начинать лечебно-профилактические мероприятия в максимально ранние сроки, что улучшит качество лечения беременных, а также позволит определять риск развития внутриутробной патологии плода.

Во второй ($n = 53$) группе у 8 беременных произошли самостоятельные роды, а 45 пациенток были родоразрешены путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой ($n = 49$) группе у 14 беременных произошли самостоятельные роды, у 35 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 12 рожениц проведены нейроаксиальные методы (у 7 эпидуральная, у 3 субарахноидальная и у 2 субарахноидально-эпидуральная аналгезия). Анестезия при кесаревом сечении у 22 пациенток была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. У 13 беременных анестезия была эпидуральной ($n = 4$), субарахноидальной ($n = 10$)

и субарахноидально-эпидуральной ($n = 3$). Методика указанных анестезий и анальгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Выбор вида анестезии в некоторых случаях был продиктован вынужденными обстоятельствами: прогнозируемой трудной интубацией и необходимостью экстренного родоразрешения, настоятельным требованием женщины, высокими цифрами артериального давления, не поддающегося медикаментозной коррекции. В большинстве случаев (у 11 пациенток) был изучен и определен гипердинамический тип гемодинамики.

Опасности субарахноидальной анестезии хорошо известны. Прежде всего, это развитие гипотензии и нарушение дыхания. Однако ни у одной пациентки мы не имели катастрофического снижения артериального давления. Придерживались тактики терапевтической гемодилюции с использованием кристаллоидных растворов и коллоидных растворов по показаниям (аутоплазма, гидроксипропилированные крахмалы). При снижении САД более чем на 30 % от исходного применяли титрованный раствор мезатона (0,25 мл мезатона и 19,75 мл физ. раствора) по 0,5-1,0 мл. Помнили о том, что быстрая преинфузия кристаллоидами у беременных стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида. Вследствие этого запускается физиологический механизм повышения АД через стимуляцию выработки эндотелина, ренина, ангиотензина II и альдостерона. Предсердный натрийуретический пептид – это вазодилататор. В свою очередь снижение гематокрита, вызванного большими дозами кристаллоидов, снижает способность крови матери переносить кислород. Кроме того, центральное венозное давление при быстрой инфузии может резко возрасти, а на фоне сниженного онкотического давления привести к отеку легких. Наш клинический опыт подтверждает целесообразность использования аутоплазмы и только по строгим показаниям коллоидные растворы. С целью профилактики резкого снижения сердечного выброса дозу вводимого местного анестетика подбирали индивидуально в зависимости от роста пациентки и вводили медленно (40-50 сек). На основании проведенных нейроаксиальных анестезий при КС считаем, что субарахноидальная анестезия может

рассматриваться как техника выбора у пациенток с преэклампсией на фоне эссенциальной гипертензии.

Уступая по управляемости и продолжительности эпидуральной анестезии, субарахноидальная анестезия имеет несомненные преимущества в технической простоте. Отказ от высоких пункций, использование современного инструментария и строгое соблюдение алгоритма выполнения анестезии позволяют до минимума сократить вероятность анестезиологических ошибок и осложнений. На сегодняшний день первичная гипертензия, или гипертензия хроническая, - это гипертензия, обусловленная нарушением нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса у генетически предрасположенных лиц, которая возникает под влиянием негативных факторов внешней среды.

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (25 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий. В связи со способностью восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровотока, магнезия была препаратом выбора. Следует отметить, что ни в одном случае не было отмечено гипотонии или атонии матки.

После проведения общей анестезии, как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие грубых нарушений в системе гемостаза.

4.3. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с преэклампсией и гипертензиями с позиций процесса формирования полиорганных нарушений

Полиорганные нарушения – это главная причина развития критического состояния у пациенток с преэклампсией и экстрагенитальной патологией.

Несмотря на значительные успехи реаниматологии, в том числе ее частного варианта – акушерской интенсивной терапии, проблема сохранения материнских жизней при развитии преэклампсии сохраняет свою актуальность на протяжении не одного десятилетия. Современная медицина не имеет возможности вылечить преэклампсию при сохраненной беременности. Механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции при гипертензии, могут различаться, но несомненно, что беременность является фактором, провоцирующим ранее скрытые проблемы. По данным ВОЗ гипертензивный синдром — это вторая после эмболии причина материнской смертности, составляющая 20–30% случаев в структуре материнской смертности. Перинатальная смертность (30–100%) и преждевременные роды (10–12%) у беременных с хронической гипертензией значительно превышают соответствующие показатели у беременных с нормальным уровнем АД.

Гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты. Установление характера гипертензии и ее коррекция позволили в некоторых случаях безопасно пролонгировать беременность и профилактировать прогрессирование полиорганных нарушений. При проведении анализа у всех пациенток 1 группы были выявлены значимые различия суммы баллов при оценке СПОН перед родоразрешением по сравнению с соответствующими данными при поступлении (Таблица 4.3.). В некоторых случаях эта оценка соответствовала степени декомпенсированной недостаточности и требовала решения вопроса о сроке родоразрешения в каждом конкретном случае.

Такой подход позволил безопасно пролонгировать (Таблица 4.4.) беременность у пациенток с ВСД в первой группе примерно до 6 суток, а во второй группе не более 5 суток. Даже небольшой период времени позволял провести профилактику СДР у плода и увеличить срок беременности. У беременных с ГБ беременность в первой группе безопасно продлена до 6 суток, а во второй группе лишь до 3 суток. Во второй группе подходы к определению показаний к родоразрешению

носили субъективный характер и основывались на оценке имеющихся признаков преэклампсии.

Таблица 4.3. Сравнение средних значений суммы баллов СПОН при поступлении и перед родоразрешением у пациенток 1 группы с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Сумма СПОН_1	Сумма СПОН_2	Значимость различия, p
1 ВСД n = 53	30,5±7,7 Me = 31,0 (15,0 – 47,0)	21,7±4,8 Me = 21,0 (12,0 – 35,0)	Z = 5,27 p<0,001
1 ГБ n = 49	41,8±6,8 Me = 40,0 (28,0 – 57,0)	37,1±5,1 Me = 38,0 (25,0 – 50,0)	Z = 3,26 p = 0,001

Таблица 4.4. Сравнение средних значений (сутки) пролонгации беременности в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Пролонгация	Группа	Пролонгация	Значимость различия, p
1 ВСД n = 53	5,4±1,9 Me = 5,0 (2,0 – 14,0)	2 ВСД n = 33	4,7±1,4 Me = 5,0 (2,0 – 8,0)	Z = 1,55 p = 0,048
1 ГБ n = 49	5,4±1,3 Me = 5,0 (3,0 – 8,0)	2 ГБ n = 53	2,8±1,1 Me = 3,0 (1,0 – 6,0)	Z = 7,33 p<0,001

Мы оценили роль своевременной диагностики степени СПОН и патогенетический подход к проведению ИТ и анестезии на основании продолжительности полиорганых нарушений после родоразрешения.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода (рисунок 4.8) у беременных с ПЭ и ВСД были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $3/9,1 \pm 5,0$ (95 % ДИ: 0,0 – 18,9), в первой группе $1/1,9 \pm 1,9$ (95 % ДИ: 0,0 – 5,5), $p = 0,032$. Отношение рисков составило 4,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 10,0, а в первой группе 1,9. Отношение шансов – 5,2.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода (рисунок 4.8) у беременных с ПЭ и ГБ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $12/22,6 \pm 5,7$ (95 % ДИ: 11,4 – 33,9), в первой группе $6/12,2 \pm 4,7$ (95 % ДИ: 3,1 – 21,4), $p = 0,043$. Отношение рисков составило 1,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 29,3, а в первой группе 14,0. Отношение шансов – 2,1.

Таблица 4.8. Расчет риска смерти плода у пациенток 1 и 2 группы с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	Во 2-й группе				в 1-й группе	Во 2-й группе	
ВСД (n = 53/33)	$1/1,9 \pm 1,9$ (0,0 – 5,5)	$3/9,1 \pm 5,0$ (0,0–18,9)	$\phi = 1,52$ $p = 0,032$	-7,2	4,8	1,9	10,0	5,2
ГБ (n = 49/53)	$6/12,2 \pm 4,7$ (3,1–21,4)	$12/22,6 \pm 5,7$ (11,4–33,9)	$\phi = 1,40$ $p = 0,043$	-10,4	1,8	14,0	29,3	2,1

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного (рисунок 4.9.) у беременных с ПЭ и ВСД были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того,

что новорожденный умрет во второй группе составил $5/15,2 \pm 6,2$ (95 % ДИ: 2,9 – 27,4), в первой группе $10/18,9 \pm 5,4$ (95 % ДИ: 8,3 – 29,4), $p < 0,032$. Отношение рисков составило 0,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 17,9, а в первой группе 23,3. Отношение шансов – 0,8.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного (рисунок 4.9.) у беременных с ПЭ и ГБ были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил $12/22,6 \pm 5,7$ (95 % ДИ: 11,4 – 33,9), в первой группе $18/36,7 \pm 6,9$ (95 % ДИ: 23,2 – 50,2), $p = 0,048$. Отношение рисков составило 0,6. Шанс развития этого события во второй группе был равен 29,3, а в первой группе 58,1. Отношение шансов – 0,5.

Таблица 4.9. Расчет риска смерти новорожденного у пациенток 1 и 2 группы с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	Во 2-й группе				в 1-й группе	Во 2-й группе	
ВСД (n = 53/33)	$10/18,9 \pm 5,4$ (8,3–29,4)	$5/15,2 \pm 6,2$ (2,9–27,4)	$\phi = 0,45$ $p < 0,032$	3,7	0,8	23,3	17,9	0,8
ГБ (n = 49/53)	$18/36,7 \pm 6,9$ (23, –50,2)	$12/22,6 \pm 5,7$ (11,4– 33,9)	$\phi = 1,57$ $p = 0,048$	14,1	0,6	58,1	29,3	0,5

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 4.10.) с ПЭ и ВСД были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет расширен объем операции во второй группе составил $4/12,1 \pm 5,7$ (95 % ДИ: 1,0 – 23,3), в первой группе $2/3,8 \pm 2,6$ (95 % ДИ: 0,0 – 8,9), $p = 0,045$. Отношение рисков составило 3,2. Шанс развития этого события во второй группе был равен 13,8, а в первой группе 3,9. Отношение шансов – 3,5.

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 4.10.) с ПЭ и ГБ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что по каким-то причинам матка будет удалена во второй группе составил $11/20,8 \pm 5,6$ (95 % ДИ: 9,8 – 31,7), в первой группе $4/8,2 \pm 3,9$ (95 % ДИ: 0,5 – 15,8), $p = 0,032$. Отношение рисков составило 2,9. Шанс развития этого события во второй группе был равен 26,2, а в первой группе 8,9. Отношение шансов – 2,9.

Таблица 4.10. Расчет риска удаления матки у пациенток 1 и 2 группы с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	Во 2-й группе				в 1-й группе	Во 2-й группе	
ВСД (n = 53/33)	$2/3,8 \pm 2,6$ (0,0 – 8,9)	$4/12,1 \pm 5,7$ (1,0 – 23,3)	$\phi = 1,44$ $p = 0,045$	-8,3	3,2	3,9	13,8	3,5
ГБ (n = 49/53)	$4/8,2 \pm 3,9$ (0,5–15,8)	$11/20,8 \pm 5,6$ (9,8–31,7)	$\phi = 1,85$ $p = 0,032$	-12,6	2,5	8,9	26,2	2,9

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 4.11.) с ПЭ и ВСД были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $3/9,1 \pm 5,0$ (95 % ДИ: 0,0 – 18,9), в первой группе $1/1,9 \pm 5,6$ (95 % ДИ: 0,0 – 5,5), $p = 0,044$. Отношение рисков составило 4,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 10,0, а в первой группе 1,9. Отношение шансов – 5,2.

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 4.11) с ПЭ и ГБ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $4/7,5 \pm 3,6$ (95 % ДИ: 0,4 – 14,7), в первой группе $2/4,1 \pm 2,8$

(95 % ДИ: 0,0 – 9,6), $p < 0,031$. Отношение рисков составило 1,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 8,2, а в первой группе 4,3. Отношение шансов – 1,9.

Таблица 4.11. Расчет риска релапаротомии у пациенток 1 и 2 группы с преэклампсией и гипертензиями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	Во 2-й группе				в 1-й группе	Во 2-й группе	
ВСД (n = 53/33)	2/3,8±2,6 (0,0 – 8,9)	4/12,1±5,7 (1,0 – 23,3)	$\varphi = 1,44$ $p = 0,044$	-8,3	3,2	3,9	13,8	3,5
ГБ (n = 49/53)	4/8,2±3,9 (0,5 – 15,8)	11/20,8±5,6 (9,8–31,7)	$\varphi = 1,85$ $p < 0,031$	-12,6	2,5	8,9	26,2	2,9

ГЛАВА 5

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

5.1. Преэклампсия и бессимптомная бактериурия

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – это одна из самых распространенных инфекционных патологий у беременных женщин. Риск возникновения острой и обострение хронической ИМП во время беременности существенно возрастает, что связано с физиологическими изменениями мочевыделительной системы у женщин в этот период. ИМП – это наличие бактерий в моче в сочетании с воспалительной реакцией эпителия мочевых путей. К инфекции нижних мочевых путей у женщин относят уретрит и цистит, верхних – пиелонефрит, в том числе гестационный.

5.1.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с бессимптомной бактериурией

Под бессимптомной бактериурией понимали персистирующую бактериальную колонизацию мочевых путей без каких-либо клинических проявлений. ББ не является болезнью, однако может в соответствующих условиях перейти в манифестную ИМП – пиелонефрит. Диагностическими критериями ББ считали наличие бактерий в средней порции свободно выпущенной мочи в количестве $\geq 10^5$ КУО/мл, определенных дважды с интервалом более 24 часов (один и тот же вид микроорганизмов), отсутствие клинических симптомов, возможно лейкоцитурия. Несмотря на это в Украине, в соответствии с приказом МОЗ № 906 от 27.12.2006 г. бактериологический скрининг на бессимптомную бактериурию у беременных осуществляется однократным посевом мочи.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

У 16 пациенток имела место головная боль, которую 7 характеризовали как сильную и стойкую и 9 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 9 больных. Оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 2 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 3 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 14 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 17 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 19 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 9 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 7 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 5. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 6 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 3 больных, а повышение ЧСС у 12. Диастолическое давление было повышено у 20 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 5 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 14, 2 степени у 6 и 3 степени у 2 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 11 больных ЧДД была нормальной, у 4 имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 7 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 2, а влажные хрипы выслушивались у 7 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 8 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 3.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у была у 10 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 7 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 5, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 11 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 9 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 11. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 6, а у 6 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 15 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 12 женщин, ретинопатия у 2. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 6 больных было от 30 до 60 мл, а у 3 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 15 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 7 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 2 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 2 больных.

Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 13, 2 степени у 5 и 3 степени у 2 беременных.

У 14 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 8 возникли 7-16 дней назад.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели

перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и бессимптомной бактериурией при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и бессимптомной бактериурией характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(93,58 \pm 1,82)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(93,75 \pm 2,49)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(89,50 \pm 1,04)$ г/л, чем в первой $(93,75 \pm 2,49)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(101,50 \pm 1,78)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(92,25 \pm 2,32)$ г/л.

На первом этапе исследования уровень лейкоцитов в первой и во второй группе не отличался от контроля и между собой и составил соответственно $(8,58 \pm 0,56) \times 10^9/\text{л}$ $(8,25 \pm 0,58) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения уровень лейкоцитов был достоверно выше во второй группе $(9,75 \pm 0,40) \times 10^9/\text{л}$, чем в первой $(7,75 \pm 0,43) \times 10^9/\text{л}$. Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 3 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных лейкоцитов составило соответственно $(5,50 \pm 0,51) \%$ и $(7,50 \pm 0,38) \%$ и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – $(3,95 \pm 0,20) \%$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 8 больных составил 2,1-7,0; у 14 пациенток 1,0-2,0.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(38,67 \pm 0,97)$ мм/ч и $(39,17 \pm 0,93)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(27,00 \pm 1,17)$ мм/ч и второй $(39,50 \pm 1,04)$ мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных характерно было снижение лимфоцитов. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(20,42 \pm 1,45)$ % были сравнимы со второй $(18,92 \pm 0,68)$ %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло $(24,58 \pm 0,56)$ %, а во второй группе $(14,38 \pm 0,28)$ %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

Для больных с ПЭ и ББ были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля $(231,00 \pm 4,35) \times 10^9/\text{л}$ и составил $(169,3 \pm 7,1) \times 10^9/\text{л}$ и $(190,83 \pm 6,25) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе $(155,6 \pm 11,13) \times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше, чем во второй $(141,0 \pm 10,22) \times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе $(190,8 \pm 2,3) \times 10^9/\text{л}$, чем во второй $(178,23 \pm 2,16) \times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 $(33,75 \pm 0,43)$ сек и 2 $(33,33 \pm 0,78)$ сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе $(35,75 \pm 0,43)$ сек и во второй $(38,33 \pm 0,41)$ сек.

ПВ в 1 $(16,42 \pm 0,42)$ сек и 2 $(16,58 \pm 1,0)$ сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница

между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе ($14,65 \pm 0,42$) сек и во второй ($18,83 \pm 0,91$) сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе ($17,83 \pm 0,66$) сек и во второй ($19,95 \pm 0,31$) сек.

Растворимые фибрин - мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($4,50 \pm 0,51$) мг % (1 группа) и ($3,85 \pm 0,40$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($3,50 \pm 0,21$) мг %, а во второй ($5,0 \pm 0,25$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($3,58 \pm 0,23$) мг %, а во второй ($4,67 \pm 0,22$) мг %.

Изучали уровень фибриногена крови. При поступлении он составлял в 1 группе ($3,67 \pm 0,03$) г/л и во второй ($3,26 \pm 0,49$) г/л. На втором этапе его показатели составили ($3,75 \pm 0,43$) г/л и ($4,50 \pm 0,51$) г/л. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($3,33 \pm 0,31$) г/л и ($3,50 \pm 0,34$) г/л соответственно в 1 и 2 группах.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он составлял в 1 группе ($0,35 \pm 0,02$) г/л и во второй ($0,38 \pm 0,02$) г/л. На втором этапе его показатели составили ($0,25 \pm 0,02$) г/л и ($0,38 \pm 0,02$) г/л. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($0,20 \pm 0,01$) г/л и ($0,31 \pm 0,01$) г/л соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Небольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили ($139,58 \pm 0,38$) ммоль/л, а во второй ($139,92 \pm 0,40$) ммоль/л. Перед родоразрешением эти показатели соответствовали ($139,75 \pm 0,43$) ммоль/л (1 группа) и ($139,75 \pm 0,43$) ммоль/л (2 группа). В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил ($139,72 \pm 0,38$) ммоль/л и во второй ($139,75 \pm 0,43$) ммоль/л.

Характерно было снижение уровня магния плазмы. В первой группе при поступлении он составил ($0,75 \pm 0,02$) ммоль/л, а во второй ($0,73 \pm 0,01$) ммоль/л. На этапах лечения имела место тенденция к восстановлению этого электролита в

плазме, что отражают следующие цифры после родоразрешения: в первой группе $(1,02 \pm 0,01)$ ммоль/л и во 2 $(0,96 \pm 0,01)$ ммоль/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группах соответственно $(45,92 \pm 4,30)$ МЕ/л и $(43,75 \pm 8,49)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(39,58 \pm 4,30)$ МЕ/л, а во второй повысился до $(43,75 \pm 8,49)$ МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель составил в 1 группе до $(28,52 \pm 2,77)$ МЕ/л, а во второй до $(37,33 \pm 2,73)$ МЕ/л.

Уровень общего билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(25,3 \pm 1,3)$ мкмоль/л и во второй $(22,58 \pm 0,56)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(20,6 \pm 0,6)$ мкмоль/л, а во 2 группе $(20,58 \pm 1,0)$ мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся $(18,6 \pm 1,0)$ мкмоль/л во 2 группе $(20,58 \pm 1,0)$ мкмоль/л. Следует отметить, что увеличение билирубина наблюдали за счет непрямой фракции.

Уровень креатинина в плазме при поступлении был равен в 1 группе $(76,31 \pm 1,82)$ мкмоль/л, а во 2 $(100,8 \pm 2,6)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(65,89 \pm 2,05)$ мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе $(84,61 \pm 0,52)$ мкмоль/л, что достоверно выше чем на первом этапе, а во 2 $(99,25 \pm 4,87)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(65,89 \pm 2,05)$ мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели креатинина плазмы составили в 1 и 2 группе соответственно $(80,93 \pm 0,74)$ мкмоль/л и $(118,25 \pm 0,95)$ мкмоль/л. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором (внутривенно капельно)).

Уровень мочевой кислоты в плазме превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($345,2 \pm 8,1$) мкмоль/л, а во 2 ($357,92 \pm 9,52$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе ($309,9 \pm 1,3$) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем на первом этапе, а во 2 ($413,19 \pm 3,90$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно ($230,5 \pm 2,4$) мкмоль/л и ($217,71 \pm 0,96$) мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($1,78 \pm 0,12$) г/л и 2 ($1,75 \pm 0,10$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($1,23 \pm 0,27$) г/л и во второй ($2,12 \pm 0,33$) г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,5 \pm 0,02$) г/л и во второй ($0,8 \pm 0,02$) г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе и при поступлении составила ($49,25 \pm 0,79$) г/л, а во второй ($48,25 \pm 0,78$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно ($51,75 \pm 0,43$) г/л и ($49,62 \pm 0,43$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($55,83 \pm 0,08$) г/л у пациенток 1 группы и ($50,12 \pm 0,38$) г/л во второй группе.

5.1.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне бессимптомной бактериурии

Скрининговый подход к лабораторной диагностике инфекции мочевых путей и назначение соответствующей терапии в определенном проценте случаев

давали возможность пролонгировать беременность, что позволяло выполнить профилактику СДР плода, а в некоторых случаях и продлить гестационный возраст без прогрессирования полиорганных нарушений.

Беременным 3 ББ однократно назначали высокоэффективный безопасный антибиотик или проводили трехдневный курс лечения. Среди применяемых препаратов были: фосфомицина триметамол 3 г 1 раз, амоксициллин/клавулат 625 мг 2 раза в день 3 дня.

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. При поступлении в первой группе диагностирована ПЭ легкой степени у 5 и средней степени у 7. На втором этапе соответственно: 7 и 5 пациенток. Во второй группе на первом этапе ПЭ легкой степени диагностирована у 4, средней степени у 6. Перед родоразрешением ПЭ легкой степени у 2, а тяжелой степени у 8. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 5, декомпенсированная 7, несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная - 1, декомпенсированная – 11 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Все (n = 10) пациентки второй группы родоразрешены путем операции кесарева сечения. Анестезия многокомпонентная с ИВЛ.

В первой группе у 4 пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 8 было выполнено кесарево сечение. Роды у всех пациенток обезболивались путем фракционного введения в эпидуральное пространство 0,25-0,125 % раствора местного анестетика. Многокомпонентная и тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ при операции кесарева сечения была проведена у 6 пациенток и субарахноидальная у 2 беременных. При проведении

общей анестезии у всех пациенток проводилась продленная ИВЛ. Показаниями к прекращению ИВЛ были: восстановление сознания, самостоятельного дыхания, адекватного мочеотделения, отсутствие кровотечения.

В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий.

5.2. Преэклампсия и гестационный пиелонефрит

Гестационный пиелонефрит разценивали как острое заболевание, которое возникает во время беременности даже у ранее здоровой женщины. Как правило, ГП был правосторонним, условия для его развития создавали физиологические изменения мочевыделительной системы, присущие беременности, которые также обуславливают склонность к рецидивам и развитию осложнений. Патогенетической основой развития инфекции считали нарушение кровообращения в почке, главным образом венозного оттока, обусловленного расстройствами уродинамики. Повышение внутрилоханочного и внутричашечного давления вследствие нарушенного пассажа мочи ведет к сдавлению тонкостенных вен почечного синуса, разрыву форникальных зон чашек с прямым попаданием инфекции из лоханки в венозное русло почки.

5.2.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с гестационным пиелонефритом

Наиболее значимыми возбудителями гестационного пиелонефрита были представители семейства *Enterobacteriaceae*, из которых на долю *E. coli* приходилось 75–85 %, клебсиеллы и протей – 10–20 %, синегнойной палочки – 7 %, сравнительно реже встречались грамположительные кокки – около 5 % (стрептококки группы В, энтерококки, стафилококки).

Клинически острый пиелонефрит беременных обычно начинался с острого цистита (учащенное и болезненное мочеиспускание, боли в области мочевого пузыря, терминальная гематурия), спустя 2–5 дней (особенно без лечения) присоединялась лихорадка с ознобами и потами, боли в поясничной области, явления интоксикации (головная боль, иногда рвота, тошнота), лейкоцитурия (пиурия), бактериурия, хлопья, мутная моча.

Для установления диагноза гестационного пиелонефрита оценивали и местные симптомы (боль и напряжение мышц в поясничной области, положительный симптом поколачивания), исследования осадка мочи количественными методами, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое сканирование почек. УЗИ позволяло выявить конкременты, крупные гнойники, дилатацию чашечно-лоханочной системы. Дифференциальный диагноз гестационного пиелонефрита при наличии лихорадки проводили с инфекцией дыхательных путей, вирусемией, токсоплазмозом, при острых абдоминальных болях – с острым аппендицитом, острым холециститом, желчной коликой, острым панкреатитом, гастроэнтеритом, отслойкой плаценты и другими причинами.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

У 14 пациенток имела место головная боль, которую 11 характеризовали как сильную и стойкую и 3 пациентки отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии как правило оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 12 больных.

Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 3 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 1 пациентки. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 15 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 15 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 16 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 11 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 8 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 7. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 7 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 4 больных, а повышение ЧСС у 16. Диастолическое давление было повышено у 20 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 5 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 14, 2 степени у 6 и 3 степени у 2 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 11 больных ЧДД была нормальной, у 4 имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 7 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 2, а влажные хрипы выслушивались у 7 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 8 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 3.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у 10 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 7 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до

беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 5, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 11 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 9 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 11. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 6, а у 6 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 15 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 12 женщин, ретинопатия у 2. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 6 больных было от 30 до 60 мл, а у 3 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 15 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 7 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 2 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 2 больных.

Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 13, 2 степени у 5 и 3 степени у 2 беременных.

У 14 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 8 возникли 7-16 дней назад.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и бессимптомной бактериурией при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и бессимптомной бактериурией характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(93,58 \pm 1,82)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(93,75 \pm 2,49)$ г/л. Перед родоразрешением (2

этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже ($89,50 \pm 1,04$) г/л, чем в первой ($93,75 \pm 2,49$) г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе ($101,50 \pm 1,78$) г/л, был достоверно выше, чем во второй ($92,25 \pm 2,32$) г/л.

На первом этапе исследования уровень лейкоцитов в первой и во второй группе не отличался от контроля и между собой и составил соответственно ($8,58 \pm 0,56$) $\times 10^9$ /л и ($8,25 \pm 0,58$) $\times 10^9$ /л. После родоразрешения уровень лейкоцитов был достоверно выше во второй группе ($9,75 \pm 0,40$) $\times 10^9$ /л, чем в первой ($7,75 \pm 0,43$) $\times 10^9$ /л. Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 3 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных лейкоцитов составило соответственно ($5,50 \pm 0,51$) % и ($7,50 \pm 0,38$) % и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – ($3,95 \pm 0,20$) %.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 8 больных составил 2,1-7,0; у 14 пациенток 1,0-2,0.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений ($38,67 \pm 0,97$) мм/ч и ($39,17 \pm 0,93$) мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой ($27,00 \pm 1,17$) мм/ч и второй ($39,50 \pm 1,04$) мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных характерно было снижение лимфоцитов. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе ($20,42 \pm 1,45$) % были

сравнимы со второй ($18,92 \pm 0,68$) %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло ($24,58 \pm 0,56$) %, а во второй группе ($14,38 \pm 0,28$) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

Для больных с ПЭ и ГП были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля ($231,00 \pm 4,35$) $\times 10^9/\text{л}$ и составил ($169,3 \pm 7,1$) $\times 10^9/\text{л}$ и ($190,83 \pm 6,25$) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе ($155,6 \pm 11,13$) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй ($141,0 \pm 10,22$) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе ($190,8 \pm 2,3$) $\times 10^9/\text{л}$, чем во второй ($178,23 \pm 2,16$) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($33,75 \pm 0,43$) сек и 2 ($33,33 \pm 0,78$) сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($35,75 \pm 0,43$) сек и во второй ($38,33 \pm 0,41$) сек.

ПВ в 1 ($16,42 \pm 0,42$) сек и 2 ($16,58 \pm 1,0$) сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе ($14,65 \pm 0,42$) сек и во второй ($18,83 \pm 0,91$) сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе ($17,83 \pm 0,66$) сек и во второй ($19,95 \pm 0,31$) сек.

Растворимые фибрин - мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($4,50 \pm 0,51$) мг % (1 группа) и ($3,85 \pm 0,40$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($3,50 \pm 0,21$) мг %, а во второй ($5,0 \pm 0,25$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($3,58 \pm 0,23$) мг %, а во второй ($4,67 \pm 0,22$) мг %.

Изучали уровень фибриногена крови. При поступлении он составлял в 1 группе ($3,67 \pm 0,03$) г/л и во второй ($3,26 \pm 0,49$) г/л. На втором этапе его показатели

составили $(3,75 \pm 0,43)$ г/л и $(4,50 \pm 0,51)$ г/л. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были $(3,33 \pm 0,31)$ г/л и $(3,50 \pm 0,34)$ г/л соответственно в 1 и 2 группах.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он составлял в 1 группе $(0,35 \pm 0,02)$ % и во второй $(0,38 \pm 0,02)$ %. На втором этапе его показатели составили $(0,25 \pm 0,02)$ % и $(0,38 \pm 0,02)$ %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были $(0,20 \pm 0,01)$ % и $(0,31 \pm 0,01)$ % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Небольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили $(139,58 \pm 0,38)$ ммоль/л, а во второй $(139,92 \pm 0,40)$ ммоль/л. Перед родоразрешением эти показатели соответствовали $(139,75 \pm 0,43)$ ммоль/л (1 группа) и $(139,75 \pm 0,43)$ ммоль/л (2 группа). В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил $(139,72 \pm 0,38)$ ммоль/л и во второй $(139,75 \pm 0,43)$ ммоль/л.

Характерно было снижение уровня магния плазмы. В первой группе при поступлении он составил $(0,75 \pm 0,02)$ ммоль/л, а во второй $(0,73 \pm 0,01)$ ммоль/л. На этапах лечения имела место тенденция к восстановлению этого электролита в плазме, что отражают следующие цифры после родоразрешения: в первой группе $(1,02 \pm 0,01)$ ммоль/л и во 2 $(0,96 \pm 0,01)$ ммоль/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группах соответственно $(45,92 \pm 4,30)$ МЕ/л и $(43,75 \pm 8,49)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(39,58 \pm 4,30)$ МЕ/л, а во второй повысился до $(43,75 \pm 8,49)$ МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель составил в 1 группе до $(28,52 \pm 2,77)$ МЕ/л, а во второй до $(37,33 \pm 2,73)$ МЕ/л.

Уровень общего билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(25,3 \pm 1,3)$ мкмоль/л и во второй $(22,58 \pm 0,56)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(20,6 \pm 0,6)$

мкмоль/л, а во 2 группе ($20,58 \pm 1,0$) мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся ($18,6 \pm 1,0$) мкмоль/л во 2 группе ($20,58 \pm 1,0$) мкмоль/л. Следует отметить, что увеличение билирубина наблюдали за счет непрямой фракции.

Уровень креатинина в плазме при поступлении был равен в 1 группе ($76,31 \pm 1,82$) мкмоль/л, а во 2 ($100,8 \pm 2,6$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($65,89 \pm 2,05$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе ($84,61 \pm 0,52$) мкмоль/л, что достоверно выше, чем на первом этапе, а во 2 ($99,25 \pm 4,87$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($65,89 \pm 2,05$) мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели креатинина плазмы составили в 1 и 2 группе соответственно ($80,93 \pm 0,74$) мкмоль/л и ($118,25 \pm 0,95$) мкмоль/л.

После родоразрешения пациенты первой группы имели более благоприятное разрешение острого повреждения почек. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором внутривенно капельно).

Уровень мочевой кислоты в плазме превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($345,2 \pm 8,1$) мкмоль/л, а во 2 ($357,92 \pm 9,52$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе ($309,9 \pm 1,3$) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем на первом этапе, а во 2 ($413,19 \pm 3,90$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно ($230,5 \pm 2,4$) мкмоль/л и ($217,71 \pm 0,96$) мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($1,78 \pm 0,12$) г/л и 2 ($1,75 \pm 0,10$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($1,23 \pm 0,27$) г/л и во второй ($2,12 \pm 0,33$) г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,5 \pm 0,02$) г/л и во второй ($0,8 \pm 0,02$) г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе и при поступлении составила ($49,25 \pm 0,79$) г/л, а во второй ($48,25 \pm 0,78$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно ($51,75 \pm 0,43$) г/л и ($49,62 \pm 0,43$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($55,83 \pm 0,08$) г/л у пациенток 1 группы и ($50,12 \pm 0,38$) г/л во второй группе.

5.2.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне гестационного пиелонефрита

Лечение гестационного пиелонефрита представляло собой сложную задачу, поскольку терапия у беременных должна быть эффективной в отношении возбудителя и безопасной для плода. Его начинали после восстановления нормального пассажа мочи, выполнения забора мочи для определения возбудителя с учетом его чувствительности к препаратам, реакции мочи и нарушения функции почек.

Основу терапии ГП составляли антибиотики. Начинали их введение парентерально – внутривенно (в большинстве случаев) или внутримышечно, и продолжали введение до момента снижения температуры на протяжении 48 часов. Как правило, в случае эффективности эмпирической деэскалационной

антибактериальной терапии парентеральное введение продолжалось 3-4 суток, после чего переходили на пероральную форму того же или близкого антибиотика и больная принимала его не менее 10 суток. Общая продолжительность курса антибактериальной терапии продолжалась как минимум 14 суток. Поскольку ГП – это заболевание с преимущественным поражением интерстиция почек, мы подбирали антибиотик, который способен накапливаться не только в моче, но и в почечной паренхиме в необходимой концентрации. Применяли следующие схемы лечения: амоксицилин/клавуланат 1,2 г в/в 3 раза в день 3-4 дня, далее перорально по 1 г 2 раза в день до 14 дней; цефуроксим 1,5 г 3 раза 3-4 дня, далее пероральная форма до 14 дней; цефтриаксон 2 г 1 раз 3-4 дня, далее пероральная форма до 14 дней. В случае неэффективности лечения (сохранение лихорадки, клинических проявлений), антибиотик меняли не позднее 48 часов после начала антибактериальной терапии. В некоторых случаях назначали другой антибактериальный препарат. По окончании лечения назначали так называемую супрессивную терапию: амоксициллин 250 мг перед сном, фосфомицина трометамол 3 г перед сном 1 раз в десять дней до окончания беременности.

Критерием излеченности пиелонефрита- беременных и родильниц считали исчезновение клинических признаков болезни, изменений лабораторных показателей при трехкратном исследовании, отсутствие бактериурии через 5–7 дней после отмены антибактериальных средств. С увеличением срока беременности возрастает роль механического фактора в развитии обструкции мочевых путей, в связи с этим применяли позиционную терапию, при необходимости дренирование почки специальным мочеточниковым катетером-стентом. По показаниям назначали инфузионную, спазмолитическую, десенсибилизирующую, симптоматическую терапию, проводили хирургическое лечение. Острый и обострившийся пиелонефрит не считали показаниями к прерыванию беременности при неосложненном течении заболевания, отсутствии тяжелой артериальной гипертензии. При нарушении функции почек, присоединении тяжелой формы ПЭ, плохо поддающейся терапии производили досрочное родоразрешение.

Своевременная диагностика ИМП, адекватная и своевременная антибактериальная терапия у пациенток с ПЭ и гестационным пиелонефритом и контроль степени полиорганных нарушений дал возможность у части беременных 1 группы пролонгировать беременность без развития тяжелых жизнеопасных осложнений. Такой подход позволил родоразрешать женщин в более поздние сроки беременности, провести профилактику РДС плода и соответственно улучшить перинатальные показатели. При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ легкой степени у 3-х, средней степени у 12-и. На втором этапе соответственно у 6 и 9 пациенток. Во второй группе на первом этапе у 3-х и 10-и. Перед родоразрешением ПЭ легкой степени у 2-х, средней степени у 9-и и тяжелой у 2-х. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 5, декомпенсированная – 10 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 15 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Во второй (n = 13) группе у 5 беременных произошли самостоятельные роды, а 8 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной и тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой (n = 15) группе у 6 беременных произошли самостоятельные роды, у 9 беременность закончилась операцией кесарева

сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 5 рожениц проведены нейроаксиальные методы (3 эпидуральные, 2 спинально-эпидуральные анестезии). У 2 пациенток из 9 родоразрешенных путем операции КС был установлен стент в полости почки. У таких больных нейроаксиальные методы анестезии не использовались из-за высокой вероятности инфекционных осложнений. В остальных случаях было выполнено 2 субарахноидальных и 7 общих анестезии при операции КС.

Методика указанных анестезий и анальгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий. В связи со способностью восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровотока, магнезия была препаратом выбора.

Как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие грубых нарушений в системе гемостаза.

5.3. Преэклампсия и пиелонефрит

Острый пиелонефрит расценивали как неспецифическое воспаление почки (почек) бактериальной этиологии с превалирующим поражением интерстиция и чашечно-лоханочного аппарата. Частота развития ПН зависела от того проводилась ли активное выявление и лечение ББ. Диагностическими критериями острого пиелонефрита были лихорадка, озноб, рвота, тошнота, боль в пояснице,

дизурия, пиурия $\geq 10^4$ лейкоцитов/мл нецентрифугированной мочи, бактериурия $\geq 10^4$ КУО/мл.

5.3.1. Диагностические критерии проявлений преэклампсии у пациенток с пиелонефритом

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

У 32 пациенток имела место головная боль, которую 24 характеризовали как сильную и стойкую и 7 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 16 больных. Следует отметить, что осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи, и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 6 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 5 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 19 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 37 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 38 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 36 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 12 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 9. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной

мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 11 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 8 больных, а повышение ЧСС у 43. Диастолическое давление было повышено у 44 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 11 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 34, 2 степени у 16 и 3 степени у 4 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 22 больных ЧДД была нормальной, у 3 имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 4 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 2, а влажные хрипы выслушивались у 5 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 5 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 2.

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у была у 11 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 17 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 14, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 12 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 12 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 13. ОПСС менее 1200 дин $\times$ сек/см⁵ у 8, а у 7 более 1500 дин $\times$ сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 22 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 14 женщин, ретинопатия у 5. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 18 больных было от 30 до 60 мл, а у 11 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 15 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 10 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 3 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 2 больных.

Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 19-и, 2 степени у 6 и 3 степени у 4 беременных.

У 14 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 8-и возникли 7-16 дней назад.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с ПЭ и бессимптомной бактериурией при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ПЭ и пиелонфритом характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(103,52 \pm 1,86)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(102,84 \pm 2,65)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(86,24 \pm 1,56)$ г/л, чем в первой $(100,10 \pm 2,23)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(105,38 \pm 1,45)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(100,16 \pm 1,42)$ г/л.

На первом этапе исследования уровень лейкоцитов в первой и во второй группе не отличался от контроля и между собой и составил соответственно $(10,77 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$ $(12,0 \pm 0,58) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения уровень лейкоцитов был достоверно выше во второй группе $(12,36 \pm 0,48) \times 10^9/\text{л}$, чем в первой $(9,88 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$. Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 3 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных

лейкоцитов составило соответственно $(9,88 \pm 0,12)$ % и $(12,36 \pm 0,48)$ % и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – $(6,80 \pm 0,11)$ %.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 15 больных составил $2,1-7,0$; у 14 пациенток $1,0-2,0$.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(41,34 \pm 0,60)$ мм/ч и $(44,84 \pm 0,77)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(26,21 \pm 1,14)$ мм/ч и второй $(37,80 \pm 1,04)$ мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных характерно было снижение лимфоцитов. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(14,62 \pm 0,74)$ % были сравнимы со второй $(13,0 \pm 0,58)$ %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло $(21,41 \pm 0,75)$ %, а во второй группе $(17,24 \pm 0,89)$ %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

Для больных с ПЭ и ББ были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля $(241,00 \pm 4,35) \times 10^9/\text{л}$ и составил $(207,9 \pm 9,8) \times 10^9/\text{л}$ и $(183,16 \pm 4,24) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе $(170,4 \pm 9,5) \times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй $(154,04 \pm 9,59) \times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе $(198,8 \pm 7,4) \times 10^9/\text{л}$, чем во второй $(182,72 \pm 5,24) \times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($34,79 \pm 0,81$) сек и 2 ($35,28 \pm 0,72$) сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($37,24 \pm 0,44$) сек и во второй ($37,68 \pm 0,43$) сек.

ПВ в 1 ($16,55 \pm 0,50$) сек и 2 ($15,76 \pm 0,40$) сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе ($14,10 \pm 0,49$) сек и во второй ($17,12 \pm 0,30$) сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе ($16,97 \pm 0,36$) сек и во второй ($20,40 \pm 0,32$) сек.

Растворимые фибрин - мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($6,55 \pm 0,59$) мг % (1 группа) и ($7,28 \pm 0,50$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг %. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($9,83 \pm 0,49$) мг %, а во второй ($11,44 \pm 0,46$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($3,14 \pm 0,43$) мг %, а во второй ($5,20 \pm 0,30$) мг %.

Изучали уровень фибриногена крови. При поступлении он составлял в 1 группе ($3,12 \pm 0,16$) г/л и во второй ($3,13 \pm 0,12$) г/л. На втором этапе его показатели составили ($2,77 \pm 0,14$) г/л и ($2,50 \pm 0,12$) г/л. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($2,94 \pm 0,06$) г/л и ($2,95 \pm 0,01$) г/л соответственно в 1 и 2 группах.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он составлял в 1 группе ($0,26 \pm 0,02$) % и во второй ($0,38 \pm 0,02$) %. На втором этапе его показатели составили ($0,25 \pm 0,02$) % и ($0,30 \pm 0,01$) %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($0,09 \pm 0,02$) % и ($0,39 \pm 0,02$) % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Небольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе

его цифры составили $(139,61 \pm 0,77)$ ммоль/л, а во второй $(140,32 \pm 0,34)$ ммоль/л. Перед родоразрешением эти показатели соответствовали $(137,01 \pm 0,40)$ ммоль/л (1 группа) и $(138,76 \pm 0,40)$ ммоль/л (2 группа). В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил $(135,48 \pm 0,20)$ ммоль/л и во второй $(140,92 \pm 0,44)$ ммоль/л.

Характерно было снижение уровня магния плазмы. В первой группе при поступлении он составил $(0,82 \pm 0,02)$ ммоль/л, а во второй $(0,84 \pm 0,01)$ ммоль/л. На этапах лечения имела место тенденция к восстановлению этого электролита в плазме, что отражают следующие цифры после родоразрешения: в первой группе $(0,96 \pm 0,01)$ ммоль/л и во 2 $(0,82 \pm 0,02)$ ммоль/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группах соответственно $(57,79 \pm 3,04)$ МЕ/л и $(52,0 \pm 3,86)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(46,41 \pm 4,65)$ МЕ/л, а во второй до $(51,56 \pm 4,06)$ МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель составил в 1 группе до $(38,41 \pm 1,83)$ МЕ/л, а во второй до $(47,12 \pm 3,91)$ МЕ/л.

Уровень общего билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(25,3 \pm 1,3)$ мкмоль/л и во второй $(22,58 \pm 0,56)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(20,6 \pm 0,6)$ мкмоль/л, а во 2 группе $(20,58 \pm 1,0)$ мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся $(24,19 \pm 0,9)$ мкмоль/л во 2 группе $(25,20 \pm 0,35)$ мкмоль/л. Следует отметить, что увеличение билирубина наблюдали за счет непрямой фракции.

Уровень креатинина в плазме при поступлении был равен в 1 группе $(106,53 \pm 5,67)$ мкмоль/л, а во 2 $(99,60 \pm 4,68)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(65,89 \pm 2,05)$. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе $(121,54 \pm 5,68)$ мкмоль/л, что достоверно выше, чем на первом этапе, а во 2 $(150,93 \pm 3,11)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(65,89 \pm 2,05)$ мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели креатинина плазмы составили в 1 и 2 группе соответственно $(89,15 \pm 0,28)$ мкмоль/л и $(93,86 \pm 2,53)$ мкмоль/л.

После родоразрешения пациенты первой группы имели более благоприятное разрешение острого повреждения почек. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором внутривенно капельно).

Уровень мочевой кислоты в плазме превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе ($324,1 \pm 21,4$) мкмоль/л, а во 2 ($341,08 \pm 17,68$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был равен в 1 группе ($335,4 \pm 17,6$) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем на первом этапе, а во 2 ($365,44 \pm 12,04$) мкмоль/л в сравнении с контролем ($270,95 \pm 11,76$) мкмоль/л. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно ($273,1 \pm 4,9$) мкмоль/л и ($292,16 \pm 1,42$) мкмоль/л.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 ($1,15 \pm 0,07$) г/л и 2 ($1,08 \pm 0,06$) г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила ($5,25 \pm 0,80$) г/л и во второй ($6,07 \pm 0,73$) г/л. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой ($0,72 \pm 0,07$) г/л и во второй ($1,78 \pm 0,03$) г/л группах.

Характерным для беременных с ПЭ и пиелонефритом была гипопроотеинемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе и при поступлении составила ($49,25 \pm 0,79$) г/л, а во второй ($48,25 \pm 0,78$) г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно ($51,75 \pm 0,43$) г/л и ($49,62 \pm 0,43$) г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил ($55,83 \pm 0,08$) г/л у пациенток 1 группы и ($50,12 \pm 0,38$) г/л во второй группе.

5.3.2. Своевременное родоразрешение, патогенетически ориентированные анестезия и интенсивная терапия как условия профилактики синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне пиелонефрита

Диагностика и дифференциальная диагностика пиелонефрита и определение степени полиорганных нарушений у пациенток с гипертензией и/или протеинурией позволило в некоторых случаях у беременных 1 группы пролонгировать беременность на фоне антибактериальной терапии без развития тяжелых жизнеопасных осложнений. Такой подход позволил родоразрешать женщин в более поздние сроки беременности, провести профилактику РДС плода и соответственно улучшить перинатальные показатели. При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ легкой степени у 1 пациентки, средней степени у 28. Перед родоразрешением у всех пациенток ПЭ была средней степени тяжести. Во второй группе при поступлении ПЭ легкой степени имела место у 2 и средней степени у 23 пациенток. На втором этапе ПЭ средней степени у 20 и тяжелой у 5 больных. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 18, декомпенсированная – 9 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная – 11, декомпенсированная – 14 и несостоятельность с частичной утратой функций – 4). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Одним из главных методов борьбы с инфекцией мочевыводящих путей до настоящего времени остается антибактериальная терапия. Практически все антибиотики проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко, и,

следовательно, могут оказать потенциальное неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного. С целью повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии в комплекс интенсивного лечения беременных и родильниц с ИМП включали: 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, коррекцию системных нарушений гомеостаза.

Направленный транспорт антимикробного препарата в очаг поражения стал возможен после внедрения в практику интенсивной терапии методов экстракорпоральной фармакотерапии. Эта технология основана на использовании клеток аутокрови (лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов) для направленного транспорта лекарственного средства. Включение антибиотика в форменные элементы крови происходит, в основном, вследствие сорбции препарата на клеточной мембране или благодаря способности лекарственного вещества проникать внутрь клетки по обычным транспортным механизмам. Органоспецифичность клеточных носителей, полученных из форменных элементов крови, определяется в первую очередь, способностью лейкоцитов мигрировать в очаг воспаления, эритроцитов – фиксироваться фагоцитирующими клетками, тромбоцитов – адгезироваться на поврежденных участках эндотелия сосудов. Кроме положительных вышеперечисленных моментов, ЭФТ позволяет снизить дозу антибактериального препарата, что особенно важно у беременных.

При выставлении показаний к экстракорпоральной антибиотикотерапии обязательно принимали во внимание данные анамнеза (мочекаменная болезнь, наличие отклонений при УЗИ почек и мочевыводящих путей, признаки инфекции в анализе мочи, выделение патогенной микрофлоры при посеве мочи и др.). Особого внимания заслуживали пациентки с наличием вышеперечисленных факторов и необходимости профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) плода глюкокортикостероидами. Противопоказаниями к применению ЭФТ считали анемию тяжелой степени, уровень тромбоцитов ниже 100 Г/л,

гипопротеинемии (уровень общего белка плазмы 55 г/л и ниже), неустранимый источник кровотечения. Для обеспечения безопасного выполнения ЭФТ проводили мониторинг (пульсоксиметр «Ютас – 300») электрокардиограммы, ЧСС, АД среднего, сатурации кислорода. Учитывая особенности изменения системы кровообращения у беременных с ПЭ безопасными считали уровень АД не ниже 100/60 мм рт. ст. и не выше 140/90 мм рт. ст., ЧСС в пределах 60-100 уд в 1 мин., сатурации крови не менее 95 %. Проведению эксфузии предшествовала предилуция в объеме 6-8 мл/кг массы тела. В качестве инфузионных сред использовали 0,9 % раствор хлорида натрия, растворы Рингера и Фокса, рефортан 10 %, стабизол 6 %, декстраны, альбумин 10 – 20 %. В премедикацию у эмоционально лабильных пациенток включали бензодиазепины. В качестве антибактериального препарата предпочтение отдавали максипиму (цефалоспорин 3 поколения), а также аугментину и амоксициллину (защищенные пенициллины). Техника ЭФТ заключалась в гемоэксфузии в объеме 5-7 мл/кг массы тела, разделении крови на плазму и клеточные компоненты с помощью центрифуги, инкубации последних с разовой дозой антибактериального препарата, 1 мл АТФ при комнатной температуре в течение 20-30 мин, последующей трансфузией аутологичной модифицированной массы пациентке. ЭФТ выполнялось через 1-2 дня дважды.

Применение разработанного нами алгоритма экстракорпоральной фармакотерапии у беременных с ПЭ и инфекциями мочевыводящих путей способствует более быстрому, чем при традиционной терапии, снижению показателей эндогенной интоксикации и активации системы АОЗ, что в свою очередь, влияет на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, улучшает микроциркуляцию и восстанавливает коагуляционный потенциал крови. Включение ЭФТ в комплекс лечебных мероприятий позволило снизить суточные дозы антибактериальных препаратов в 1,4 раза, продолжительность ее почти в 2 раза, сократить количество осложнений при применении глюкокортикостероидов для профилактики РДС плода, пролонгировать беременность на 4-5 суток.

Вылечить ПЭ на сегодняшний день нельзя. Оптимальной для пролонгации беременности является ситуация, когда есть условия для роста плода, и нет риска прогрессирования органных нарушений у матери. Показаниями для досрочного родоразрешения у пациенток второй группы была преэклампсия средней степени тяжести на фоне пиелонефрита, симптомы которой сохранялись на протяжении 6-7 суток или тяжелая преэклампсия, признаки которой, несмотря на проводимую интенсивную терапию не регрессировали и сохранялись на уровне тяжелой до 24 часов. Следует отметить, что в том случае, когда ИТ начиналась при наличии симптомов тяжелой ПЭ переход симптомов в сторону ПЭ средней степени тяжести был скорее исключением, чем правилом.

Во второй ($n = 25$) группе у 8 беременных произошли самостоятельные роды, а 17 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное и ингаляционное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой ($n = 29$) группе у 11 беременных произошли самостоятельные роды, у 18 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 9 рожениц проведены нейроаксиальные методы (3 эпидуральные аналгезии, 5 спинально-эпидуральных и 1 комбинированная эпидурально-спинальная аналгезия). У 3 пациенток из 18 родоразрешенных путем операции КС был установлен стент в полости почки. У таких больных нейроаксиальные методы обезболивания не использовались из-за высокой вероятности инфекционных осложнений. В остальных случаях было выполнено 6 субарахноидальных и 10 общих анестезий при операции КС.

Методика указанных анестезий и аналгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1

г/ч. Предпочтение отдавали введению магнeзии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий. В связи со способностью восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровотока, магнeзия была препаратом выбора.

Как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие нарушений в системе гемостаза.

5.4. Критерии эффективности проводимой терапии у пациенток с преэклампсией и инфекцией мочевыводящих путей позиций процесса формирования полиорганнх нарушений

Инфекции мочевыводящих путей оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода: отмечается увеличение частоты преэклампсии, угрозы прерывания, преждевременных родов, хронической плацентарной дисфункции, задержки внутриутробного развития и хронического дистресса плода, внутриутробного инфицирования и осложненного течения периода адаптации у новорожденного. Преэклампсия характеризуется повышенной чувствительностью почек к ишемии, происходит снижение ОЦК и почечного кровотока, возрастает чувствительность сосудов к эндогенным веществам, обладающим сосудосуживающим действием, может развиваться внутрисосудистое свертывание. Риск ОПН на фоне преэклампсии повышается с возрастом, поскольку чаще встречается артериальная гипертония с поражением почек. Лечение включало интенсивную терапию и родоразрешение, антибактериальную, гипотензивную и инфузионную терапию. Такой подход позволял в некоторых случаях пролонгировать беременность без риска прогрессирования полиорганнх нарушений у матери.

При проведении анализа у всех пациенток 1 группы были выявлены значимые различия суммы баллов при оценке СПОН перед родоразрешением по сравнению с соответствующими данными при поступлении (Таблица 5.4.). Эта оценка соответствовала степени декомпенсированной недостаточности и требовала решения вопроса о сроке родоразрешения в каждом конкретном случае.

Таблица 5.3. Сравнение средних значений суммы баллов СПОН при поступлении и перед родоразрешением у пациенток 1 группы с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Сумма СПОН_1	Сумма СПОН_2	Значимость различия, р
1 ББ n = 12	21,5±3,1 Me = 22,0 (15,0 – 25,0)	25,6±4,3 Me = 25,0 (19,0 – 33,0)	Z = 2,510 p = 0,012
1 ГП n = 15	22,1±3,7 Me = 21,0 (17,0 – 29,0)	28,6±2,5 Me = 29,0 (25,0 – 33,0)	Z = 3,41 p = 0,001
1 ПН n = 29	24,4±3,7 Me = 24,0 (20,0 – 34,0)	31,0±3,7 Me = 31,0 (23,0 – 39,0)	Z = 4,66 p<0,001

Такой подход позволил безопасно пролонгировать беременность (таблица 5,4) у пациенток с ББ в первой группе до 16 суток, а во второй группе не более четырех суток. Благодаря этому мы имели время для проведения профилактики СДР у плода и увеличить срок беременности до минимально благоприятного срока (34 недели). У беременных с гестационным пиелонефритом пролонгация была достоверной, но не такой продолжительной. Интенсивная терапия и определение показаний к родоразрешению у беременные с ПН представляли особые сложности. Во второй группе подходы к определению показаний к

родоразрешению носили субъективный характер и основывались на оценке имеющихся признаков преэклампсии.

Таблица 5.4. Сравнение средних значений (сутки) пролонгации беременности между 1 и 2 группами у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Пролонгация	Группа	Пролонгация	Значимость различия, p
1 ББ n = 12	16,1±4,5 Me = 8,5 (11,6 – 20,6)	2 ББ n = 12	4,0±1,8 Me = 4,0 (2,0 – 8,0)	Z = 2,83 p = 0,005
1 ГП n = 15	12,5±1,4 Me = 2,0 (1,0 – 6,0)	2 ГП n = 15	5,3±1,1 Me = 5,0 (4,0 – 7,0)	Z = 4,17 p<0,001
1 ПН n = 29	6,7±7,0 Me = 5,0 (2,0 – 34,0)	2 ПН n = 25	3,5±1,3 Me = 4,0 (1,0 – 5,0)	Z = 3,25 p<0,001

Мы оценили роль своевременной диагностики степени СПОН и патогенетический подход к проведению ИТ и анестезии на основании продолжительности полиорганных нарушений после родоразрешения (таблица 5.5.).

Таблица 5.5. Сравнение средних значений (сутки) регресса СПОН между 1 и 2 группами у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Регресс СПОН	Группа	Регресс СПОН	Значимость различия, p
1 ББ n = 12	3,3±1,1 Me = 3,0	2 ББ n = 12	6,1±1,1 Me = 6,0	Z = 3,93 p<0,001

	(2,0 – 5,0)		(5,0 – 8,0)	
1 ГП n = 15	4,6±0,7 Me = 5,0 (4,0 – 6,0)	2 ГП n = 15	8,3±2,3 Me = 8,0 (6,0 – 14,0)	Z = 4,70 p<0,001
1 ПН n = 29	4,8±2,1 Me = 4,0 (2,0 – 13,0)	2 ПН n = 25	5,3±1,5 Me = 5,0 (2,0 – 8,0)	Z = 1,91 p = 0,046

Разработка и внедрение в клиническую практику шкалы оценки полиорганных нарушений (PPDS) у пациенток с преэклампсией и эндокринной патологией с последующим своевременным родоразрешением, а также проведение интенсивной терапии и анестезии с учетом особенностей экстрагенитальной патологии позволило статистично значимо снизить шансы и риски смерти женщины в сравнении с контрольной группой. В первой и второй группах летальных случаев не наблюдали (таблица 5.6.).

Таблица 5.6. Расчет риска смерти женщины в 1 и 2 группе у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ББ (n = 12/12)	—	—	—	—	—	—	—	—
ГП (n = 17/15)	—	—	—	—	—	—	—	—
ПН (n = 29/25)	—	—	—	—	—	—	—	—

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ББ были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $2/16,7 \pm 10,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 37,8), в первой группе $1/8,3 \pm 8,0$ (95 % ДИ: 0,0 – 24,0), $p < 0,042$. Отношение рисков составило 2,0. Шанс развития этого события во второй группе был равен 20,0, а в первой группе 9,1. Отношение шансов – 2,2.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ГП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $2/13,3 \pm 8,8$ (95 % ДИ: 0,0–30,5), в первой группе $2/11,8 \pm 7,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 27,1), $p < 0,028$. Отношение рисков составило 1,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 15,4, а в первой группе 13,3. Отношение шансов – 1,2.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных с ПЭ и ПН были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил $5/20,0 \pm 8,0$ (95 % ДИ: 4,3 – 35,7), в первой группе $1/3,4 \pm 3,4$ (95 % ДИ: 0,0 – 10,1), $p = 0,021$. Отношение рисков составило 5,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 25,0, а в первой группе 3,6. Отношение шансов – 7,0.

Таблица 5.7. Расчет риска смерти плода в 1 и 2 группе у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ББ (n = 12/12)	$1/8,3 \pm 8,0$ (0,0–24,0)	$2/16,7 \pm 10,8$ (0,0–37,8)	$\varphi=0,63$ $p<0,042$	-8,3	2,0	9,1	20,0	2,2
ГП	$2/11,8 \pm 7,8$	$2/13,3 \pm 8,8$	$\varphi=0,13$	-1,6	1,1	13,3	15,4	1,2

(n = 17/15)	(0,0–27,1)	(0,0–30,5)	p<0,028					
ПН (n = 29/25)	1/3,4±3,4 (0,0–10,1)	5/20,0±8,0 (4,3–35,7)	φ=2,03 p=0,021	-16,6	5,8	3,6	25,0	7,0

Абсолютный риск смерти новорожденного у беременных (таблица 5.8.) с ПЭ и ББ был статистично одинаков у пациенток 1 и 2 группы и составил 4/33,3±13,6 (95 % ДИ: 16,7 – 60,0).

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных (таблица 5.8.) с ПЭ и ГП были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 4/26,7±11,4 (95 % ДИ: 4,3 – 49,0), в первой группе 6/35,3±11,6 (95 % ДИ: 12,6 – 58,0), p<0,037. Отношение рисков составило 0,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 36,4, а в первой группе 54,5. Отношение шансов – 0,7.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных (таблица 5.8.) с ПЭ и ПН были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 8/32,0±9,3 (95 % ДИ: 13,7 – 50,3), в первой группе 5/17,2±7,0 (95 % ДИ: 3,5 – 31,0), p <0,026. Отношение рисков составило 1,9. Шанс развития этого события во второй группе был равен 47,1, а в первой группе 20,8. Отношение шансов – 2,3.

Таблица 5.8. Расчет риска смерти новорожденного в 1 и 2 группе у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ББ	4/33,3±13,6	4/33,3±13,6	–	–	–	–	–	–

(n = 12/12)	(16,7–60,0)	(16,7–60,0)						
ГП (n = 17/15)	6/35,3±11,6 (12,6–58,0)	4/26,7±11,4 (4,3–49,0)	$\varphi=0,53$ $p<0,037$	8,6	0,8	54,5	36,4	0,7
ПН (n = 29/25)	5/17,2±7,0 (3,5–31,0)	8/32,0±9,3 (13,7–50,3)	$\varphi=1,27$ $p<0,026$	-14,8	1,9	20,8	47,1	2,3

В первой группе пациенток с ПЭ и ББ абсолютный риск удаления матки был равен 0, во второй аналогичной группе он составил $2/16,7\pm 10,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 37,8) (таблица 5.9.).

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 5.9.) с ПЭ и ГП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил $2/13,3\pm 8,8$ (95 % ДИ: 0,0 – 30,5), в первой группе $1/5,9\pm 5,7$ (95 % ДИ: 0,0 – 17,1), $p < 0,043$. Отношение рисков составило 6,6. Шанс развития этого события во второй группе был равен 40,0, а в первой группе 4,5. Отношение шансов – 8,8.

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 5.9.) с ПЭ и ПН были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что матка будет удалена во второй группе составил $7/28,0\pm 9,0$ (95 % ДИ: 10,4 – 45,6), в первой группе $1/3,4\pm 3,4$ (95 % ДИ: 0,0 – 10,1), $p = 0,002$. Отношение рисков составило 8,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 38,9, а в первой группе 3,6. Отношение шансов – 10,9.

Таблица 5.9. Расчет риска удаления матки в 1 и 2 группе у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й	во 2-й				в 1-й	во 2-й	

	группе	группе				группе	группе	
ББ (n = 12/12)	0	3/15,8±11,4 (3,0–34,8)	–	–	–	–	–	–
ГП (n = 17/15)	1/5,9±5,7 (0,0–17,1)	2/13,3±8,8 (0,0–30,5)	$\varphi=0,73$ $p<0,043$	-7,5	2,3	6,3	15,4	2,5
ПН (n = 29/25)	1/3,4±3,4 (0,0–10,1)	7/28,0±9,0 (10,4–45,6)	$\varphi=2,72$ $p=0,002$	-24,6	8,1	3,6	38,9	10,9

В первой группе пациенток с ПЭ и ББ абсолютный риск релапаротомии был равен 0, во второй аналогичной группе он составил 3/15,8±11,4 (95 % ДИ: 3,0 – 34,8) (таблица 5.10.).

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 5.10.) с ПЭ и ГП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил 2/13,3±8,8 (95 % ДИ: 0,0 – 30,5), в первой группе 1/5,9±5,7 (95 % ДИ: 0,0 – 17,1), $p<0,039$. Отношение рисков составило 2,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 15,4, а в первой группе 6,3. Отношение шансов – 2,5.

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 5.10.) с ПЭ и ПН были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил 6/24,0±9,4 (95 % ДИ: 7,3 – 40,7), в первой группе 1/3,4±3,4 (95 % ДИ: 0,0 – 10,1), $p=0,007$. Отношение рисков составило 7,0. Шанс развития этого события во второй группе был равен 31,5, а в первой группе 3,6. Отношение шансов – 8,8.

Таблица 5.10. Расчет риска релапаротомии в 1 и 2 группе у пациенток с инфекцией мочевыводящих путей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
ББ (n = 12/12)	0	2/16,7±10,8 (0,0–37,8)	–	–	–	–	–	–
ГП (n = 17/15)	1/5,9±5,7 (0,0–17,1)	2/13,3±8,8 (0,0–30,5)	φ=0,73 p<0,039	-7,5	2,3	6,3	15,4	2,5
ПН (n = 29/25)	1/3,4±3,4 (0,0–10,1)	6/24,0±8,5 (7,3–40,7)	φ=2,38 p=0,007	-20,6	7,0	3,6	31,5	8,8

ГЛАВА 6

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПРЕЭКЛАМПСИИ

6.1. HELLP-синдром

Тяжелые, осложненные формы преэклампсии, такие как HELLP-синдром и острая жировая дистрофия печени беременных, а также острый и обострение хронического панкреатита являются критическими состояниями, при которых имеет место синдром полиорганной дисфункции с высокой вероятностью его трансформации в несостоятельность, что сопровождается высокой летальностью. Следует констатировать, что на ранних этапах диагностика данных патологических состояний является достаточно сложной проблемой, связанной не только с верификацией патологии между собой, но и с патологией печени и поджелудочной железы не связанной с беременностью.

За период военных действий произошли определенные изменения привычной картины течения тяжелой ПЭ и ее осложнений, таких как HELLP синдром и его варианты, острая жировая дистрофия печени, различные формы острого панкреатита. Возможно, это связано с пребыванием беременной в состоянии хронического стресса. Травмирующие события (боевые действия, информационная война, гуманитарная катастрофа) разрушают привычный ход течения беременности и, в конечном счете, приводят к дезадаптации беременной. Последствиями хронического стресса является нервное, а часто и физическое истощение. Нарушаются тонкие механизмы «правильной» плацентации, что вероятно и проявляется в виде таких грозных осложнений беременности как тяжелая ПЭ и ее крайне тяжелые варианты.

В отделении интенсивной терапии Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства за период с 2000 по 2015 год поступили 684 пациентки с диагнозом ПЭ средней и тяжелой степени и Э в возрасте 27 ± 5 лет.

Особую группу составили беременные, роженицы и родильницы с осложнениями ПЭ (HELLP-синдром – 44, ОЖДП – 39, острый панкреатит – 22).

6.1.1. Диагностические критерии проявлений HELLP синдрома

Диагноз HELLP-синдрома выставлялся на основании следующих признаков: Hemolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче, Elevated Liver enzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, Low Platelets – тромбоцитопения. Этот синдром считали потенциально смертельным осложнением преэклампсии в связи с большой вероятностью развития коагулопатии, некроза и разрыва печени, внутримозговой гематомы. В зависимости от набора признаков выделяли полный HELLP-синдром и парциальные его формы: при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначали как ELLP-синдром ($n = 3$), а при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении – HELLP-синдром ($n = 4$). В некоторых случаях ($n = 6$) HELLP-синдром и его формы диагностированы через 6-24 часа после родов.

Оценка степени тяжести HELLP-синдрома основывалась на критериях Mississippi. Выделяли три класса тяжести HELLP-синдрома: I класс ($n = 5$) – содержание тромбоцитов менее 50 000/л, АСТ, АЛТ более 70 мкмоль/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 600 МЕ/л; II класс ($n = 27$) – уровень тромбоцитов 50000 – 100000/л, АСТ, АЛТ более 70 мкмоль/л, ЛДГ более 600 МЕ/л; III класс ($n = 12$) – содержание тромбоцитов 100000 – 150000/л, АСТ, АЛТ 40 – 70 мкмоль/л, ЛДГ более 600 МЕ/л.

Следует отметить, что оценка тяжести HELLP-синдрома не имеет важного значения. Нами предпринималась активная тактика – родоразрешение и проведение интенсивной терапии сразу же, как только на фоне преэклампсии фиксировались признаки HELLP-синдрома.

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома проводили, в первую очередь, с заболеваниями печени связанными с беременностью – острой жировой дистрофией печени беременных, внутрипеченочной холестатической желтухой,

поражением печени на фоне тяжелой преэклампсии. Дифференцировали HELLP-синдром и с заболеваниями печени, которые могли существовать ранее - аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени. Кроме того, учитывали и тот факт, что некоторые болезни печени могут возникать или усиливаться в течение беременности: холелитиаз, синдром Бадда – Киари, вирусные гепатиты, в том числе вызванные вирусом Е и вирусом простого герпеса. Принимали во внимание и возможность других заболеваний печени – токсический и лекарственный гепатит, доброкачественная гипербилирубинемия, злокачественные новообразования желчного пузыря. Не исключали и вероятность того факта, что сочетание гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может наблюдаться и при акушерском сепсисе, спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке. Допускали и экзвизитные случаи, когда под диагнозом HELLP может скрываться острая кардиомиопатия, расслаивающаяся аневризмы аорты, гломерулонефрит, гангренозный холецистит, СКВ или феохромоцитома.

Считаем, что, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при тщательной и в то же время оперативной оценке клинической картины и исключении других причин наблюдаемых симптомов.

Установление диагноза HELLP-синдрома предусматривало родоразрешение в течение 24 часов после предварительной стабилизации пациентки. Промедление с родоразрешением было чревато прогрессированием полиорганных нарушений с большой вероятностью летального исхода. В зависимости от подхода к диагностике тяжести состояния беременной и определению показаний к родоразрешению пациентки были разделены на две группы.

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ средней степени у 2 и тяжелой степени у 21 пациентки. Перед родоразрешением у 1 пациентки ПЭ была определена как средней степени

тяжести, а у 22 как тяжелая. Во второй группе при поступлении ПЭ средней степени имела место у 2 и тяжелой степени у 19. На втором этапе ПЭ средней степени у 3 и тяжелой у 18 больных. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 0, декомпенсированная - 2 и несостоятельность с частичной утратой функций - 21), так и на втором этапе (компенсированная - 0, декомпенсированная - 1 и несостоятельность с частичной утратой функций - 22).

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 4 пациенток - в первой группе (1 - 4,35 %), во второй группе (3 - 14,29 %). Тяжелые эпигастральные боли, не купирующиеся приемом антацидов, должны вызывать высокую настороженность. Одним из характерных симптомов (часто поздним) данного состояния является симптом «темной мочи» (цвета «Кока-колы»).

У 28-и пациенток имела место головная боль, которую 12 характеризовали как сильную и стойкую и 14 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 8 больных. Следует отметить, что осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи, и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 8 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 4 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 28 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 8 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 34 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение

количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 26 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 12 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 9. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки гипоксии (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 14 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 9 больных, а повышение ЧСС у 38. Диастолическое давление было повышено у 13 больных. На боль в эпигастральной области и в правом подреберье жаловались 24 пациентки. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 32, 2 степени у 10 и 3 степени у 6 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 5 больных ЧДД была нормальной, у 2 имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 16 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 12, а влажные хрипы выслушивались у 11 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 16 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 12.

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у 18 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 6 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 4, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 5 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 9 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 19. ОПСС менее 1200 дин $\times$ сек/см⁵ у 8, а у 2 более 1500 дин $\times$ сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 16 женщин, а спутанный разговор у 4 больных.

При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 11 женщин, ретинопатия у 7. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 13 больных было от 30 до 60 мл, а у 12 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 13 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 10 менее 400 мл. Бурый цвет мочи имел место у 9 пациенток. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 16 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 7 больных, а выше 0,7 % у 9. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 6, 2 степени у 7 и 3 степени у 6 больных. У 18 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 5 возникли в срок то 31 до 35 недель.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с HELLP синдромом при поступлении.

Так, при изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с HELLP-синдромом характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(79,35 \pm 2,37)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(76,86 \pm 2,13)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй группе был ниже $(69,09 \pm 1,60)$ г/л, чем в первой $(79,52 \pm 1,60)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(98,57 \pm 1,88)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(90,0 \pm 1,35)$ г/л.

Обращало на себя внимание и наличие лейкоцитоза. Так, уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(10,78 \pm 0,83) \times 10^9/\text{л}$ и $(10,33 \pm 0,86) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о значительном напряжении или угнетении

иммунных механизмов и подтверждало наличие интоксикации. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево носил лейкомоидный (определялись миелоциты, метамиелоциты, иногда промиелоциты) или регенеративный (увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов) характер. На втором этапе исследования в первой группе $(10,83 \pm 1,94) \times 10^9/\text{л}$, уровень лейкоцитоза был достоверно ниже чем во второй $(8,13 \pm 0,59) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(13,02 \pm 0,30) \times 10^9/\text{л}$, в первой группе динамика была положительной - $(10,39 \pm 0,31) \times 10^9/\text{л}$.

Изучение лейкоцитарной формулы заставляло обратить внимание на отличие в величине палочкоядерного сдвига у пациентов в 1 и 2 группах на 2 этапе исследования. Так в 1 и 2 группах относительное содержание палочкоядерных лейкоцитов составило соответственно $(8,26 \pm 0,31) \%$ и $(13,86 \pm 0,30) \%$ и достоверно ($P < 0,05$) отличалось от контроля – $(3,95 \pm 0,20) \%$. После родоразрешения в первой группе палочкоядерные формы составляли $(6,92 \pm 0,14) \%$, а во второй группе соответственно $(16,38 \pm 2,76) \%$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 13 больных составил 2,1-7,0; у 5 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имели 5 беременных.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(35,70 \pm 1,23) \text{ мм/ч}$ и $(36,19 \pm 1,29) \text{ мм/ч}$ (контроль – $23,26 \pm 0,62) \text{ мм/ч}$. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(28,78 \pm 1,14) \text{ мм/ч}$ и второй $(35,70 \pm 1,23) \text{ мм/ч}$ группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных HELLP синдромом была характерна лимфопения. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе $(14,35 \pm 0,74) \%$ были выше,

чем во второй ($10,09 \pm 0,48$) %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло ($20,43 \pm 0,23$) %, а во второй группе ($16,57 \pm 0,59$) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа. Самый низкий уровень содержания лимфоцитов (9,5 %) в периферической крови перед родоразрешением отмечен в том случае, когда период восстановления органных функций был наиболее длительным.

Установлено, что снижение абсолютного количества лимфоцитов также резко ухудшает прогноз. В 1 и 2 группах, до лечения, у 16 больных уровень абсолютного количества лимфоцитов не превышал 1 тыс. клеток в 1 мкл крови. В группе 2 т.е. в той группе, где при определении показаний к родоразрешению не определялась тяжесть СПОН, пролонгация беременности приводила к неблагоприятным последствиям (развивался ДВС синдром и кровотечение, замирал плод, развивалась дыхательная и почечная недостаточность).

Для больных HELLP-синдромом были характерны и сосудисто-тромбоцитарные нарушения. В 1 и 2 группах пациенток уровень тромбоцитов при поступлении достоверно ($p < 0,05$) отличался от контроля ($231,00 \pm 4,35$) $\times 10^9/\text{л}$ и составил ($64,50 \pm 6,80$) $\times 10^9/\text{л}$ и ($50,62 \pm 5,6$) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе ($58,2 \pm 5,6$) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй ($42,9 \pm 3,27$) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее в первой группе ($127,9 \pm 845$) $\times 10^9/\text{л}$, чем во второй ($79,3 \pm 5,4$) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($41,48 \pm 0,56$) сек и 2 ($41,77 \pm 0,58$) сек группах при поступлении отличалось от контроля, но данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была недостоверной. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($36,78 \pm 0,44$) сек и во второй ($32,71 \pm 0,41$) сек.

ПВ в 1 ($20,65 \pm 0,21$) сек и 2 ($21,43 \pm 0,25$) сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила

соответственно в первой группе ($21,09 \pm 0,26$) сек и во второй ($22,69 \pm 0,17$) сек. После родоразрешения уровень ПВ в первой группе ($18,91 \pm 0,30$) сек и во второй ($19,95 \pm 0,31$) сек.

ТВ в 1 ($21,65 \pm 0,21$) сек и 2 ($21,43 \pm 0,25$) сек группах при поступлении отличалось от контроля и не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно в первой группе ($22,09 \pm 0,24$) сек и во второй ($24,86 \pm 0,21$) сек. После родоразрешения уровень ТВ в первой группе ($17,94 \pm 0,32$) сек и во второй ($19,09 \pm 0,31$) сек.

Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($13,70 \pm 1,23$) мг % (1 группа) и ($14,19 \pm 1,29$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг % и были выше нормы в 3-4 раза. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составил ($11,78 \pm 1,22$) мг %, а во второй ($14,19 \pm 1,05$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($4,74 \pm 0,16$) мг %, а во второй ($8,48 \pm 0,11$) мг %.

Фибриноген при поступлении был ниже контрольных цифр и составил в 1 и 2 группах соответственно ($1,08 \pm 0,09$) г/л и ($1,07 \pm 0,07$) г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили ($1,6 \pm 0,09$) г/л, во второй соответственно ($1,08 \pm 0,06$) г/л. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы ($3,03 \pm 0,04$) г/л чем у второй ($2,12 \pm 0,03$) г/л.

Изучали уровень свободного гемоглобина в венозной крови. При поступлении он имел место у 36 % пациенток в 1 и 2 группах и составил при поступлении в 1 группе ($0,64 \pm 0,02$) % и во второй ($0,62 \pm 0,02$) %. На втором этапе его показатели составили ($0,40 \pm 0,01$) % и ($0,46 \pm 0,06$) %. В результате интенсивной терапии и родоразрешения его цифры были ($0,24 \pm 0,02$) % и ($0,42 \pm 0,01$) % соответственно в 1 и 2 группах.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Наибольшие отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе

его цифры составили $(145,09 \pm 1,14)$ ммоль/л, а во второй $(145,43 \pm 1,23)$ ммоль/л. Перед родоразрешением его цифры оставались повышенными и были равны $(143,70 \pm 1,23)$ ммоль/л и $(143,05 \pm 0,78)$ ммоль/л. В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил $(138,70 \pm 0,16)$ ммоль/л и во второй $(141,29 \pm 0,38)$ ммоль/л.

Признаком цитолиза, преимущественно клеток печени являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличался от контроля и составил в 1 группе $(74,74 \pm 4,88)$ МЕ/л и во 2 $(73,57 \pm 5,32)$ МЕ/л. На втором этапе соответственно $(78,17 \pm 4,38)$ МЕ/л и $(145,09 \pm 1,14)$ МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе $(63,0 \pm 1,41)$ МЕ/л и во второй $(73,09 \pm 1,35)$ МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили в 1 группе $(79,74 \pm 7,17)$ МЕ/л, а во 2 $(88,67 \pm 5,12)$ МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах $(84,09 \pm 6,05)$ МЕ/л и $(98,62 \pm 5,15)$ МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе $(48,09 \pm 2,66)$ МЕ/л и во 2 группе $(78,14 \pm 2,01)$ МЕ/л.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группа соответственно $(52,70 \pm 6,48)$ МЕ/л и $(54,48 \pm 5,90)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(48,52 \pm 4,08)$ МЕ/л, а во второй повысился до $(69,05 \pm 4,15)$ МЕ/л. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения, этот показатель снизился в 1 группе до $(38,70 \pm 1,23)$ МЕ/л, а во второй до $(45,00 \pm 0,78)$ МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(178,0 \pm 4,9)$ мкмоль/л и во второй $(102,0 \pm 4,66)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(129,0 \pm 4,6)$ мкмоль/л, а во 2 группе $(172,48 \pm 21,18)$ мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся $(58,28 \pm 6,80)$ мкмоль/л во 2 группе $(87,5 \pm 1,6)$ мкмоль/л. Следует отметить, что что увеличение билирубина за счет прямой и непрямой фракций было примерно равноценным.

Наряду с уровнем билирубина мы отмечали увеличение уровня ГГТ, которая при поступлении была увеличена и составила в 1 группе $(29,39 \pm 1,57)$

МЕ/л и $(28,67 \pm 1,50)$ МЕ/л во второй. На втором и третьем этапе лечения отмечена тенденция к снижению ГГТ в 1 и во 2 группах.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе $(288,87 \pm 49,54)$ мкмоль/л и во 2 $(315,33 \pm 60,2)$ мкмоль/л. При поступлении уровень острого повреждения почек соответствовал RIFLE – I и RIFLE – F как в первой ($n = 23$), так и во второй ($n = 21$) группе. Пациенток с олигурической формой - RIFLE – F в первой группе было 3, а во второй 8. У пациентов этой группы применяли ренальные (2-4 мг/кг массы тела/ мин) дозировки допмина. Рассчитывали на то, что эта дозировка почти исключительно стимулирует бета-адренорецепторы, при этом повышается сократимость миокарда и сердечного выброса, незначительно АД, прямое увеличение ЧСС, увеличение объемной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Преимущество отдавали постоянному введению раствора (перфузором или инфузором внутривенно капельно).

Кроме того, у 1 пациентки из первой группы и 2 пациенток из второй критерии RIFLE предусматривали такой исход как «персистирующая ОПН» («loss» - «утрата»). Эти пациентки нуждались в проведении почечной заместительной терапии.

Уровень мочевой кислоты в плазме значительно и достоверно превышал контрольные показатели и был равен в 1 группе $(486,87 \pm 20,7)$ мкмоль/л, а во 2 $(437,0 \pm 15,64)$ мкмоль/л в сравнении с контролем $(270,95 \pm 11,76)$ мкмоль/л. На 2 этапе этот показатель был достоверно ниже чем на первом этапе. Во второй группе эта тенденция не прослеживалась. После проведенного лечения показатели мочевой кислоты составили в 1 и 2 группе соответственно $(273,0 \pm 1,4)$ мкмоль/л и $(317,71 \pm 8,96)$ мкмоль/л.

Существует мнение, что при осложненных формах ПЭ, в частности при HELLP синдроме в результате ишемических и реперфузионных процессов повреждаются ферментные системы биологического окисления и происходит неуправляемая продукция кислородных радикалов, повреждающих ткани. Эту

гипотезу подтверждают полученные нами результаты состояния оксидантной и антиоксидантной системы.

Интенсивность ПОЛ в лимфоцитах оценивали по содержанию МДА, МСМ 254, уровня лактата. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). Уровень вторичного продукта ПОЛ - МДА при поступлении в 1 и 2 группе достоверно отличался от контроля и составил $(14,94 \pm 0,42)$ Е/мл и $(14,44 \pm 0,59)$ Е/мл. После родоразрешения и проведенной ИТ его уровень был равен в 1 группе $(11,48 \pm 0,39)$ Е/мл и во 2 группе $(12,92 \pm 0,48)$ Е/мл.

МСМ 254 при поступлении в 1 группе составил $(0,34 \pm 0,01)$ Е/мл, а во 2 группе $(0,30 \pm 0,01)$ Е/мл, что достоверно превышало уровень контрольных показателей. На третьем этапе исследований цифры МСМ 254 достоверно отличались от показателей на первом этапе в первой группе, но не отличались у пациентов второй группы.

Состояние антиоксидантной системы защиты клеток определяли по содержанию СОД, ПГЭ и витамина Е. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). У пациентов 1 $(25,72 \pm 1,71)$ Е/мг, и 2 группы $(24,48 \pm 1,81)$ Е/мг. величина СОД отличалась от показателей контроля и не отличалась между собой. После проведенного родоразрешения и ИТ в первой группе СОД составил $(51,57 \pm 2,12)$ Е/мг, а во второй $(37,91 \pm 1,69)$ Е/мг. Величина эндогенного антиоксиданта α – токоферола (вит. Е) при поступлении составляла в 1 и 2 группе соответственно $(4,52 \pm 0,1)$ мкмоль/л и $(4,45 \pm 0,17)$ мкмоль/л. На третьем этапе показатели составили соответственно $(6,36 \pm 0,14)$ мкмоль/л и $(5,68 \pm 0,1)$ мкмоль/л.

Сумма метаболитов оксида азота – нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) в сыворотке крови при поступлении у больных 1 и 2 группы достоверно не отличалась от показателей контроля и между собой.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 $(1,18 \pm 0,12)$ г/л и 2 $(1,16 \pm 0,04)$ г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед

родоразрешением в первой группе протеинурия составила $(0,98 \pm 0,09)$ г/л и во второй $(1,22 \pm 0,10)$ г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой $(0,35 \pm 0,01)$ г/л и во второй $(0,65 \pm 0,06)$ г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила $(45,48 \pm 0,78)$ г/л, а во второй $(45,05 \pm 3,57)$ г/л. Перед родоразрешением в первой и второй группах соответственно уровень белка в плазме составил соответственно $(49,70 \pm 0,56)$ г/л и $(47,57 \pm 2,70)$ г/л. На 3 этапе исследования белок плазмы составил $(57,95 \pm 0,78)$ у пациенток 1 группы и $(52,01 \pm 0,6)$ г/л во второй группе.

У 46 % больных второй группы был превышен объем инфузионной терапии, что неблагоприятным образом отразилось на функции уже скомпроментированных легких и головного мозга. Типичными проявлениями СОЛП и РДСВ были одышка, снижение сатурации и акроцианоз, аускультация разнокалиберных сухих и влажных хрипов.

Дыхательная недостаточность средней степени тяжести была выявлена у 54 (88 %) и тяжелой степени у 8 (12 %) больных. Причиной дыхательной недостаточности, у 46 % больных была чрезмерная инфузионная нагрузка. У 7-х больных во второй группе степень тяжести дыхательных нарушений потребовала проведения инвазивной ИВЛ до и после родоразрешения в течение 3-4 суток. В первой группе инвазивная ИВЛ после родов была проведена на протяжении 1-2 суток у 2 больных.

Нарушения кровообращения наблюдали у всех больных HELLP синдромом, хотя механизмы формирования их имели некоторые особенности. Это отражалось, прежде всего, на изменениях показателей ЭКГ. Наиболее типичными были нарушения частоты сердечных сокращений. У 98 % пациентов частота пульса превышала 90 ударов в 1 минуту. У 2 % больных была выявлена брадикардия (менее 40 ударов в 1 минуту). Наряду с этим имели место

диффузные изменения миокарда, снижение вольтажа Т-1, 2, 3, расширение комплекса QRS.

Традиционным визуальным признаком гемолиза считали наличие мочи темно-бурого цвета (рисунок 6.1). Лабораторным критерием было наличие свободного гемоглобина в венозной крови более 0,4 %. Однако эти признаки уже свидетельствуют о грубых изменениях гемостаза и о высоком риске развития полиорганной несостоятельности. Для диагностики гемолиза на более ранней стадии у всех пациенток с преэклампсией изучали структуру эритроцитов в мазке крови. При наличии гемолиза обнаруживали измененные эритроциты (более 0,27 %). Зубчатые, сморщенные, разрушенные с резко очерченными краями (акантоциты, эхиноциты), мишеневидные эритроциты. Маленькие, неправильной формы фрагменты эритроцитов (звездчатые клетки) и шистоциты. Наблюдалась полихромазия (различная окраска), в том числе тени эритроцитов (рисунок 6.2). Наличие изменений в мазке крови свидетельствовало о наличии тяжелой преэклампсии с нарушениями в системе гемостаза (рисунок 6.3, 6.4, 6.5) и было одним из совокупных критериев к досрочному родоразрешению. Только своевременное родоразрешение может предотвратить прогрессирование HELLP-синдрома, но его развитие возможно и в ближайшем послеродовом периоде.

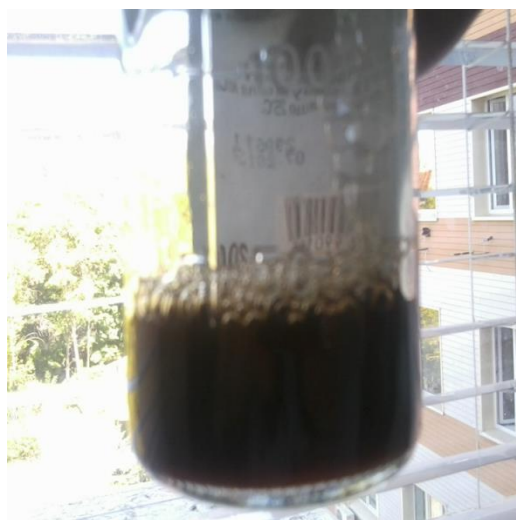


Рисунок 6.1. Моча «бурого» цвета у пациентки с HELLP-синдромом

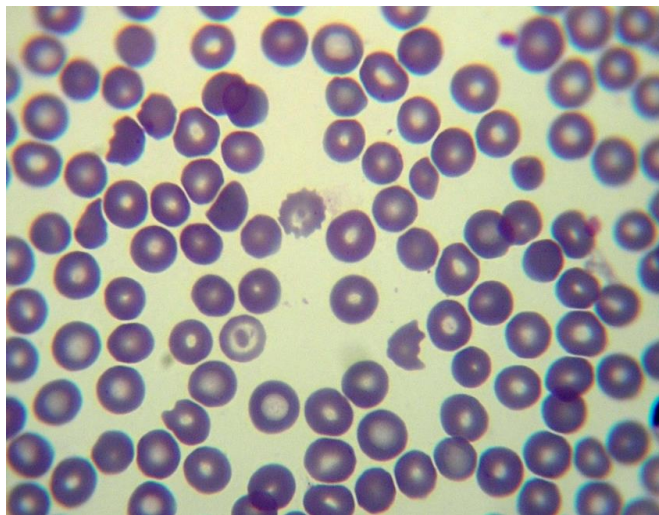


Рисунок 6.2. Измененные эритроциты в мазке крови у пациентки с тяжелой ПЭ. Окраска гематоксилин-эозином

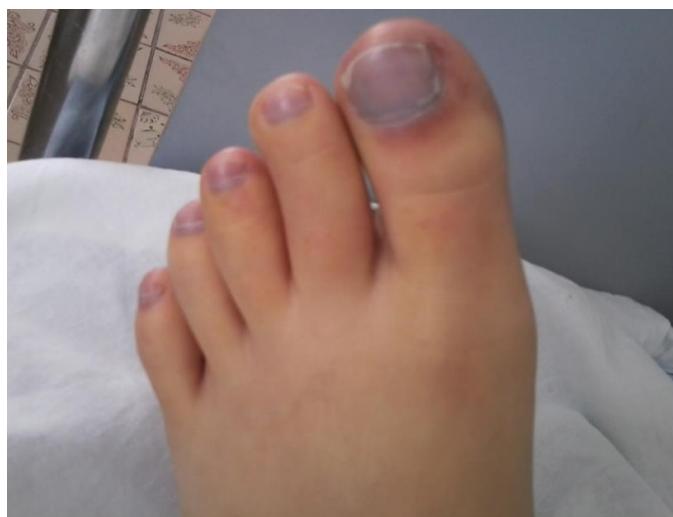


Рисунок 6.3. Акроцианоз у пациентки с HELLP-синдром при поступлении



Рисунок 6.4. Кровоизлияния в коже различной интенсивности у пациентки с HELLP-синдром при поступлении



Рисунок 6.5. Состояние микроциркуляции в процессе интенсивной терапии у пациентки с HELLP-синдром

Осуществлялась комплексная оценка внутриутробного состояния плода (биофизический профиль, кардиотокография (КТГ) и доплерометрия) и новорожденного (при рождении и адаптации после рождения, исход).

6.1.2. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с HELLP - синдромом

Придерживаемся мнения, что применение кортикостероидов не предотвращает развитие и прогрессирование клинической картины HELLP-синдрома, но может снизить степень тромбоцитопении и способствовать подготовке легких плода. Применяли дексаметазон в дозе 28-32 мг парентерально по схеме за три приема.

Считали, что только своевременное родоразрешение может предотвратить прогрессирование HELLP-синдрома. Во всех случаях, где диагностирован HELLP-синдром, оперативное родоразрешение проводили в условиях общей анестезии.

Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено у 34 женщин с HELLP-синдромом. Во второй группе синдром до родов не был распознан у 4 женщин, где произошли самостоятельные роды. У всех анестезия была комбинированной или тотальной внутривенной с ИВЛ. У 6 женщин диагноз HELLP-синдрома был установлен через 6-24 часа после самостоятельных родов.

У пациенток второй группы имела место пролонгация беременности (2-3) сут по сравнению с пациентками первой группы (1) сут и была связана с запоздалой диагностикой синдрома. На этом фоне состояние больных имело тенденцию к ухудшению, на фоне прогрессирования полиорганных нарушений. В первой группе изначально определяли степень полиорганных нарушений по предложенной шкале PPDS. Методика диагностики и оценка степени полиорганных нарушений позволила родоразрешить беременную своевременно, до трансформации полиорганных нарушений или в некоторых случаях недостаточности в стадию несостоятельности.

Ведение пациенток с HELLP синдромом или подозрением на него осуществлялось в соответствии со следующей тактикой: немедленная госпитализация или перевод в отделение ИТ, выполнение стандартного обследования, стабилизация состояния женщины, оценка состояния плода, контроль АД, магниезиальная терапия, планирование родоразрешения и вида анестезии. Считаем обязательным в послеродовом периоде проводить наблюдение за роженицами в палате ИТ не менее 48 часов после родоразрешения.

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче) и, принимая во внимание отсутствие возможности проведения гемодиализа у пациенток первой группы, на первых этапах оказания помощи придерживались консервативной тактики (рисунок 6.6.).

Оценивали наличие или отсутствие мочи. При сохраненном диурезе (более 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 ОПН.

При олигурии (анурии) ограничивали объем инфузий до 600 мл в сутки и начинали проведение плазмафереза (рисунок 6.7.). Признаками почечной недостаточности 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 нарушения функции почек было нарастание уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза или развитие почечной дисфункции и недостаточности стадии «I» или «F» по классификации «RIFLE».



Рисунок 6.6. Алгоритм проведения интенсивной терапии у пациенток с гемолизом

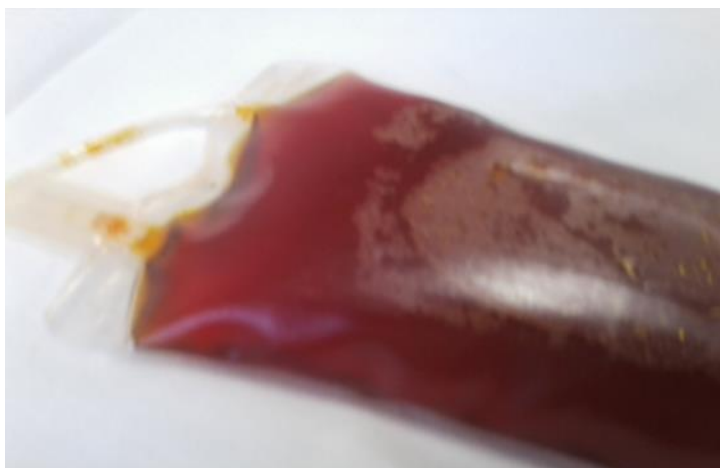


Рисунок 6.7. Эксфузированная плазма

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 %), развитием ОПП (32 %), ДВС синдром (24 %).

В связи с наличием изменений в системе гемостаза вариантом выбора была общая анестезия с ИВЛ, которую проводили по общепринятым методикам.

С целью профилактики кровотечения вводили протромплекс.

6.2. Острая жировая дистрофия печени беременных

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДП) относится к редким осложнениям беременности и сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. В МКБ-10 эта патология отнесена к рубрике K-72 «Печеночная недостаточность, которая не классифицирована в других рубриках». Терминология этого заболевания не имеет однозначного значения: «острая жировая дистрофия печени беременных» (ОЖДПБ), «острая жировая инфильтрация печени беременных» (ОЖИПБ), «острый жировой гепатоз

беременных» (ОЖГБ), acute fatty liver of pregnancy (AFLP). Этиология заболевания до конца не известна. Однако большинство исследователей относят ОЖДП к митохондриальным цитопатиям, при которых жировое перерождение печени является проявлением системной патологии митохондрий. Не исключена вероятность развития ОЖДП в 3 триместре беременности в результате воздействия на организм матери, гетерозиготной по дефекту метаболизма жирных кислот, плода, который имеет этот дефект. Но это только один из возможных механизмов развития ОЖДП. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот.

6.2.1 Диагностика острой жировой дистрофии печени и определение степени тяжести полиорганных нарушений

Клиническое течение ОЖДП включало два периода 1) безжелтушный – продолжительностью от 2 до 5 недель. В этот период больные отмечали плохой аппетит, слабость, изжогу, тошноту, рвоту, боль и/или ощущение тяжести в эпигастральной области, зуд кожи, снижение массы тела. 2) желтушный период при котором наблюдали клинику нарушений со стороны печени и почек: желтуху, олигоанурию, периферические отеки, накопление жидкости в серозных полостях, антенатальную гибель плода.

Всем пациенткам при поступлении проводилась экспресс-диагностика ВИЧ и вирусных гепатитов. В последствии эти обследования дублировались в плановом порядке.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами. В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

У 14 пациенток имела место головная боль, которую 8 характеризовали как сильную и стойкую и 6 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии как правило оценивался анестезиологом-

реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 7 больных. Следует отметить, что осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи, и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 4 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 3 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 9 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 19 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 12 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 23 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 9 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 6. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений у беременных. Признаки дыхательной недостаточности (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 11 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 7 больных, а повышение ЧСС имело место у 29. Диастолическое давление было повышено у 18 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 32 пациентки. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 16, 2 степени у 11 и 3 степени у 12 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 7 больных ЧДД была нормальной, у 3-х имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 17 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 3, а влажные хрипы выслушивались у 4-х

больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 5-и больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 8-и.

Для оценки функции сердечнососудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у была у 12 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 13 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 13, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 9 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 11 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 7. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 12, а у 4 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 15 женщин, а спутанный разговор у 3 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 12-и женщин, ретинопатия у 7. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 16 больных было от 30 до 60 мл, а у 14 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 13 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 10 менее 400 мл. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 4 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,7 % у 5 больных, а выше 0,7 % у 2. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 12, 2 степени у 5 и 3 степени у 3 больных. У 17 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 3 возникли в срок то 31 до 35 недель.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с HELLP-синдромом при поступлении.

При изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ОЖДП характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(98,30 \pm 2,12)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(100,68 \pm 1,91)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй $(96,74 \pm 0,45)$ г/л и в первой группе $(103,80 \pm 3,10)$ г/л. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(105,0 \pm 1,29)$ х 10¹²/л, был достоверно выше, чем во второй $(96,35 \pm 2,54)$ г/л.

Характерным было и наличие лейкоцитоза. Уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(9,99 \pm 0,64)$ х 10⁹/л и $(9,37 \pm 0,41)$ х 10⁹/л (контроль $(6,80 \pm 0,11)$ х 10⁹/л), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о преобладании воспалительных процессов и подтверждало наличие интоксикации. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево носил регенеративный (увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов) характер. На втором этапе исследования в первой группе $(11,02 \pm 1,17)$ х 10⁹/л уровень лейкоцитоза был достоверно ниже чем во второй $(15,63 \pm 1,51)$ х 10⁹/л. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(12,89 \pm 0,32)$ х 10⁹/л, в первой группе динамика была положительной - $(9,84 \pm 0,45)$ х 10⁹/л.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 14 больных составил 2,1-7,0; у 4 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имели 2 беременных. (изменить в соответствии с группой)

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(33,75 \pm 1,0)$ мм/ч и $(35,84 \pm 1,05)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения сохранялись повышенные показатели в первой $(28,55 \pm 0,68)$ мм/ч и второй

(33,89±0,85) мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных ОЖДП была характерна лимфопения. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе (16,95±1,72) % были выше, чем во второй (12,37±0,69) %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло (18,15±1,83) %, а во второй группе (14,26±1,37) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

У больных ОЖДП при поступлении имело место снижение тромбоцитов и в 1 (154,8±12,8) $\times 10^9/\text{л}$ и во 2 (149,68±9,04) $\times 10^9/\text{л}$ группах. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе (159,1±14,5) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй (122,68±6,76) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде количество тромбоцитов во второй группе (152,53±15,66) $\times 10^9/\text{л}$ было достоверно ниже чем в первой (175,3±17,1) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 (41,55±2,20) сек и 2 (42,53±1,95) сек группах при поступлении отличалось от контроля и данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно (40,40±1,44) сек и во второй (42,0±1,29) сек. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе (38,0±0,87) сек и во второй (43,68±0,24) сек. Отличие уровня АЧТВ во второй группе от показателей в контрольной группе свидетельствует, что у этих больных имели место нарушения внутреннего пути свертывания.

Внешний путь свертывания оценивали с помощью протромбинового времени, цифры которого при поступлении в первой группе составили (17,30±0,63) сек и во второй (19,75±0,43) сек, что отличалось от контроля и свидетельствовало о дефиците факторов VII, V, X, II, поражении паренхимы печени и ДВС синдроме. На втором этапе исследования показатели ПВ в 1 (16,86±0,38) сек и 2 (22,47±1,14) сек группе отличались между собой, а на третьем этапе у пациентов первой группы (14,86±0,38) сек с имелась более стойкая

тенденция к нормализации этого показателя, чем во второй группе ($18,37 \pm 0,11$) сек.

Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($7,37 \pm 0,60$) мг % (1 группа) и ($8,31 \pm 0,95$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг % и были выше нормы примерно в 2 раза. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составили ($12,15 \pm 1,05$) мг %, а во второй ($14,79 \pm 1,24$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($4,38 \pm 0,86$) мг %, а во второй ($6,89 \pm 0,32$) мг %.

Фибриноген при поступлении отличался от контроля и составил в 1 и 2 группах соответственно ($2,45 \pm 0,47$) г/л и ($2,10 \pm 0,36$) г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили ($4,59 \pm 0,83$) г/л, во второй соответственно ($3,92 \pm 0,69$) г/л. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы ($2,55 \pm 0,35$) г/л чем у второй ($5,41 \pm 0,13$) г/л.

При изучении уровня свободного гемоглобина в венозной крови пациенток первой ($0,51 \pm 0,06$) % и второй ($0,50 \pm 0,09$) % групп с ОЖДП при поступлении в сравнении с контролем ($0,30 \pm 0,01$) % имели место отклонения. На втором этапе эти цифры соответствовали в первой группе ($0,43 \pm 0,04$) % и во второй ($0,44 \pm 0,04$) %. На 3 -4 сутки после родоразрешения показатели в обеих группах не отличались от контроля.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Небольшие достоверные отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили ($135,92 \pm 0,29$) ммоль/л, а во второй ($138,53 \pm 0,18$) ммоль/л. Показатели на втором этапе исследования в первой группе соответствовали ($138,11 \pm 1,30$) ммоль/л и во второй ($144,37 \pm 1,31$) ммоль/л. В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил ($140,53 \pm 1,36$) ммоль/л и во второй ($139,74 \pm 0,45$) ммоль/л.

Признаком цитолиза являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличалась от контроля и составила в 1

группе ($101,23 \pm 16,43$) МЕ/л и во 2 ($109,31 \pm 20,13$) МЕ/л. На втором этапе соответственно ($137,74 \pm 22,96$) МЕ/л и ($165,84 \pm 16,93$) МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе ($48,25 \pm 0,58$) МЕ/л и во второй ($86,52 \pm 5,52$) МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили в 1 группе ($152,74 \pm 22,64$) МЕ/л, а во 2 ($149,74 \pm 15,66$) МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах ($133,62 \pm 23,42$) МЕ/л и ($169,63 \pm 26,94$) МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе ($72,91 \pm 23,06$) и во 2 группе ($131,37 \pm 10,19$).

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группах соответственно ($42,75 \pm 6,81$) МЕ/л и ($53,10 \pm 6,08$) МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы снизился до ($37,29 \pm 6,73$) МЕ/л в первой группе, а во второй ($51,79 \pm 5,64$) МЕ/л. достоверно не изменился по сравнению с данными при поступлении. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот показатель снизился в 1 группе до ($31,27 \pm 4,86$) МЕ/л, а во второй составил ($36,47 \pm 2,70$) МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе ($76,8 \pm 12,0$) мкмоль/л и во второй ($102,0 \pm 4,66$) мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял ($72,3 \pm 10,9$) мкмоль/л, а во 2 группе ($119,68 \pm 4,76$) мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся ($49,6 \pm 13,3$) мкмоль/л во 2 группе ($71,15 \pm 4,53$) мкмоль/л. Следует отметить, что наблюдали увеличение билирубина в большей степени за счет прямой фракции.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе ($137,24 \pm 15,08$) мкмоль/л и во 2 ($141,95 \pm 13,21$) мкмоль/л. Степень острого повреждения почек по классификации RIFLE – I в первой группе диагностировали у 14 пациенток, а во второй у 8. Степень RIFLE – F – соответственно у 6 пациенток первой группы и у 11 во второй. На втором этапе цифры креатинина плазмы во второй группе ($159,63 \pm 13,57$) мкмоль/л были выше, чем на первом этапе. В первой группе уровень креатинина на втором этапе снизился и составил ($107,96 \pm 12,88$) мкмоль/л. При остром повреждении почек в этих стадиях применяли внутривенно

капельно допмин в дозе 2-3 мкг/кг/мин. После проведенного лечения в первой и во второй группе уровень креатинина составил $(62,33 \pm 10,80)$ мкмоль/л и $(92,17 \pm 2,85)$ мкмоль/л.

Окислительный стресс и неадекватность работы механизмов антиоксидантной защиты (количество и активность ферментных и неферментных антиоксидантов и антиоксидантных систем) играют важную роль в патогенезе критических состояний в акушерстве, являются запускающим механизмом вначале функциональных, а затем необратимых изменений в иммунной, гуморальной и нервной системах, в физиологических функциях и метаболических реакциях. Это, в конечном счете, приводит к развитию разнообразных патологических синдромов с теми или иными клиническими проявлениями. В связи с чем, интенсивность ПОЛ в лимфоцитах оценивали по содержанию МДА, МСМ 254, уровня лактата. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). Уровень вторичного продукта ПОЛ - МДА при поступлении в 1 и 2 группе достоверно отличался от контроля и составил $(17,71 \pm 1,02)$ Е/мл и $(17,97 \pm 1,05)$ Е/мл. После родоразрешения и проведенной ИТ его уровень был равен в 1 группе $(10,68 \pm 0,27)$ Е/мл и во 2 группе $(14,84 \pm 0,28)$ Е/мл.

МСМ 254 при поступлении в 1 группе составил $(0,42 \pm 0,03)$ Е/мл, а во 2 группе $(0,40 \pm 0,03)$ Е/мл, что достоверно превышало уровень контрольных показателей. На третьем этапе исследований цифры МСМ 254 $(0,26 \pm 0,01)$ Е/мл достоверно отличались от показателей на первом этапе в первой группе, в отличие от пациенток второй группы $(0,29 \pm 0,01)$ Е/мл.

Состояние антиоксидантной системы защиты клеток определяли по содержанию СОД, ПГЭ и витамина Е. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). У пациентов 1 $(31,32 \pm 2,25)$ Е/мг, и 2 группы $(27,22 \pm 2,59)$ Е/мг. Величины СОД при поступлении отличались от показателей контроля и не отличались между собой. После проведенного родоразрешения и ИТ в первой группе СОД составил $(51,59 \pm 0,92)$ Е/мг, а во второй $(41,73 \pm 0,97)$ Е/мг. Величина эндогенного антиоксиданта α -

токоферола (вит. Е) при поступлении составляла в 1 и 2 группе соответственно $(5,84 \pm 0,44)$ мкмоль/л и $(6,53 \pm 0,67)$ мкмоль/л. На третьем этапе показатели составили соответственно $(6,84 \pm 0,10)$ мкмоль/л и $(4,32 \pm 0,12)$ мкмоль/л.

Сумма метаболитов оксида азота – нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) в сыворотке крови при поступлении у больных 1 и 2 группы достоверно не отличалась от показателей контроля и между собой.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 $(3,37 \pm 0,75)$ г/л и 2 $(3,23 \pm 0,64)$ г/л группах при поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила $(3,30 \pm 0,91)$ г/л и во второй $(4,73 \pm 0,86)$ г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой $(0,38 \pm 0,05)$ г/л и во второй $(1,97 \pm 1,61)$ г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила $(50,30 \pm 1,33)$ г/л, а во второй $(49,89 \pm 0,91)$ г/л. На втором и третьем этапах исследования показатели в первой и второй группе достоверных отличий между собой не имели.

6.2.2. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с острой жировой дистрофией печени

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: антигипертензивная терапия – допегит 2-4 г в сутки, нифедипин, в том числе пролонгированные формы, клонидин, 25 % магния сульфат, как противосудорожный препарат с антигипертензивным действием; парентерально кортикостероиды (дексаметазон 20-28 мг/сут); трансфузионная терапия (10-20 % альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, криопреципитат по показаниям); респираторная поддержка; нутритивная поддержка; коррекция в системе гемостаза; профилактика стресс-язв ЖКТ; внутривенное введение

иммуноглобулинов; эмпирическая антимикробная терапия по показаниям; экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, АУФОК, переливание рентген-облученной аутокрови).

Во всех случаях, до родоразрешения, проводилась инфузионная терапия кристаллоидами в рестриктивном режиме, преимущество отдавали сбалансированным формам. При поступлении оценка СПОН среди пациенток первой группы по шкале PPDS составила $(45,9 \pm 4,7)$ балла, а перед родоразрешением $(46,6 \pm 7,0)$ балла. По действующим протоколам имела место ПЭ средней степени у двоих, а тяжелой степени у 12 беременных. В зависимости от степени тяжести СПОН принималось решение о досрочном родоразрешении. Во второй группе показаниями к досрочному прерыванию беременности были ориентиры действующих протоколов. При этом ПЭ средней степени выявлена у 7, а тяжелой степени у 12 пациенток. Можно сделать вывод, что во второй группе недооценивали степень полиорганных нарушений, что создавало иллюзию благополучия и откладывало родоразрешение.

С целью профилактики коагулопатических кровотечений перед операцией применяли протромплекс.

Все пациентки в первой группе были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Проводилась общая анестезия по общепринятым правилам. Во второй группе у 5 беременных произошли самостоятельные срочные роды и диагноз ОЖДП был выставлен после родов. Имела место недооценка тяжести пациенток во второй группе, что явилось следствием пролонгации беременности до $(3,6 \pm 1,2)$ суток по сравнению пролонгация в первой группе составила $(1,6 \pm 0,7)$ сут.

6.3. Острый панкреатит у беременных с преэклампсией

Несмотря на то, что беременность - это физиологическое состояние организма, она также является периодом повышенной нагрузки на все органы, особенно значительной для женщин, уже имеющих ту или иную патологию

В настоящее время отмечена тенденция к росту экстрагенитальных заболеваний при беременности, в том числе и хирургических, что оказывает негативное влияние не только на течение и исход гестационного процесса, но и на динамику показателей материнской и перинатальной смертности.

6.3.1. Диагностические критерии проявлений острого панкреатита у беременных с преэклампсией.

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 ($n = 9$). Материнской смертности ни в первой, ни во второй группе не было, частота серьезных осложнений – наблюдалась у 3 беременных (ДВС синдром, лапаротомии и дренирование сальниковой сумки).

Среди установленных причин панкреатита у беременных наиболее часто регистрировался билиарнозависимый вариант ($n = 18$) с более благоприятным исходом, по сравнению с другими формами заболевания. Из небилиарнозависимых вариантов панкреатита отмечены алкогольный ($n = 4$) панкреатит. К сожалению, другие формы панкреатита, ассоциированные с гипертриглицеридемией, гиперпаратиреоидизмом и гиперкальциемией шли под маской идиопатического панкреатита в связи с отсутствием возможности для уточнения диагноза. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных, нельзя исключить случаи панкреатита, развившиеся у беременных с преэклампсией вследствие системных нарушений микроциркуляции.

К факторам, провоцирующим обострение хронического панкреатита у беременных, относили изменение стереотипа питания, особенности

психологического состояния беременной (опасения за исход беременности и роды), снижение физической активности, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, в том числе связанное с изменившимся гормональным фоном.

Панкреатит у беременных дифференцировали с язвенной и желчнокаменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой, а также с внутрипеченочным холестазом беременных, HELLP синдромом, острой жировой дистрофией печени.

Одним из основных принципов диагностики панкреатита у беременных считали оценку жалоб. Беременные с острым панкреатитом или обострением хронического панкреатита жаловались на тошноту, рвоту, различной степени выраженности боли в эпигастральной области, правом или левом подреберьях, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу.

Всем больным с подозрением на острый панкреатит выполняли УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Наиболее характерными признаками панкреатита были увеличение размеров и изменение структуры поджелудочной железы, неровность, нечеткость контуров, расширение протоков, кисты и псевдокисты, кальцинаты, сопутствующая патология билиарного тракта, в том числе эховзвесь, камни, холестаз.

Оценка клинических симптомов у пациенток в 1 и 2 группах при поступлении проводилась в соответствии с существующими приказами (№ 676 МОЗ Украины). В первой группе в дополнение к этому тяжесть пациенток и показания к родоразрешению дополнительно оценивались на основании шкалы PPDS.

Характерной жалобой была опоясывающая боль над пупком и в эпигастрии, которая носила постоянный характер и иррадиировала в левое или правое предплечье, частая изнуряющая рвота, не приносящая облегчения, резкая общая слабость.

У 14 пациенток имела место головная боль, которую 8 характеризовали как сильную и стойкую и 8 пациенток отмечали непостоянный характер боли. Симптом гиперрефлексии, как правило, оценивался анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом и имел место у 8 больных. Следует отметить, что осмотр невролога был доступен только по линии экстренной медицинской помощи, и оценка уровня рефлексов непосредственно анестезиологом-реаниматологом могла иметь погрешности. Симптом снижения уровня сознания носил неконкретный характер и был отмечен у 8 больных. Судороги при поступлении не отмечены ни у одной больной, однако со слов родственников было выяснено, что они имели место у 2 больных. Нарушения зрения в виде двоения предметов, мелькания «мушек» отмечали 11 пациенток. Офтальмоскопия при поступлении выполнена только у 13 пациенток, что было связано с отсутствием в центре постоянного офтальмолога. Отеки на лице и руках фиксировались у 15 пациенток. Олигурия (больные отмечали снижение количества мочи за предыдущие сутки) была констатирована у 9 больных. На тяжесть за грудиной жаловались 7 пациенток, а кашель с мокротой или без нее имел место у 8. Уровень ЦВД при поступлении не был измерен ни у одной пациентки, так как от пункции подключичной вены воздерживались в связи с высоким риском возможных осложнений. Признаки дыхательной недостаточности (одышка в покое и при движении в постели, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.) наблюдали у 16 больных. Крепитация или влажные хрипы аускультировались у 7 больных, а повышение ЧСС имело место у 12. Диастолическое давление было повышено у 15 больных. На боль в эпигастрии и в правом подреберье жаловались 17 пациенток. При поступлении в отделение ИТ всем беременным проводилась оценка биофизического профиля плода с помощью УЗИ и кардиотокографии. Нарушения кровообращения 1 степени были диагностированы у 12, 2 степени у 7 и 3 степени у 3 беременных.

Клинические признаки СПОН у пациенток 1 группы дополнительно оценивали с помощью шкалы PPDS. У 9 больных ЧДД была нормальной, у 4

имело место урежение дыхания до 14 в 1 минуту. У 9 – ЧДД превышала 21 в 1 минуту. Акроцианоз наблюдали у 6, а влажные хрипы выслушивались у 4 больных. При самостоятельном дыхании воздухом SaO_2 было менее 95 % у 5 больных, при самостоятельном дыхании 100 % кислородом у 3.

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы использовали доступные и простые в выполнении критерии. Определяли ЧСС, которая у была у 11 женщин в промежутке от 110 до 130 или менее 69 уд. в 1 мин. У 7 женщин имело место повышение АД более чем на 30/15 мм рт. ст. по сравнению с исходным до беременности или в 1 триместре беременности. САД выше 140 мм рт. ст. зафиксировано у 6, а ДАД выше 110 мм рт. ст. у 4 женщин. Показатели работы сердца рассчитывали по формуле Старра. Так УО менее 40 мл был зафиксирован у 8 больных, а МОС менее 3500 мл/мин. у 9. ОПСС менее 1200 дин х сек/см⁵ у 7, а у 3 более 1500 дин х сек/см⁵. Головная боль, сонливость и заложенность носа имела место у 10 женщин, а спутанный разговор у 2 больных. При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки была выявлена у 12 женщин, ретинопатия у 6. Контролировали количество мочи в течение часа, которое у 15 больных было от 30 до 60 мл, а у 7 менее 30 мл/ч. Суточный диурез у 14 пациенток был от 400 до 600 мл, а у 8 менее 400 мл. Бурый цвет мочи имел место у 2 пациенток. Изменения структуры клеток в мазке крови были обнаружены у 3 женщин, свободный гемоглобин в венозной крови от 0,3 до 0,64 % у 4 больных, а выше 0,7 % у 2. Нарушения в фетоплацентарной системе 1 степени у 13, 2 степени у 5 и 3 степени у 4 больных. У 13 женщин признаки ПЭ были впервые выявлены при поступлении, у 9 возникли в срок то 31 до 35 недель.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после родоразрешения в 1 и 2 группах.

При этом установлено, что изменения 50 клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных этих групп до лечения в сравнении с

контролем отличались не достоверно, что свидетельствовало об идентичном исходном уровне тяжести состояния у всех больных с HELLP-синдромом при поступлении.

При изучении общего анализа крови выявлено, что для всех больных с ОП характерно наличие анемии. Уровень гемоглобина у пациентов 1 группы до начала лечения составил $(93,36 \pm 0,72)$ г/л, во 2 группе этот показатель был равен $(94,58 \pm 0,56)$ г/л. Перед родоразрешением (2 этап) уровень гемоглобина во второй и в первой группе достоверно не отличался между собой. После родоразрешения (3 этап) уровень гемоглобина в первой группе $(105,0 \pm 1,29)$ г/л, был достоверно выше, чем во второй $(84,90 \pm 2,82)$ г/л.

Характерным было и наличие лейкоцитоза. Уровень его в периферической крови при поступлении у больных в 1 и 2 группах составил $(12,99 \pm 0,61) \times 10^9/\text{л}$ и $(13,50 \pm 1,04) \times 10^9/\text{л}$ (контроль $(6,80 \pm 0,11) \times 10^9/\text{л}$), при ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о преобладании воспалительных процессов и подтверждало наличие интоксикации. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево носил регенеративный (увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов) характер. На втором этапе исследования в первой группе $(11,60 \pm 0,97) \times 10^9/\text{л}$ уровень лейкоцитоза был достоверно ниже чем во второй $(15,08 \pm 0,89) \times 10^9/\text{л}$. После родоразрешения (3 этап) лейкоцитоз во второй группе сохранялся на цифрах $(14,60 \pm 0,95) \times 10^9/\text{л}$, в первой группе динамика была положительной - $(8,89 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л}$.

Для оценки степени эндогенной интоксикации и соответственно степени тяжести полиорганных нарушений у пациентов первой группы изучали ЛИИ на всех этапах исследования. Так при поступлении ЛИИ у 8 больных составил 2,1-7,0; у 10 пациенток 1,0-2,0 и ЛИИ 7,1-12,0 имели 2 беременных.

О наличии воспалительного процесса свидетельствовала и ускоренная СОЭ. У пациенток до лечения в 1 и 2 группах она была ускорена ($P < 0,05$) и достигала значений $(27,29 \pm 0,67)$ мм/ч и $(27,58 \pm 0,56)$ мм/ч (контроль – $23,26 \pm 0,62$) мм/ч. Причем, не характерна была тенденция к нормализации этого показателя даже при стабилизации общего состояния больной. Так на третьем этапе лечения

сохранялись повышенные показатели в первой ($28,50 \pm 1,41$) мм/ч и второй ($36,00 \pm 1,49$) мм/ч группах. Однако следует отметить, что тенденция к снижению СОЭ у пациенток 1 группы была более устойчивой.

Типичными были и количественные изменения клеток лимфоидного ряда. Для всех больных ОП была характерна лимфопения. Перед родоразрешением цифры лимфоцитов в первой группе ($15,29 \pm 0,93$) % были выше, чем во второй ($13,50 \pm 0,51$) %. После родоразрешения (3 этап) у пациентов 1 группы количество лимфоцитов достигло ($17,91 \pm 0,43$) %, а во второй группе ($12,86 \pm 0,23$) %. Величина лимфопении была различной и отражала степень тяжести заболевания и несостоятельности иммунного ответа.

У больных ОП при поступлении нами не отмечено снижения уровня тромбоцитов ни в 1 ни во 2 группах. Перед родоразрешением уровень тромбоцитов в первой группе ($178,42 \pm 3,11$) $\times 10^9/\text{л}$ был достоверно выше чем во второй ($166,5 \pm 1,1$) $\times 10^9/\text{л}$. В послеродовом периоде количество тромбоцитов во второй группе ($110,7 \pm 7,5$) $\times 10^9/\text{л}$ было достоверно ниже чем в первой ($171,67 \pm 2,31$) $\times 10^9/\text{л}$.

АЧТВ в 1 ($33,21 \pm 0,48$) сек и 2 ($33,50 \pm 0,51$) сек группах при поступлении не отличалось от контроля и данные не отличались между собой. На втором этапе разница между показателями в первой и во второй группах была достоверной и составила соответственно ($35,75 \pm 0,43$) сек и во второй ($37,86 \pm 0,38$) сек. После родоразрешения уровень АЧТВ в первой группе ($37,75 \pm 0,43$) сек и во второй ($41,0 \pm 0,55$) сек. Отличие уровня АЧТВ во второй группе от показателей в контрольной группе свидетельствует, что у этих больных имели место нарушения внутреннего пути свертывания.

Внешний путь свертывания оценивали с помощью протромбинового времени, цифры которого при поступлении в первой группе составили ($18,86 \pm 0,38$) сек и во второй ($19,75 \pm 0,43$) сек, что отличалось от контроля и свидетельствовало о дефиците факторов VII, V, X, II, поражении паренхимы печени, энтеропатии, кишечном дисбактериозе, ДВС синдроме. На втором этапе исследования показатели ПВ в 1 и 2 группе не отличались между собой, а на

третьем этапе у пациентов первой группы ($17,75 \pm 0,43$) сек имелась тенденция к нормализации этого показателя по отношению ко второму этапу.

Повышение уровня РФМК в плазме характерно для активации свертывания крови, причем, чем больше их концентрация, тем выше риск внутрисосудистого тромбообразования. Растворимые фибрин – мономерные комплексы при поступлении в обеих группах ($9,07 \pm 0,59$) мг % (1 группа) и ($8,50 \pm 0,73$) мг % (2 группа) отличались от контроля ($3,14 \pm 0,07$) мг % и были выше нормы в 3-4 раза. Перед родоразрешением РФМК у пациенток 1 группы составили ($11,50 \pm 1,12$) мг %, а во второй ($14,50 \pm 1,04$) мг %. В послеродовом периоде соответственно в первой группе ($8,48 \pm 0,11$) мг %, а во второй ($6,50 \pm 0,51$) мг %. Изменения концентрации фибриногена, в частности уменьшение его количества свидетельствовало об уменьшении потенциала свертываемости крови и соответственно о повышении риска кровотечения. Фибриноген при поступлении отличался от контроля и составил в 1 и 2 группах соответственно ($2,06 \pm 0,08$) г/л и ($2,07 \pm 0,05$) г/л. Перед родоразрешением показатели уровня фибриногена в первой группе составили ($2,01 \pm 0,06$) г/л, во второй соответственно ($1,96 \pm 0,04$) г/л. После родов нормализация цифр фибриногена происходила более интенсивно у пациенток первой группы ($2,59 \pm 0,13$) г/л чем у второй ($2,29 \pm 0,02$) г/л.

При изучении уровня свободного гемоглобина в венозной крови пациенток первой и второй групп с ОП на всех этапах лечения достоверных отличий от контроля не выявлено.

Изучение уровня электролитов плазмы отражало состояние электролитного и косвенно водного баланса пациенток. Достоверные отклонения от группы контроля отмечены при поступлении относительно уровня натрия, так в 1 группе его цифры составили ($136,86 \pm 0,38$) ммоль/л, а во второй ($137,75 \pm 0,43$) ммоль/л. Показатели на втором этапе исследования не отличались от первого в обеих группах. В процессе проводимой ИТ уровень натрия плазмы в 1 группе составил ($136,0 \pm 0,02$) ммоль/л и во второй ($138,58 \pm 0,23$) ммоль/л.

Признаком цитолиза являлись повышенные цифры трансаминаз. Так АЛТ при поступлении у пациенток обеих групп отличался от контроля и составила в 1

группе $(41,71 \pm 1,04)$ МЕ/л и во 2 $(39,42 \pm 1,23)$ МЕ/л. На втором этапе соответственно $(37,50 \pm 0,51)$ МЕ/л и $(39,79 \pm 1,49)$ МЕ/л, а после проведения ИТ и родоразрешения величина АЛТ в 1 группе $(34,25 \pm 0,58)$ МЕ/л и во второй $(46,21 \pm 1,49)$ МЕ/л. Показатели АСТ. также достоверно отличались от контроля и при поступлении в отделение ИТ составили в 1 группе $(44,21 \pm 1,41)$ МЕ/л, а во 2 $(43,50 \pm 1,04)$ МЕ/л. Перед родоразрешением соответственно в 1 и 2 группах $(44,25 \pm 2,32)$ МЕ/л и $(52,93 \pm 4,07)$ МЕ/л. На 3 этапе в 1 группе $(38,58 \pm 0,56)$ МЕ/л и во 2 группе $(64,43 \pm 2,47)$ МЕ/л.

Чаще всего в клинической практике для диагностики активного панкреатита используется определение амилазы в крови и моче. Считается, что сывороточная амилаза повышается через 4-6 ч. от развития заболевания, с максимумом на 1-2 сутки, и нормализуется в течение 6-48 часов, но при развитии осложнений сохраняется более длительно. Следует отметить, что повышение амилазы не является строго специфичной для панкреатита – она может отмечаться при нормальной беременности на поздних сроках, при остром гастроэнтерите, чрезмерной рвоте беременных, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях желчевыводящих путей, перфорации язвы. И, наоборот, активность сывороточной амилазы может быть нормальной при остром панкреатите и панкреонекрозе. Повышение амилазы (диастазы) мочи сохраняется более длительно. Сывороточная липаза более специфична для активного панкреатита, но повышается позднее, чем амилаза – с конца 4-5 суток, оставаясь повышенной 10-13 дней. Сывороточная эластаза наиболее специфична для обострения (острого) панкреатита, повышается с первых часов, и ее повышение держится дольше чем повышение амилазы.

Амилаза была повышена при поступлении у пациенток в 1 и 2 группах соответственно $(83,43 \pm 11,91)$ МЕ/л и $(75,170 \pm 14,57)$ МЕ/л. На втором этапе уровень амилазы в 1 группе снизился до $(75,07 \pm 8,21)$ МЕ/л, а во второй $(75,0 \pm 8,60)$ МЕ/л достоверно не изменился по сравнению с данными при поступлении. В результате проведенной ИТ, в том числе родоразрешения этот

показатель снизился в 1 группе до $(50,92 \pm 6,63)$ МЕ/л, а во второй имел тенденцию к повышению и составил $(96,93 \pm 9,77)$ МЕ/л.

Уровень билирубина отличался от контрольных показателей и составил при поступлении в 1 группе $(54,9 \pm 1,2)$ мкмоль/л и во второй $(53,08 \pm 1,65)$ мкмоль/л. К моменту родоразрешения уровень его в 1 группе составлял $(48,6 \pm 1,3)$ мкмоль/л, а во 2 группе $(47,50 \pm 1,04)$ мкмоль/л. После родоразрешения и проведения ИТ уровень билирубина в 1 группе равнялся $(28,6 \pm 1,3)$ мкмоль/л во 2 группе $(47,5 \pm 1,04)$ мкмоль/л. Следует отметить, что наблюдали увеличение билирубина в большей степени за счет прямой фракции.

Свидетельством повреждения почек был повышенный уровень креатинина плазмы, который при поступлении составил в 1 группе $(118,29 \pm 5,08)$ мкмоль/л и во 2 $(120,17 \pm 0,61)$ мкмоль/л. Имевшее место острое повреждение почек соответствовало RIFLE – I и RIFLE – F. На втором этапе цифры креатинина во второй группе $(126,0 \pm 4,79)$ были выше, чем на первом этапе. В первой группе уровень креатинина на втором этапе снизился и составил $(110,36 \pm 4,76)$ мкмоль/л. С целью улучшения почечного кровотока применяли внутривенно-капельно раствор допмина в дозе 2-3 мкг/кг/мин. После проведенного лечения в первой и во второй группе уровень креатинина составил $(92,17 \pm 2,85)$ и $(106,64 \pm 4,40)$.

Известно, что физиологическая беременность характеризуется развитием окислительного стресса, являющегося одним из центральных механизмов общей системы адаптации к новым условиям состояния организма женщины, при которой наблюдается сбалансированное состояние прооксидантной и антиоксидантной систем на более высоком уровне. Окислительный стресс выполняет в этой ситуации важные физиологические функции, участвуя в запуске механизмов дифференцировки клеток. В кратковременный период относительного дисбаланса между генерацией и элиминированием активных форм кислорода (АФК) происходит адаптация механизмов системы антиоксидантной защиты к нарушению физиологического равновесия. При этом эффективность антиоксидантной системы зависит не столько от абсолютных величин отдельных компонентов системы, сколько от соотношения между ними.

Неспособность системы антиоксидантной защиты (АОЗ) противостоять усилению процессов свободнорадикального окисления приводит к значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций плаценты.

Интенсивность ПОЛ в лимфоцитах оценивали по содержанию МДА, МСМ 254, уровня лактата. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). Уровень вторичного продукта ПОЛ - МДА при поступлении в 1 и 2 группе достоверно отличался от контроля и составил $(17,33 \pm 0,21)$ Е/мл и $(17,40 \pm 0,22)$ Е/мл. После родоразрешения и проведенной ИТ его уровень был равен в 1 группе $(11,89 \pm 0,25)$ Е/мл и во 2 группе $(14,86 \pm 0,29)$ Е/мл.

МСМ 254 при поступлении в 1 группе составил $(0,31 \pm 0,01)$ Е/мл, а во 2 группе $(0,32 \pm 0,01)$ Е/мл, что достоверно превышало уровень контрольных показателей. На третьем этапе исследований цифры МСМ 254 $(0,25 \pm 0,01)$ Е/мл достоверно отличались от показателей на первом этапе в первой группе, в отличие от пациенток второй группы $(0,30 \pm 0,01)$ Е/мл.

Состояние антиоксидантной системы защиты клеток определяли по содержанию СОД, ПГЭ и витамина Е. Изучение показателей проводили при поступлении (1 этап) и на 3-4 сутки после родоразрешения (3 этап). У пациентов 1 $(29,54 \pm 1,25)$ Е/мг, и 2 группы $(29,35 \pm 3,21)$ Е/мг. величины СОД при поступлении отличались от показателей контроля и не отличались между собой. После проведенного родоразрешения и ИТ в первой группе СОД составил $(52,94 \pm 1,08)$ Е/мг, а во второй $(42,90 \pm 1,03)$ Е/мг. Величина эндогенного антиоксиданта α – токоферола (вит. Е) при поступлении составляла в 1 и 2 группе соответственно $(4,35 \pm 0,21)$ мкмоль/л и $(4,47 \pm 0,23)$ мкмоль/л. На третьем этапе показатели составили соответственно $(5,90 \pm 0,09)$ мкмоль/л и $(5,88 \pm 0,09)$ мкмоль/л.

Сумма метаболитов оксида азота – нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) в сыворотке крови при поступлении у больных 1 и 2 группы достоверно не отличалась от показателей контроля и между собой.

В анализе мочи обращали внимание на наличие белка в разовой порции, который у пациенток в 1 $(1,03 \pm 0,06)$ г/л и 2 $(0,97 \pm 0,05)$ г/л группах при

поступлении отличался от контроля и не имел отличий между группами. Перед родоразрешением в первой группе протеинурия составила $(1,35 \pm 0,11)$ г/л и во второй $(1,37 \pm 0,11)$ г/л достоверно не отличались между собой. В послеродовом периоде имелись достоверные различия в уровне протеинурии в первой $(0,57 \pm 0,04)$ г/л и во второй $(1,06 \pm 0,04)$ г/л группах.

Постоянным спутником протеинурии и нарушений функции печени была гипопроteinемия, которая была характерна для всех больных и в 1 группе при поступлении составила $(51,99 \pm 0,39)$ г/л, а во второй $(53,75 \pm 0,43)$ г/л. На втором и третьем этапах исследования показатели в первой и второй группе достоверных отличий между собой не имели.

О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии.

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы исследовали гликемию натощак и уровень гликозилированного гемоглобина. В ряде случаев возникала необходимость исключения новообразований поджелудочной железы.

Однако следует учитывать, что со второй половины беременности ультразвуковая визуализация поджелудочной железы бывает затруднена. При тяжелом обострении хронического панкреатита клиника похожа на острый панкреатит (чаще отечный панкреатит, реже – панкреонекроз и гнойный панкреатит). В последних случаях заболевание начинается остро с опоясывающей боли в верхней части живота, тошноты, рвоты. У 40 % пациенток появляется желтушность кожных покровов и склер. Могут отмечаться неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания, обусловленные ферментемией. Язык становится сухим, с налетом. Пульс урежается, артериальное давление снижается, рвота приобретает мучительный неукротимый характер, повышается температура тела, развивается парез кишечника, вздутие живота, выраженное больше по ходу поперечной ободочной кишки. При пальпации отмечается зона болезненности в проекции поджелудочной железы. При тяжелом течении панкреатита активизируются процессы свертывания крови, угнетается фибринолиз, развивается гиперкоагуляционный синдром, особенно выраженный при калькулезном панкреатите, наличии в поджелудочной железе кист, развитии

панкреатогенного сахарного диабета. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови. Все это представляет угрозу для нормального развития беременности и плода. Распространенность острого панкреатита среди беременных составляет 1 на 4000 женщин. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще во второй половине гестации, а также в послеродовом периоде. Он не имеет каких-либо специфических особенностей, свойственных беременным, однако протекает тяжелее и с большим числом осложнений. Острый панкреатит и тяжелое обострение хронического панкреатита могут вызывать серьезные нарушения беременности: выкидыши, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, маточные кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, внутриутробную гибель плода, инфекционные осложнения. Высок риск развития острой почечной недостаточности, ДВС синдрома, желудочно-кишечных кровотечений и образования ложных кист. поджелудочной железы. Вместе с тем, во время беременности возможны безболевы́е формы панкреатита (чаще хронического, протекающего с преобладанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы).

6.3.2. Особенности интенсивной терапии и показания к родоразрешению у пациенток с преэклампсией и острым панкреатитом

Обследовано 22 беременные, у которых ПЭ развилась на фоне ОП. В зависимости от применяемой стратегии оценки тяжести беременной и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и ОП были разделены на 2 группы. Во второй группе (сравнения, n = 10) состояние беременных на этапах лечения оценивалось на основании приказа №676 МОЗ Украины, где ПЭ классифицировалась как легкая, средней степени и тяжелая. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводились по общепринятым методикам. В первой группе (основная, n = 12) состояние беременных оценивалось с позиций тяжести СПОН по разработанной

шкале (PPDS) как компенсированная недостаточность, декомпенсированная недостаточность и несостоятельность. По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии и/или протеинурии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы.

Панкреатит у беременных дифференцировали с широким спектром заболеваний не связанных с беременностью: язвенной и желчнокаменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой). Ситуация осложнялась и тем, что необходимо было исключить патологию, связанную с беременностью, а именно с внутрипеченочным холестазом беременных, HELLP-синдромом, острой жировой дистрофией печени беременных. Кроме того, к клинике острого панкреатита часто присоединяются признаки прерывания беременности, что затрудняет диагностику.

Лечение острого панкреатита или обострения хронического у беременных представляло собой не менее сложную задачу, чем его диагностика. Объем проводимой интенсивной терапии зависел от тяжести, характера течения и фазы заболевания и включал основные направления:

1. Наблюдение за больной: интубация и декомпрессия желудка, локальная гипотермия, голод 2-3 сут.
2. Купирование боли: 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 Th₈ – Th₉, что позволяло улучшить гепатоспланхническую микроциркуляцию и стимулировать перистатику кишечника (бупивакаин 0,125 % - 10 мл, каждые 6-8 часов).

3. Коррекция дегидратации (раствор глюкозы 5 %, Рингера-Локка раствор, сбалансированные электролитные растворы, хлорид натрия 0,9 % в/в капельно).
4. Угнетение секреции поджелудочной железы и желудка (октреотид 0,1 мг подкожно 3 раза в сутки, фамотидина раствор 20 мг в/в капельно 4 раза в сутки, омепразол 40 мг в/в капельно 2 раза в сутки).
5. Инактивация ферментов поджелудочной железы (апротинин 100-150 тыс. МЕ и раствор натрия хлорида 0,9 % - 500 мл в/в капельно).
6. Частичное или полное парентеральное питание (комбинированные препараты растворов аминокислот для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки).
7. Стимуляция диуреза по показаниям (фуросемид 1 % раствор 2 мл в/в струйно 1-2 раза в сутки).
8. 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).
9. Профилактика тромбоэмболических осложнений при наличии факторов риска (НФГ или НМГ в соответствующих дозировках).
10. Стимуляция перистальтики (метоклопрамида раствор 0,5 % 2 мл 3 раза в сутки, неостигмина раствор 0,05 % 1 мл п/к 3 раза в сутки).

Для лечения гипертензии у беременных в качестве базисного препарата нами использован допегит. Наряду с этим применяли антагонисты кальция, предпочтение отдавали препаратам дигидроперидинового ряда и в частности его пролонгированным формам. Антигипертензивные препараты для лечения ГК - нифедипин по 10 мг назначали *per os*, при необходимости прием повторяли через 30 мин, сублингвальный прием считали опасным в связи с возможным развитием тяжелой гипотонии. Метилдопа по 250-500 мг назначали *per os* 4 раза в сутки, максимальная доза 4 г в сутки. Нитроглицерин в форме спрея 0,4 мг/доза или в таблетках по 0,5 мг под язык, применяется также в/в введение нитроглицерина (10–20 мг в 100–200 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 1–2 мг/ч).

Нитроглицерин считали препаратом выбора при развитии отека легких. Однако применение нитратов допускали в течение не более 4 ч в связи с их отрицательным воздействием на плод.

Во второй (n = 10) группе у 2 беременных произошли самостоятельные роды, а 8 пациенток были родоразрешены путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой (n = 12) группе у 7 беременных произошли самостоятельные роды, у 5 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 4 рожениц была проведена эпидуральная анальгезия и у 3 – медикаменты вводились парентерально. При операции КС во всех случаях была тотальной внутривенной с ИВЛ.

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (25 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Предпочтение отдавали введению магнезии инфузоматом, что позволяло ограниченно дозировать объем внутривенных инфузий. В связи со способностью восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровотока, магнезия была препаратом выбора. Следует отметить, что ни в одном случае не было отмечено гипотонии или атонии матки.

После проведения общей анестезии, как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие грубых нарушений в системе гемостаза.

6.4. Критерии эффективности проводимой интенсивной терапии у пациенток с ПЭ и ее осложнениями с позиций формирования полиорганных нарушений

Главной задачей ИТ у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями является, прежде всего, безопасность матери и рождение жизнеспособного плода, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Основной проблемой в терапии HELLP-синдрома является флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений и высокая материнская и перинатальная смертность. Анализ проведенных нами исследований показал, что «агрессивная» тактика приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности.

Консервативная тактика оправдана только в случаях незрелости плода в ситуации, когда нет признаков прогрессирования заболевания, внутриутробного страдания плода и ведется интенсивное наблюдение в условиях специализированного акушерского стационара квалифицированным акушером-гинекологом в тесном и обязательном сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом.

Определение степени выраженности полиорганных нарушений позволяло своевременно прервать беременность и не допустить прогрессирования критического состояния.

При проведении анализа у всех пациенток 1 группы были выявлены значимые различия суммы баллов при оценке СПОН перед родоразрешением по сравнению с соответствующими данными при поступлении (Таблица 6.1.). Эта оценка соответствовала степени декомпенсированной недостаточности и требовала немедленного решения вопроса о сроке родоразрешения.

Во второй группе подходы к определению показаний к родоразрешению носили субъективный характер и основывались на оценке имеющихся признаков преэклампсии.

Таблица 6.1. Сравнение средних значений суммы баллов СПОН при поступлении и перед родоразрешением у пациенток 1 группы с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Сумма СПОН_1	Сумма СПОН_2	Значимость различия, р
1 HELLP n=23	50,0±8,4 Me=50,0 (35,0 – 72,0)	50,4±7,5 Me=51,0 (32,0 – 70,0)	Z=0,260 p=0,047
1 ОЖДП n=20	45,9±4,7 Me=46,0 (38,0 – 52,0)	46,6±7,0 Me=49,0 (37,0 – 57,0)	Z=0,70 p=0,048
1 ОП n=14	38,4±7,4 Me=36,0 (27,0 – 51,0)	43,0±5,4 Me=42,0 (34,0 – 57,0)	Z=2,13 p=0,033

Такой подход позволил своевременно родоразрешить женщину. Пролонгация беременности при этой патологии чревата катастрофическим нарастанием тяжести полиорганных нарушений и формированием их необратимости. В первой группе (таблица 6.2.) показания к досрочному родоразрешению были выставлены в течение 6-8 часов от момента поступления, а во второй группе «поиски причины» критического состояния занимали от 1 до 4 суток. В обеих группах имели место летальные исходы (таблица 6.4.), все были родильницами и причиной смерти были полиорганные нарушения. У беременных с ОЖДП ситуация в основном осложнялась трудностями в процессе диагностики причины развития патологии со стороны печени. Диагностика и определение показаний к родоразрешению занимало от 2 до 6 суток во второй группе и до 1 суток в первой группе. У беременных с ПЭ и острым панкреатитом картина перед

родоразрешением была не столь однозначна. Следует отметить, что установление диагноза представляло немало трудностей, порой беременная переводилась из инфекционного стационара в хирургический, а затем в акушерский. Скрупулезное обследование, проведение консилиумов с участием специалистов различного профиля (хирурги, акушеры-гинекологи, нефрологи, неврологи, кардиологи, инфекционисты и др.) и патогенетический подход к проведению ИТ позволили в первой группе продлить беременность в среднем до 8 суток. Были случаи пролонгации беременности до 134 суток с последующим консервативным родоразрешением. Среди беременных второй группы пролонгация беременности не превышала 6 суток.

Таблица 6.2. Сравнение средних значений (сутки) пролонгации беременности между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Пролонгация	Группа	Пролонгация	Значимость различия, p
1 HELLP n=23	0,3±0,1 Me=0,0 (0,0 – 1,0)	2 HELLP n=21	2,5±0,7 Me=0,0 (1,0 – 4,0)	Z=1,26 p=0,023
1 ОЖДП n=20	1,6±0,7 Me=1,0 (1,0 – 3,0)	2 ОЖДП n=19	3,6±1,2 Me=3,0 (2,0 – 6,0)	Z=4,68 p<0,001
1 ОП n=14	29,9±46,5 Me=8,0 (1,0 – 134,0)	2 ОП n=12	5,7±1,4 Me=5,5 (4,0 – 8,0)	Z=2,16 p=0,031

Период восстановления утраченных функций органов и систем статистично значимо являлся критерием эффективности, проводимой ИТ(таблица 6.3.).

Таблица 6.3. Сравнение средних значений (сутки) регресса СПОН между 1 и 2 группами у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Регресс СПОН	Группа	Регресс СПОН	Значимость различия, p
1 HELLP n=23	6,6±1,1 Me=6,0 (5,0 – 9,0)	2 HELLP n=21	10,6±2,5 Me=11,0 (6,0 – 14,0)	Z=4,62 p<0,001
1 ОЖДП n=20	5,3±1,1 Me=5,0 (4,0 – 7,0)	2 ОЖДП n=19	10,1±2,3 Me=10,0 (4,0 – 14,0)	Z=4,55 p<0,001
1 ОП n=14	8,1±3,3 Me=8,0 (0,0 – 12,0)	2 ОП n=12	13,7±4,8 Me=12,5 (8,0 – 24,0)	Z=2,93 p=0,003

Разработка и внедрение в клиническую практику шкалы оценки полиорганных нарушений (PPDS) у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями с последующим своевременным родоразрешением, а также проведение интенсивной терапии и анестезии с учетом особенностей экстрагенитальной патологии позволило статистично значимо снизить шансы и риски летального результата в сравнении с группой сравнения (таблица 6.4.).

Таблица 6.4. Расчет риска смерти женщины в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
HELLP	1/4,3±4,3	3/14,3±7,6	φ = 1,18	-9,9	3,3	4,5	16,7	3,7

(n = 23/21)	(0,0–12,7)	(0,0–29,3)	p<0,031					
ОЖДП (n = 20/19)	0	2/10,5±7,0 (0,0–24,3)	–	–	–	–	–	–
ОП (n = 14/12)	0	1/7,1±6,9 (0,0–20,6)0	–	–	–	–	–	–

Риски и шансы смерти плода у беременных (таблица 6.5.) с ПЭ и HELLP синдромом были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 3/14,3±7,6 (95 % ДИ: 0,0 – 29,3), в первой группе 4/17,4±7,9 (95 % ДИ: 1,9 – 32,9), $p < 0,003$. Отношение рисков составило 0,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 16,7, а в первой группе 21,1. Отношение шансов – 0,8.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных (таблица 6.5.) с ПЭ и ОЖДП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 3/10,5±7,0 (95 % ДИ: 0,0 – 24,3), в первой группе 3/15,0±8,0 (95 % ДИ: 0,0 – 30,6), $p < 0,002$. Отношение рисков составило 0,7. Шанс развития этого события во второй группе был равен 11,8, а в первой группе 17,6. Отношение шансов – 0,7.

Риски и шансы наступления исхода смерти плода у беременных (таблица 6.5.) с ПЭ и ОП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что плод замрет во второй группе составил 2/16,7±10,8 (95 % ДИ: 0,0 – 37,8), в первой группе 1/7,1±6,9 (95 % ДИ: 0,0 – 20,6), $p < 0,041$. Отношение рисков составило 2,3. Шанс развития этого события во второй группе был равен 20,0, а в первой группе 7,7. Отношение шансов – 2,6.

Таблица 6.5. Расчет риска смерти плода в 1 и 2 у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	

HELLP (n = 23/21)	4/17,4±7,9 (1,9–32,9)	3/14,3±7,6 (0,0–29,3)	$\varphi=0,28$ $p<0,003$	3,1	0,8	21,1	16,7	0,8
ОЖДП (n = 20/19)	3/15,0±8,0 (0,0–30,6)	3/10,5±7,0 (0,0–24,3)	$\varphi=0,42$ $p<0,002$	+4,2	0,7	17,6	11,8	0,7
ОП (n = 14/12)	1/7,1±6,9 (0,0–20,6)	2/16,7±10,8 (0,0–37,8)	$\varphi=0,76$ $p<0,041$	-9,5	2,3	7,7	20,0	2,6

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных (таблица 6.6.) с ПЭ и HELLP синдромом были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 6/28,6±9,9 (95 % ДИ: 9,2 – 47,9), в первой группе 8/34,8±9,9 (95 % ДИ: 15,3 – 54,2), $p < 0,036$. Отношение рисков составило 0,8. Шанс развития этого события во второй группе был равен 40,0, а в первой группе 53,3. Отношение шансов – 0,8.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных (таблица 6.6.) с ПЭ и ОЖДП были статистично выше у пациенток 1 группы, по сравнению с беременными второй группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 6/31,6±10,7 (95 % ДИ: 10,7 – 52,5), в первой группе 7/35,0±10,7 (95 % ДИ: 14,1 – 55,9), $p < 0,032$. Отношение рисков составило 0,9. Шанс развития этого события во второй группе был равен 46,2, а в первой группе 53,8. Отношение шансов – 0,9.

Риски и шансы наступления исхода смерти новорожденного у беременных (таблица 6.6.) с ПЭ и ОП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что новорожденный умрет во второй группе составил 4/33,3±13,6 (95 % ДИ: 6,7 – 60,0), в первой группе 3/21,4±11,0 (95 % ДИ: 0,0 – 42,9), $p < 0,026$. Отношение рисков составило 1,6. Шанс развития этого события во второй группе был равен 60,0, а в первой группе 26,3. Отношение шансов – 1,8.

Таблица 6.6. Расчет риска смерти новорожденного в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
HELLP (n = 23/21)	8/34,8±9,9 (15,3–54,2)	6/28,6±9,9 (9,2–47,9)	$\varphi=0,44$ $p<0,036$	6,2	0,8	53,3	40,0	0,8
ОЖДП (n = 20/19)	7/35,0±10,7 (14,1–55,9)	6/31,6±10,7 (10,7–52,5)	$\varphi=0,23$ $p<0,032$	+3,4	0,9	53,8	46,2	0,7
ОП (n = 14/12)	3/21,4±11,0 (0,0–42,9)	4/33,3±13,6 (6,7–60,0)	$\varphi=0,68$ $p<0,026$	-11,9	1,6	27,3	60,0	2,6

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 6.7.) с ПЭ и HELLP синдромом были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет расширен объем операции во второй группе составил 6/28,6±9,9 (95 % ДИ: 9,2 – 47,9), в первой группе 3/13,0±7,0 (95 % ДИ: 0,0 – 26,8), $p < 0,001$. Отношение рисков составило 2,2. Шанс развития этого события во второй группе был равен 40,0, а в первой группе 15,0. Отношение шансов – 2,7.

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 6.7.) с ПЭ и ОЖДП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что матка может быть удалена во второй группе составил 6/31,6±10,7 (95 % ДИ: 10,7 – 52,5), в первой группе 3/15,0±8,0 (95 % ДИ: 0,0 – 30,6), $p < 0,012$. Отношение рисков составило 2,1. Шанс развития этого события во второй группе был равен 46,2, а в первой группе 17,6. Отношение шансов – 2,6.

Риски и шансы удаления матки у беременных (таблица 6.7.) с ПЭ и ОП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что не удастся сохранить матку во

второй группе составил $3/25,1 \pm 12,5$ (95 % ДИ: 0,5 – 49,5), в первой группе $1/7,1 \pm 6,9$ (95 % ДИ: 0,0 – 20,6), $p < 0,004$. Отношение рисков составило 3,5. Шанс развития этого события во второй группе был равен 33,3, а в первой группе 7,7. Отношение шансов – 4,3.

Таблица 6.7. Расчет риска удаления матки в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
HELLP (n = 23/21)	$3/13,0 \pm 7,0$ (0,0–26,8)	$6/28,6 \pm 9,9$ (9,2–47,9)	$\varphi=1,29$ $p < 0,001$	-15,5	2,2	15,0	40,0	2,7
ОЖДП (n = 20/19)	$3/15,0 \pm 8,0$ (0,0–30,6)	$6/31,6 \pm 10,7$ (10,7–52,5)	$\varphi=1,24$ $p < 0,012$	-16,6	2,1	17,6	46,2	2,6
ОП (n = 14/12)	$1/7,1 \pm 6,9$ (0,0–20,6)	$3/25,0 \pm 12,5$ (0,5–49,5)	$\varphi=1,29$ $p < 0,004$	-17,9	3,5	7,7	33,3	4,3

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 6.8.) с ПЭ и HELLP синдромом были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $4/19,0 \pm 8,6$ (95 % ДИ: 2,3 – 35,8), в первой группе $2/8,7 \pm 5,9$ (95 % ДИ: 0,0 – 20,2), $p < 0,003$. Отношение рисков составило 2,2. Шанс развития этого события во второй группе был равен 23,5, а в первой группе 9,5. Отношение шансов – 2,5.

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 6.8.) с ПЭ и ОЖДП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $6/31,6 \pm 10,7$ (95 % ДИ: 10,7 – 52,5), в первой группе $3/15,0 \pm 8,0$ (95 % ДИ: 0,0 – 30,6), $p < 0,001$. Отношение рисков составило 2,1. Шанс

развития этого события во второй группе был равен 46,2, а в первой группе 17,6. Отношение шансов – 2,6.

Риски и шансы релапаротомии у беременных (таблица 6.8.) с ПЭ и ОП были статистично выше у пациенток 2 группы, по сравнению с беременными первой группы. Абсолютный риск вероятности того, что будет повторная операция во второй группе составил $3/25,0 \pm 12,5$ (95 % ДИ: 0,5 – 49,5), в первой группе $1/7,1 \pm 6,9$ (95 % ДИ: 0,0 – 20,6), $p < 0,035$. Отношение рисков составило 3,5. Шанс развития этого события во второй группе был равен 33,3, а в первой группе 7,7. Отношение шансов – 4,3.

Таблица 6.8. Расчет риска релапаротомии в 1 и 2 группе у пациенток с преэклампсией и ее осложнениями

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия	САР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	в 1-й группе	во 2-й группе				в 1-й группе	во 2-й группе	
HELLP (n = 23/21)	$2/8,7 \pm 5,9$ (0,0–20,2)	$4/19,0 \pm 8,6$ (2,3–35,8)	$\varphi=1,01$ $p<0,003$	10,4	2,2	9,5	23,5	2,5
ОЖДП (n = 20/19)	$3/15,0 \pm 8,0$ (0,0–30,6)	$6/31,6 \pm 10,7$ (10,7–52,5)	$\varphi=1,24$ $p<0,001$	-16,6	2,1	17,6	46,2	2,6
ОП (n = 14/12)	$1/7,1 \pm 6,9$ (0,0–20,6)	$3/25,0 \pm 12,5$ (0,5–49,5)	$\varphi=1,29$ $p<0,035$	-17,9	3,5	7,7	33,3	4,3

ГЛАВА 7

ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ПУСКОВОЕ ЗВЕНО В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ

Причина преэклампсии на сегодняшний день не установлена, но ее развитие связывают с плацентарной ишемией вследствие нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии миометрия. Эти процессы сопровождаются спазмом артериол, повышением чувствительности к вазопрессорам и снижением маточно-плацентарного кровотока. В свою очередь гипоксия плаценты приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, воспалительного ответа, формированию полиорганных нарушений. При различных сопутствующих заболеваниях матери вероятность аномальной имплантации и плацентации возрастает. Изменения структуры плацентарной ткани имеют характерные особенности и в какой-то степени отражают специфику того заболевания, на фоне которого развилась преэклампсия. Изучение особенностей плацентарных изменений при ПЭ является актуальным, так как позволяет расширить представления о патогенетических механизмах развития и нарастания тяжести ПЭ. Для решения этой задачи нами проведено клинико-морфологическое исследование течения беременности у 36 женщин с преэклампсией тяжелой степени на фоне различной экстрагенитальной патологии, проведено гистологическое исследование плацент. Морфологический раздел работы выполнен в патологоанатомических отделениях городской больницы №1 г. Донецка. Исследовано 36 плацент родильниц. Просмотр и фотосъемку микропрепаратов осуществляли на микроскопе «Leica» (Germany) с использованием цифровой фотокамеры «Carl Zeiss Jena» (Germany).

Для гистологических исследований брали фрагменты плаценты. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином, эозином. Микроскопическое исследование проводили по общепринятой методике. Для определения органных дисфункций изучали клинические, лабораторные и функциональные показатели.

Основой формирования органных дисфункций у беременных с тяжелой преэклампсией были нарушения функции микроциркуляторного русла плаценты и жизненно-важных органов. Различные экстрагенитальные заболевания, которые сопровождались вовлечением в патологический процесс сосудистой системы, оказывали влияние на морфофункциональные особенности маточно-плацентарного кровообращения и обуславливали развитие патологического процесса, который был представлен в плаценте. Этапы формирования этих изменений носили последовательный характер: замедление и прекращение кровотока, тромбоз в различных звеньях микроциркуляторного русла. Существенным механизмом в этих нарушениях были нарушения целостности эпителиального покрова ворсин хориона и эндотелия сосудов. Исходя из современных представлений, основными причинами нарушения циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве были сочетание патологии гемостаза и облитерация спиральных артерий в составе плацентарного ложа матки, что приводило к уменьшению градиента давления в артериальных, капиллярных и венозных звеньях сосудистой системы.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали: сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, ВСД), эндокринная патология (сахарный диабет 1 типа, заболевания щитовидной железы, ожирение), инфекции (пиелонефрит), осложнения преэклампсии (ОЖДП, острый панкреатит, HELLP – синдром).

В результате проведенного исследования при микроскопии гистологических образцов плацент выявлены патологические нарушения в структурных элементах плаценты. Характер этих изменений и степень их выраженности коррелировали с особенностями заболеваний, на фоне которых развилась ПЭ.

Дети, рожденные от женщин с тяжелой ПЭ, достоверно чаще в сравнении с другими группами женщин были недоношенными и имели такие серьезные осложнения неонатального периода, как реаниматорный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), дыхательная недостаточность, ателектазы легких новорожденного, что потребовало реанимационных мероприятий с использованием ИВЛ.

На рисунках 7.1-7.2 отображены микроскопические изменения в плаценте у пациентки с ОЖДП беременных. Отложения фибриноидных масс буквально замуровывают группы ворсин хориона в небольшие конгломераты (1). Ворсины, окутанные фибриноидом, перестают осуществлять нормальный обмен между матерью и плодом. Пораженные ворсины склеиваются между собой, суживается межворсинчатое пространство, между нитями фибрина определяются клетки, преимущественно лимфоидного ряда. Отмечался стаз и тромбоз. Видны очаги некроза и воспаления (2).

На рисунках 7.3-7.6 представлены изменения плаценты у пациентки с тяжелой ПЭ на фоне острого пиелонефрита. В децидуальной ткани, строме ворсин и межворсинчатом пространстве большое количество лейкоцитов и между ними лимфоидные клетки (3). Ангиоматоз концевых ворсин хориона как вариант компенсаторной гиперваскуляризации (4). Значительные нарушения микроциркуляции с кровоизлиянием (5). Формирующийся мелкий ишемический инфаркт (6).

На рисунках 7.7-7.9 представлены микроскопические изменения плацент у пациентки с гипертонической болезнью, некардиогенным отеком легких. На фоне полнокровия и отека прослеживается ангиоматоз концевых ворсин хориона (7). Ангиоматоз является приспособительным процессом, улучшающим обмен между матерью и плодом. В синцитиотрофобласте прилежащих ворсин происходят некробиотические процессы. Клетки плохо контурируются, потеряли ядра, в некоторых разрушена клеточная мембрана (8). Как результат токсического действия определяются множественные очаги хорионамнионита (9).

На рисунках 7.10-7.12 отображены изменения плаценты у роженицы с гипотиреозом. На рисунке 12 представлен очаг хорионамнионита, обращают на себя внимание скопление нейтрофилов и участки некрозов в плацентарной ткани. В этой группе больных достоверно чаще встречались признаки хронической фетоплацентарной недостаточности. Повреждение эпителия ворсин в плацентах повлекло за собой появление фибриноидного некроза на их поверхности, который в некоторых случаях полностью замещает ткань ворсин и их строму. Результатом

циркуляторных нарушений можно считать формирование (11) и развитие инфаркта плаценты (12).

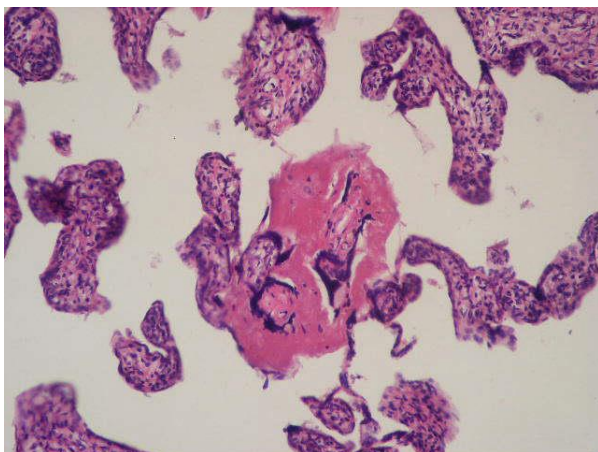


Рисунок 1. Отложение фибриноида вокруг ворсин. Гематоксилин-эозин х 200

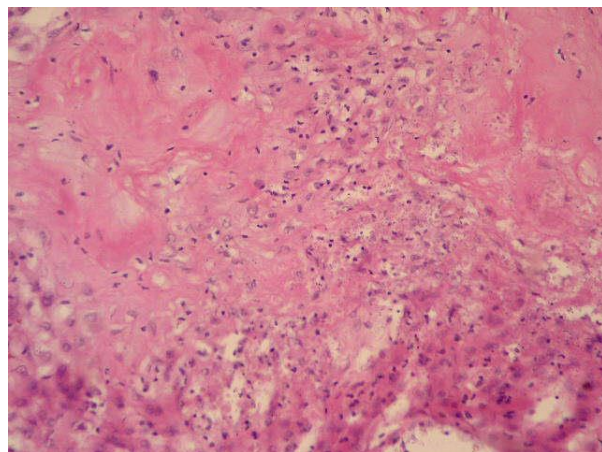


Рисунок 2. Очаг некроза и периферического воспаления. Гематоксилин-эозин х 200

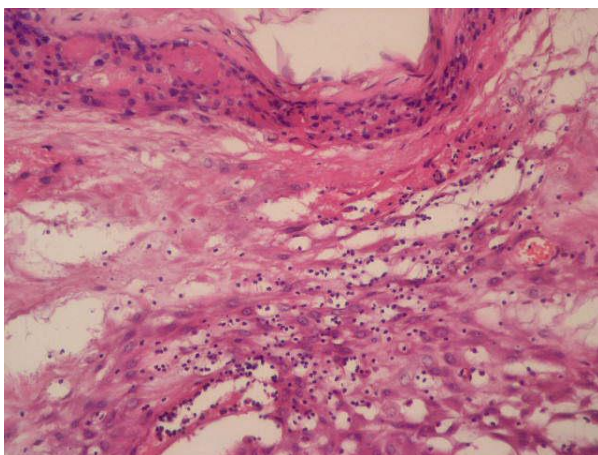


Рисунок 3. Очаг хорионамнионита. Гематоксилин-эозин х 200



Рисунок 4. Ангиоматоз концевых пластин. Гематоксилин-эозин х 400

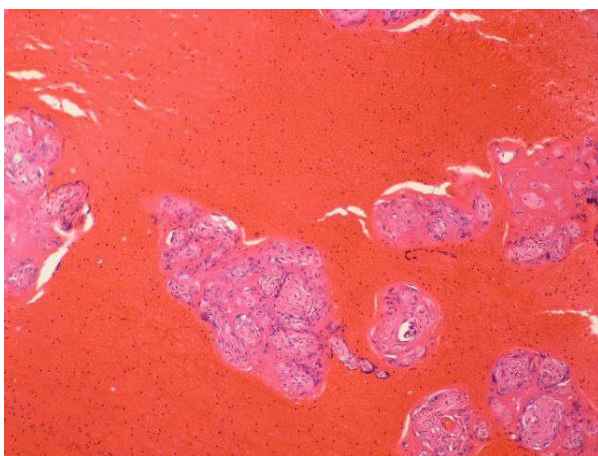


Рисунок 5. Очаговое кровоизлияние. Гематоксилин-эозин х 100

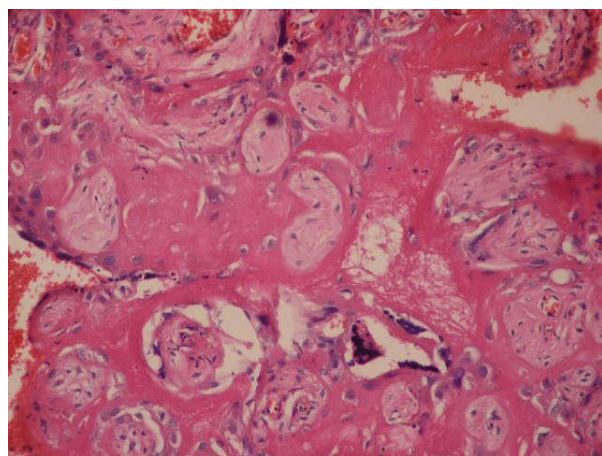


Рисунок 6. Формирующийся мелкий инфаркт. Гематоксилин-эозин х 200

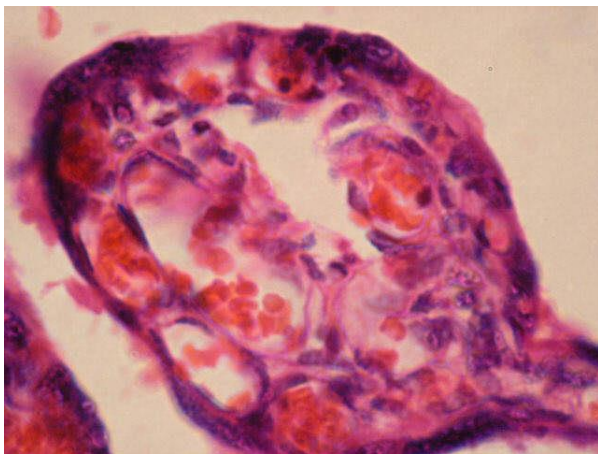


Рисунок 7. Полнокровие и отек, ангиоматоз. Гематоксилин-эозин x 1000

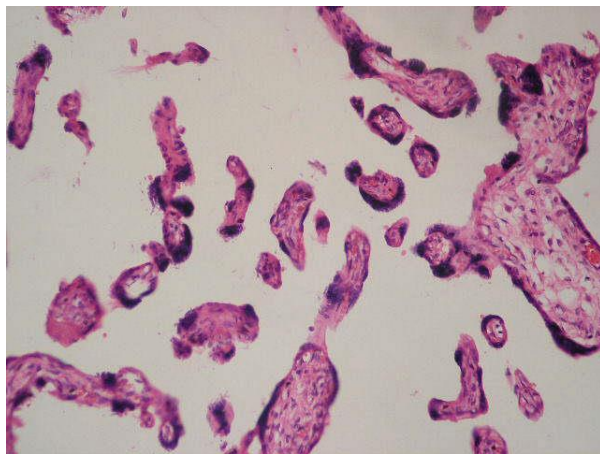


Рисунок 8. Очаг пролиферации синцития трофобласта. Гематоксилин-эозин x 200

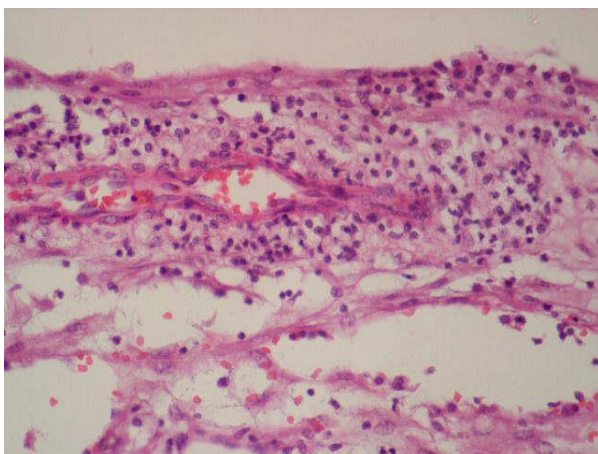


Рисунок 9. Очаг хориоамнионита. Гематоксилин-эозин x 400

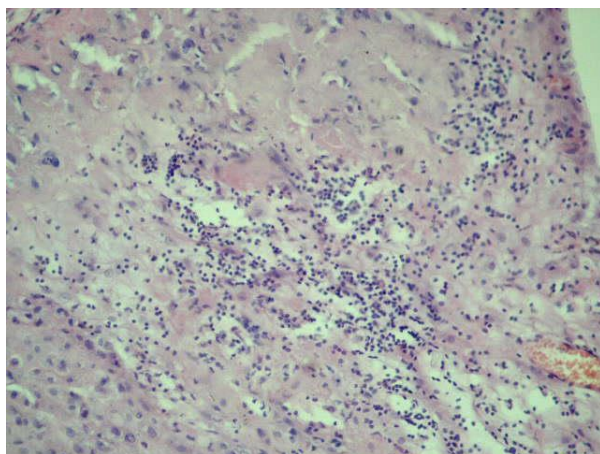


Рисунок 10. Очаг хориоамнионита. Гематоксилин-эозин x 200

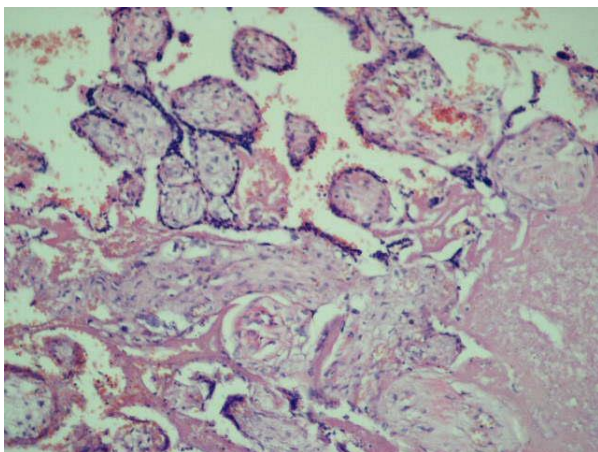


Рисунок 11. Формирующийся инфаркт. Гематоксилин-эозин x 200

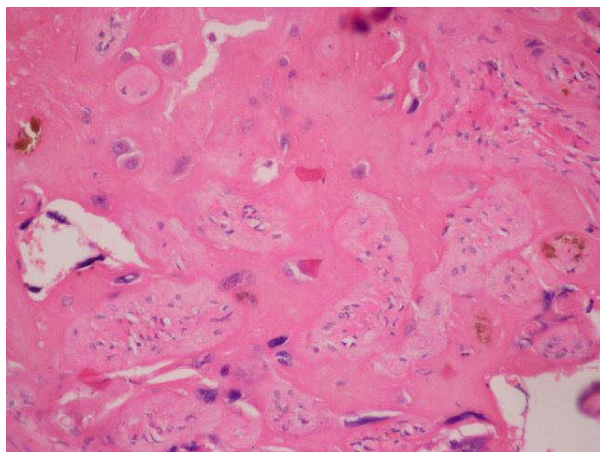


Рисунок 12. Инфаркт. Гематоксилин-эозин x 200

Проведенные нами исследования показали, что у женщин с экстрагенитальной патологией в плаценте наряду с адаптационными изменениями (полнокровие, новообразование ворсин, ангиоматоз, преобладание мелких ворсин

и др.) встречались процессы органического повреждения ее структур (инфаркты, фибриноидный некроз, кальцификация и др.). Полученные результаты свидетельствуют о том, что, выполняя жизнеобеспечивающую функцию ткань плаценты высокочувствительна к нарушениям гомеостаза, возникающим в организме матери.

Изменения структуры плацентарной ткани имели характерные особенности и в определенной степени отражали специфику того заболевания, на фоне которого развилась преэклампсия: значительные нарушения микроциркуляции с кровоизлияниями, инфаркты в разной стадии формирования, некробиотические процессы в синцитиотрофобласте, множественные очаги хорионамнионита, отложения фибриноидных масс в области ворсин хориона, стаз, тромбоз, ангиоматоз концевых ворсин хориона. При развитии и нарастании тяжести ПЭ степень дистрофических изменений стромы хориальной пластинки и синцитиального покрова ворсин, объем незрелых ворсин без синцитиальных почек и ишемических инфарктов в сочетании с мелкоочаговым характером гиперплазии капилляров стромы и пролиферации синцитиальных почек ворсин значительно увеличивается, что позволяет предполагать недостаточность компенсаторно – приспособительных реакций в плаценте, особенно при тяжелой ее степени.

Результаты нашего исследования согласуются с данными некоторых авторов: Devisme L. et al. (2013), Nahar L. et al. (2013), Stevens D.U. et al. (2013), Сухих Г.Т. и соавт. (2010) при морфометрическом исследовании плацент у пациенток с ПЭ выявили следующие повреждения: незрелые ворсины, часто отсутствие промежуточных ворсин, аваскулярные терминальные ворсины, увеличение количества синцитиальных почек, децидуальная васкулопатия, фиброз ворсин, эритробластоз, инфаркты. Указанные изменения коррелировали с тяжестью ПЭ. Цинзерлинг В.А. и соавторы (2002) отмечают, что при ПЭ альтеративные клеточные изменения и нарушения микроциркуляторного русла сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями (гиперваскуляризация ворсин). Практически во всех наблюдениях в последе определяются морфологические признаки инфекционной патологии.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из основных задач органов и учреждений здравоохранения является профилактика и снижение материнской и младенческой смертности, так как эти показатели имеют медикосоциальную значимость и определяют уровень развития общества и здравоохранения (Макацария А. Д. с соавт., 2007; Серов В. Н., 2008). До настоящего времени тяжелые формы преэклампсии и ее осложнения, кровотечения, тромбогеморрагические и инфекционные осложнения оказывают существенное влияние на исходы беременности и родов и на уровень материнской смертности (Аймалазян Э. К., Репина М. А., 2008; Mushambi M. C. et al., 1996; Ben Lataifa D. et al., 2000; Letsky E. A., 2001; Nelson S. M. et al., 2006).

Среди причин материнской и перинатальной смертности ведущая роль принадлежит преэклампсии и эклампсии (Запорожан В.М. и соавт., 2005; Зелинский О.О. и соавт., 2006). В последнее годы частота преэклампсии увеличилась до 16-28 %, что связано с ростом экстрагенитальной патологии у беременных в 1,7-2,8 раза (Вдовиченко Ю.П. и соавт., 2001; Ветров В.В. и соавт., 2007). Частота экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, несмотря на их молодой возраст, достаточно высока и составляет 35-50 % (Голубчиков М.В., 2003), а по некоторым данным 60-80 % (Шехтман М.М., 2008).

Кроме материнской смертности существует еще один показатель, оценивающий вероятность гибели женщины от причин, связанных с выполнением репродуктивной функции. Его называют «риск материнской смерти в течение жизни». Согласно данным статистики он определяется количеством родов, приходящихся на одну материнскую смерть. В высокоразвитых странах он достаточно высок (Испания 1:9200, Швейцария 1:8700, Швеция 1:6000, Великобритания 1:5100), в развивающихся странах (Сомали, Гвинея, Афганистан) он составляет 1:7. В России по данным И.Н. Костина, 1:750 [Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. Дис...д-ра мед. наук.- М., 2012. – 48 с.]

В настоящее время большое внимание уделяется показателю, характеризующему критические акушерские состояния, при которых женщина,

оказавшаяся при смерти, едва не погибает, но все же выживает. Это состояние получило определение – «материнская заболеваемость, едва не лишившая женщину жизни» (near miss maternal morbidity) [Olivera L.S., Ribeiro A.A., Gesta D. *Obitas fetais e neonateis entre casos de near miss vnaterno. Revista de Associacio Medica Brasileira.* 2013. 59 (5): 487. doi: 10.1016/j.ramb.2013.08.004.]. К 2015 году коэффициент near-miss на одну материнскую смерть в Великобритании составил 1:118, в России – 1:30, в Санкт-Петербурге – 1:5. Near miss и материнская смертность – две стадии одного явления: ненадлежащего качества медицинской помощи. В документе ВОЗ «Идентификационные критерии случаев тяжелых акушерских осложнений, едва не завершившихся летальным исходом» [Souza I.P., Cecatti I.G., Haddad S.M. *The WHO material near miss approach ant the material severity index model (msi) tools for assessing the management of severe material morbidity. Plos One.* 2012; 7 (8): 137, doi: 10,137/ jornal.pone.0044129.] обоснована терминология состояний и необходимость их использования для предотвращения материнской смертности. К ним, по мнению ВОЗ, относятся: 1) сердечнососудистые дисфункции: шок, остановка сердца, тяжелая гипертензия (лактат более 5 ммоль/л, выраженный ацидоз (рН менее 7,1), постоянное использование вазоактивных препаратов, сердечно-легочная реанимация; 2) нарушение функции внешнего дыхания: острый цианоз, острая одышка, тахипное (более 40 в 1 мин), брадипное (менее 6 в 1 мин), тяжелая гипоксия (насыщение O₂ менее 90 %, интубация и вентиляция, не связанные с анестезией; 3) почечная дисфункция: олигурия, острая азотемия (креатинин более 300 мкмоль/л, диализ при острой почечной недостаточности; 4) дисфункция коагуляции: неспособность образовывать сгустки, острая тромбоцитопения, массивное переливание крови; 5) печеночная дисфункция: желтуха при ПЭ, гипербилирубинемия более 100 мкмоль/л; 6) неврологическая дисфункция: кома более 12 ч, судороги, инсульт; 7) дисфункция матки: гистерэктомия из-за инфекции или кровотечения.

На основании немалого перечня нормативных документов и в соответствии с классификацией ВОЗ в России утверждено только 4 критических акушерских состояния: разрыв матки, эклампсия и тяжелая преэклампсия, послеродовый

сепсис и генерализованная послеродовая инфекция, кровотечения в родах и послеродовом периоде. Ряд отечественных авторов расширили перечень КС, включив в них гистерэктомию после родов, полиорганную недостаточность вследствие любых причин, острый респираторный дистресс синдром взрослых, эмболию околоплодными водами, экстрагенитальную патологию в стадии декомпенсации, анестезиологические осложнения. Изучение структуры причин развития near miss (Санкт-Петербург, 2015) показало, что первое место занимают акушерские кровотечения (47,8 %), второе – ПЭ и Э (23,9 %), третье – разрыв матки (8,5 %). Среди экстрагенитальных заболеваний первое место занимала анемия (34,3 %), далее – ожирение (18,4 %), гипертоническая болезнь (14,8 %), патология почек (13,0 %). У 32,4 % в группе near-miss беременность осложнилась ПЭ.

На основании анализа современных отечественных и зарубежных исследователей все факторы риска, предшествующие или сопровождающие состояние near-miss были разделены на пять групп: медицинские и организационно-методические факторы, демографические, социальные и экономические факторы и ответственность пациентки. Большая часть медицинских факторов связана с недооценкой факторов риска (преэклампсия, сепсис, кровотечение, разрыв матки), недооценка риска экстрагенитальных заболеваний (анемия, гипертензия, заболевания почек, инфекция мочевых и родовых путей), неадекватная терапия экстрагенитальных заболеваний во время беременности, недостаточно квалифицированная консультация смежных специалистов, неверная трактовка и недооценка лабораторных данных, недооценка степени тяжести состояния, необоснованное пролонгирование беременности, позднее распознавание настоящего диагноза, большой временной интервал между принятием решения и его реализацией и другие.

В больших лечебных центрах вследствие лучшего мониторинга, интенсивной терапии, появлению новых препаратов, усовершенствованной оперативной технике, малоинвазивным вмешательствам шанс больного выжить повышается. Однако в наступившую эру «доказательной медицины» и

«доказательных исследований» можем ли мы объективно документировать положительные изменения в результате лечения таких больных? К сожалению, почти все исследования по обнаружению «магической пули» не дали положительных результатов. Влияние первичной реанимации, операции, интенсивной терапии на выживаемость трудно измерить и документировать. Контролируемые рандомизированные исследования невозможны. Наши теоретические научные познания могущественны, но наша возможность применения этих познаний в лечении конкретного больного значительно меньше и слабее.

Для иллюстрации вышесказанного интересны данные G.Regel и соавторов, сравнивших результаты лечения (осложнения и летальность) больных в двух десятилетиях: 1972-1981 гг. и 1982-1991 гг. Во втором указанном десятилетии значительно улучшилась догоспитальная помощь. Большинству пациентов проведена инфузионная терапия при первичной реанимации (98 %), интубация произведена в 91 % случаев, плевральная полость дренирована у 78 % больных. Время до оказания помощи было короче, УЗИ практически вытеснило лапароцентез. Частота ОПН значительно уменьшилась, вплоть до полного исчезновения. Также значительно уменьшилась и частота ОРДСВ. Однако общие результаты исследования не так оптимистичны: общая летальность снизилась с 37 % до 22 %, но частота ПОН возросла с 15,4 % до 28,2 %. Кроме того, частота «летальной» ПОН возросла с 13,8 % до 18,6 %. То есть наиболее тяжелые больные выживают непосредственно после критического события (в обобщенном понимании), а затем развивается ПОН с последующим, практически неизбежным, летальным исходом. То есть для улучшения результатов лечения требуется уменьшить частоту развития ПОН. Таким образом, наиболее главным нашим оружием против ПОН остается ее профилактика.

Необходимо заметить, что клиническая картина ПЭ: срок беременности более 20 недель и триада Цангенмейстера, может быть лишь его «маской», т.к. некоторые распространенные экстрагенитальные заболевания имеют тенденцию к утяжелению течения при беременности и клинически не отличаются от «чистой»

ПЭ (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит). Классическим примером гипертензии является ситуация, именуемая «две почки-один зажим», где роль ишемизированной почки может играть любой орган с локальным дефектом сосудистого русла, а роль «нормальной» почки – весь организм.

Все вышеизложенное послужило основанием к организации исследований в этом направлении, изучению этиологии и эпидемиологии ПЭ ее осложнений, уточнению роли экстрагенитальной патологии в формировании критических состояний в акушерстве, выявлению клинических, функциональных и лабораторных предикторов прогрессирования СПОН, уточнению диагностических критериев осложнений ПЭ: HELLP синдрома, ОЖДП и острого панкреатита, разработке тактики ИТ и анестезии.

Таким образом, цель нашей работы заключалась в повышении эффективности профилактики и интенсивной терапии (ИТ) синдрома полиорганной несостоятельности (СПОН) у больных с экстрагениальной патологией и преэклампсией (ПЭ) на основании разработки научно-обоснованных схем формирования полиорганных нарушений, мониторинга и патогенетически направленной ИТ.

Для достижения поставленной цели нами были сформулированы основные задачи, представленные во вступлении.

Для разработки системы лечебных и профилактических мероприятий и достижения поставленной цели нами были выдвинуты следующие рабочие гипотезы:

1. В основе патогенеза развития полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией/эклампсией и осложнений (HELLP, ОЖДП и ОП) лежит факт активации эндотелия у матери.
2. Плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, липопротеины низкой плотности, оксидативный стресс - основные механизмы воздействия плаценты на развитие эндотелиальной дисфункции у беременной.

3. Заболевания матери (в том числе субклинические состояния) повышают риск нарушения плацентации и имеют непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий в процессе развития беременности.
4. Соединение материнского и плацентарного путей патогенеза преэклампсии происходит на уровне общего механизма эндотелиальной дисфункции и является особенно разрушительной.
5. В роли провоцирующих факторов выступают свободные жирные кислоты, липопротеиды, пероксиды липидов, кахектин, продукты деградации фибриногена и попавшие в кровоток фрагменты микроворсин синцитиотрофобласта.
6. На сегодняшний день невозможно вылечить преэклампсию, поэтому единственным способом сохранить жизнь матери, а возможно и ребенку является своевременное родоразрешение.
7. Выявление клинических, функциональных и лабораторных предикторов прогрессирования СПОН, и оценка их в баллах позволит определить тот «золотой час» для родоразрешения, когда полноценных условий для развития плода уже нет, а степень полиорганных нарушений угрожает жизни беременной.
8. Такая стратегия интенсивной терапии беременных с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией минимизирует вероятность прогрессирования полиорганных нарушений и уменьшит материнские и перинатальные потери.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы и решения поставленных задач была разработана программа исследования, которая включала 5 этапов.

На 1 этапе проведен выборочный ретроспективный клинико-статистический анализ 1000 историй родов пациенток в возрасте 18-42 лет в сроке беременности более 20 недель или в послеродовом периоде, которые лечились в родильных стационарах города Донецка за период с 2000 – 2006 г.г. Диагноз ПЭ и Э звучал соответственно у 178 (17,8 %) и 4 (0,4 %) больных. У 465 (46,5 %) имела место или диагностирована различная ЭГП. При анализе материнской смертности и ее

причин по Донецкой области за период 1996-2006 г.г. констатировано, что умерли 102 женщины. Из них от ПЭ, Э и их осложнений 13 пациенток, что составило в среднем 12,75 % (от 7 % до 33 % в различные годы). В 86 % случаев причиной смерти были прогрессирующие полиорганные нарушения. В силу неспецифичности первоначальных клинических симптомов, тошнота и рвота расценивались как проявления погрешностей в диете или чрезмерное употребление какого-то продукта, головная боль как следствие эмоционального или физического переутомления. Как правило, преэклампсия дебютировала в сроке 28-32 недели, когда шансы на выживание новорожденного при прерывании данной беременности в наших условиях невелики. Этот факт оказывает подсознательное влияние на врачей акушеров-гинекологов и других специалистов, которые принимают решение о досрочном родоразрешении. Любыми путями, порой угрожающими жизни пациентки и ее еще не рожденному ребенку беременность стараются сохранить. Фигурируют различные диагнозы от банального отравления до острой хирургической патологии. Решение о родоразрешении в конце концов принимается, но с опозданием, когда степень полиорганных нарушений не оставляет шансов на сохранение жизни матери и ребенку.

Для проведения анализа случаев материнской смертности были также изучены следующие документы: формы № 21 Госкомстата Украины «Отчет о медпомощи беременным, роженицам и родильницам» родовспомогательных учреждений Донецкой области за 2001-2006 гг.; амбулаторные карты беременных, истории родов умерших матерей; протоколы патологоанатомических исследований. Нами были оценены: возраст женщины, срок беременности на момент гибели женщины, паритет (которые по счету беременность и роды); качество наблюдения за беременной в женской консультации, место, где произошла смерть, непосредственная причина смерти; акушерско-гинекологическая патология как возможная причина смерти; сопутствующая экстрагенитальная патология; способ родоразрешения; проведение оперативных

вмешательств; своевременность и адекватность оказания врачебной помощи; возможные ошибки или недостатки в предоставлении помощи.

На 2 этапе было проведено проспективное двухуровневое исследование. На первом уровне (2001-2006 гг.) и втором уровне (2007-2012 гг.) обследовано 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией. Все беременные доставлялись в отделение анестезиологии и интенсивной терапии ДРЦОМД выездными бригадами экстренной акушерской медицинской помощи (ВЦАР и ДОКТМО), машинами скорой помощи или обращались самостоятельно. В отделении проводился постоянный мониторинг жизненно-важных функций, интенсивная терапия и протезирование временно нарушенных функций. После минимального набора исследований, регламентируемых приказом №676 МОЗ Украины у 52 из них были выставлены показания к срочному (часы) родоразрешению. У этих пациенток не было достаточного времени для изучения анамнеза, не всегда имелась карта наблюдения за беременной, не было рядом родственников, ограничены возможности для диагностики ЭГП в связи, с чем они были исключены из исследования. Редко встречающаяся ЭГП, которая сопровождалась гипертензией и/или протеинурией была представлена следующими заболеваниями: феохромоцитома: $n = 1$, хроническое заболевание почек $n = 3$, пузырный занос $n = 4$, коарктация аорты $n = 1$, реноваскулярная АГ $n = 3$, гипертиреоз $n = 2$. К сожалению, из-за того, что группы не были репрезентативными, 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 на первом и втором уровнях 2 этапа исследования были сформированы группа сравнения (233 беременных) (2 группа) и основная группа (293 беременных) (1 группа). В зависимости от вида экстрагенитальной патологии или осложнения беременности пациентки основной группы и группы сравнения были стратифицированы на 11 подгрупп.

Кроме того, была обследована группа практически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа).

Обследование женщин проводилось при поступлении (I этап), перед родоразрешением (самостоятельные роды, КС) (II этап) и на 3-4 сутки послеродового/послеоперационного периода (III этап).

На 3 этапе полученные нами в группе сравнения анамнестические, клинические и функциональные данные позволили с помощью уравнения Байеса и пошагового дискриминантного анализа выявить признаки прогрессирования синдрома полиорганных нарушений (СПОН). Каждый из факторов риска имел определенную значимость в развитии и прогрессировании СПОН у пациенток с ПЭ и ЭГП и оценивался в баллах по формуле Байеса: логарифм отношения вероятностей симптомов у пациенток с ПЭ и ЭГП и пациенток контрольной группы, умноженный на 10, был назван прогностическим коэффициентом: $PK = 10 \times \lg P(x/A1) / P(x/A2)$, где: PK-прогностический коэффициент, $P(x/A1)$ - частота симптомов у пациенток с ПЭ и ЭГП, $P(x/A2)$ – вероятность этих симптомов у условно здоровых беременных.

Выявлено 38 признаков с наиболее весомыми коэффициентами, которые сформированы по органам и системам и представлены в виде таблиц (таблица 2.2 и 2.3). Информативность каждого признака, полученная с помощью процедуры Вальда, вычислялась с целью выяснения последовательности прогностических коэффициентов во время построения прогностической модели. Так признаки, у которых преобладали диапазоны с низкой информированностью, сами имели низкую информативность, то есть с близкой частотой давали «верные» и «ошибочные» прогностические коэффициенты, в дальнейшем были исключены из прогностической модели. Получен приоритет на заявку: патент № u201214290 от 14.12.2012.

Проведена оценка эффективности разработанной бальной оценки СПОН у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией. На основании полученных результатов оценена эффективность профилактики развития синдрома полиорганной несостоятельности для пациенток основной группы.

На 4 этапе была внедрена «Шкала оценки полиорганных нарушений при преэклампсии» (PPDS) в отделениях ДРЦОМД, разработаны критерии к досрочному родоразрешению в связи с прогнозированием прогрессирования полиорганных нарушений и неблагоприятным исходом для беременной. Сформулированы условия при которых возможна пролонгация беременности в перинатальных центрах 3 уровня. Были разработаны алгоритмы анестезии и ИТ у пациенток с ПЭ и различной ЭГП. На основании сравнения исходов в основной группе и группе сравнения были разработаны критерии эффективности проводимой анестезии и ИТ, которые включали следующие позиции: исход для женщины (жива, умерла), срок пролонгации беременности (сутки), степень СПОН на 3-4 сутки после родоразрешения, регресс СПОН, исход для плода, исход для новорожденного, удаление или сохранение матки, релапаротомии и их количество.

На 5 этапе проведена оценка эффективности предложенной стратегии интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией на основании разработанных критериев эффективности.

В результате проведенного двухуровневого проспективного исследования выяснено, что одним из главных факторов риска развития ПЭ была экстрагенитальная патология, которая составила 67,06 %, в том числе: СД 1 типа – 4,94 %; ГТ - 10,84 %; ОЖ - 8,37 %; ББ - 4,18 %; ПН – 10,27 %; ГП - 5,32 %; ГБ - 19,39 %; ВСД - 16,73 %. Осложненные формы ПЭ, такие как HELLP синдром, ОЖДП, ОП - диагностированы у 19,96 % пациенток (рисунок 1). Всего проанализировали результаты лечения у 105 пациенток с ПЭ и ее осложнениями. Среди осложненных форм преэклампсии HELLP синдром имел место у 44 (42%), ОЖДП у 39 (37%) и ОП у 22 (21 %) пациенток (рисунок 2).

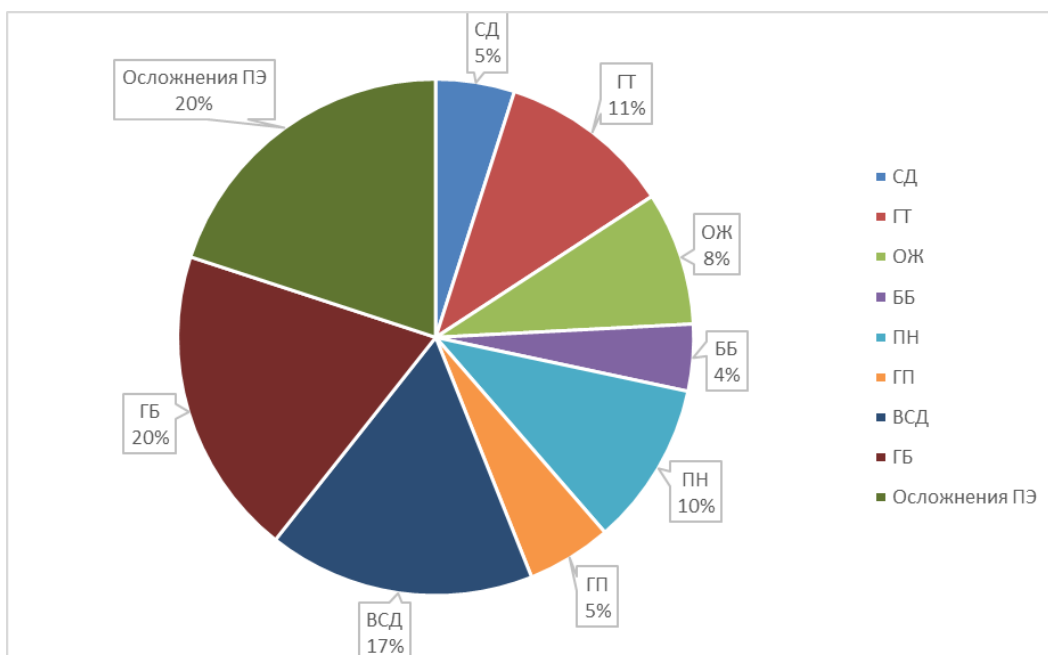


Рисунок 1. Структура экстрагенитальной патологии

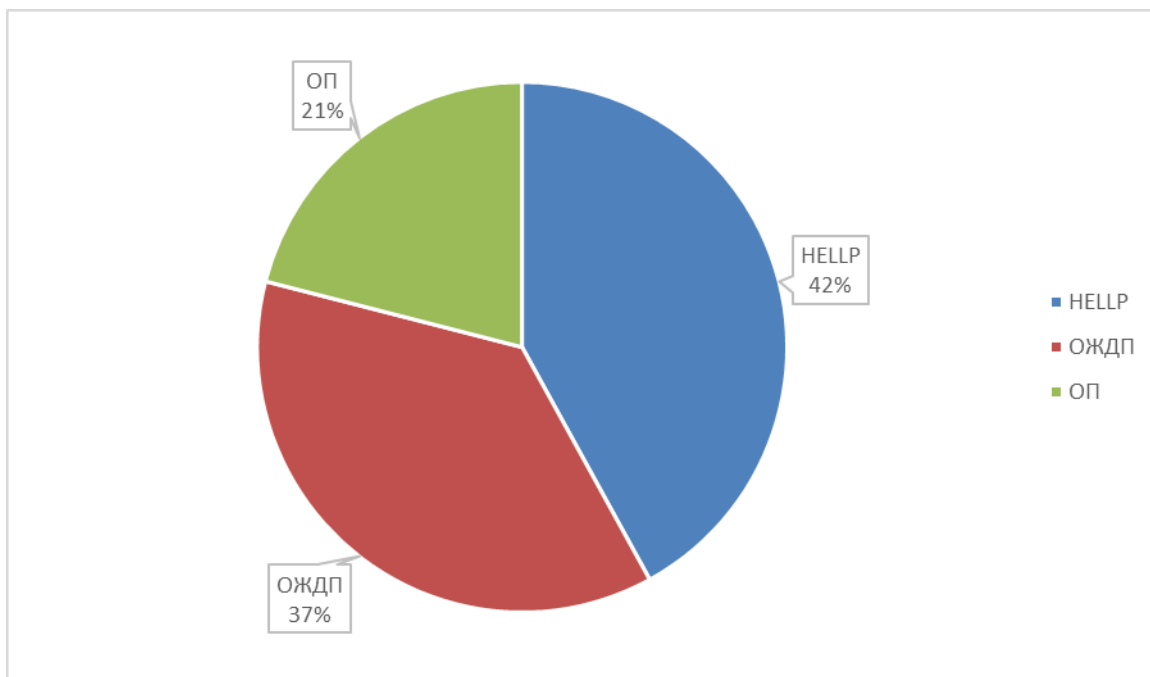


Рисунок 2. Структура осложненных форм преэклампсии

Обследовано 127 беременных с ПЭ и эндокринопатиями. Наибольшую группу ($n = 57$) составили пациентки с заболеваниями щитовидной железы. Под гипотиреозом (ГТ) понимали клинический синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Однако опираясь на результаты исследований

последних 20 лет, посвященных субклиническому гипотиреозу (СГ), а также на нашу каждодневную клиническую практику можно сказать, что в большинстве случаев гипотиреоз выступает не как клинический синдром, а как лабораторный феномен, выявленный у пациенток при нецеленаправленном обследовании для исключения нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). В связи с тем, что на сегодняшний день отсутствуют четкие данные в отношении патологического значения погранично повышенного уровня ТТГ у беременных, чаще всего предметом дискуссии становились вопросы целесообразности заместительной терапии при СГ, сужение референтного интервала для ТТГ и целевой диапазон уровня ТТГ при проведении заместительной терапии гипотиреоза.

Несмотря на то, что на сегодняшний день диагноз гипотиреоза устанавливается только на основании изучения гормонального статуса, нами учитывались и его косвенные признаки у беременных. Они проявлялись в виде сонливости и/или слабости, лабильности настроения и заторможенности, мертворождаемости, перинатальной смертности и приеме тироксина в анамнезе по любой причине, аутоиммунные заболевания у беременной или родственников, тенденция к урежению пульса, повышение систолического и диастолического давления, снижение пульсового давления, визуальное увеличение ЩЖ.

У беременных с гипертензией и/или протеинурией и при наличии клинических признаков патологии ЩЖ проводили скрининговое исследование лабораторных критериев заболеваний ЩЖ. С целью оценки функционального состояния ЩЖ изучали уровень ТТГ. При нормальной гипофизарной функции ТТГ отражал состояние функции ЩЖ (гипо- или гипертиреоз) и динамику заместительной терапии. 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 у пациенток с СГ, манифестным и осложненным гипотиреозом. При изучении трийодтиронина (Т3) оценивали спектр метаболической активности, помня о том, что именно свободный (Т3) является продуктом метаболического превращения Т4 вне ЩЖ. Изменения Т3 констатировали 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 активности щитовидной железы коррелирует с концентрацией свободного гормона, не связанного с белками крови. Независимость уровня свободного Т4 от содержания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) позволяет применять его в качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменениями концентрации ТСГ (прием эстрогенов). Уровень Т4 составил при поступлении в первой группе ($0,4 \pm 0,06$) нг/дл и во второй ($0,6 \pm 0,2$) нг/дл. Определение антител к ферменту клеток ЩЖ (АТПО) использовалось нами для диагностики заболеваний ЩЖ, вызванных аутоиммунными процессами, а также как показатель риска развития послеродового тиреоидита. Повышение этого показателя ни у кого из пациенток не обнаружено: у пациенток 1 группы АТПО не отличался от контроля ($3,78 \pm 0,06$) МЕ/мл и во второй ($4,02 \pm 0,03$) МЕ/мл.

При сочетании гипотиреоза и ПЭ наблюдали микседематозный (слизистый) отек подкожной клетчатки, а в тяжелых случаях и других органов и тканей. Поражение миокарда с последующим развитием «гипотиреоидного» сердца выявлено у 5 больных с тяжелой ПЭ и ГТ.

В зависимости от степени тяжести выделяли варианты первичного гипотиреоза, которые основывались на данных лабораторной диагностики и учете клинических проявлений: субклинический ($n = 37$), манифестный ($n = 15$) и осложненный ($n = 5$). Оценивали размеры, объем и структуру щитовидной железы (ЩЖ) по данным УЗИ. По рекомендации эндокринолога определяли титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО).

Пациентки с ПЭ и заболеваниями щитовидной железы были сформированы в две группы: сравнения ($n = 16$) (2 группа) и основная ($n = 41$) (1 группа). Степень тяжести ПЭ, и дальнейшая тактика относительно сроков родоразрешения и проведения ИТ в первой и во второй группе основывалась на содержании приказов МОЗ Украины №582 от 15.12.2003 г., №676 от 31.12.2004 г., № 430 от 03.07.2006 г. В первой группе состояние беременной оценивали в том числе с позиций степени тяжести СПОН по предложенной шкале PPDS и затем

принимали решение о родоразрешении или пролонгации беременности. Пациентки 1 и 2 групп не отличались по возрасту (от 28 до 33 лет).

При оценке состояния беременных с ПЭ и заболеваниями ЩЖ по предлагаемым МОЗ Украины шкалам трудно было оценить степень нарушения функций организма в целом. Изучаемые показатели характеризовали работу отдельных функциональных систем весьма хаотично и выборочно. В связи с этим мы дополнительно оценивали состояние беременной или родильницы по предложенной шкале PPDS.

Оценка степени тяжести больных выполнена следующим образом: первый этап – сравнивались показатели больных до лечения в 1 и 2 группах при поступлении с контролем и между собой, на втором этапе изучали показатели в 1 и 2 группах перед родоразрешением и на третьем этапе через 3-4 суток после

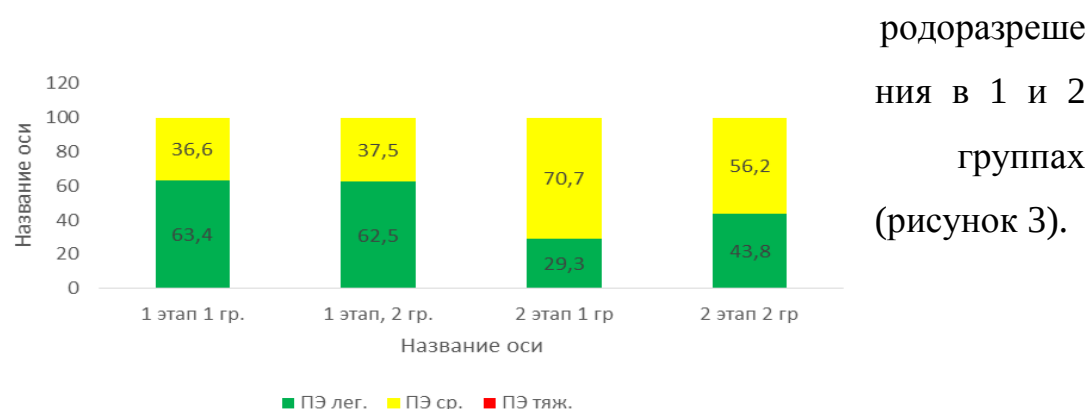


Рисунок 3. Тяжесть ПЭ у больных с гипотериозом на этапах лечения (%)

В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ средней степени у 15, легкой у 26, а во второй соответственно у 10 и у 6 больных. Перед родоразрешением (2 этап) у 29 пациенток ПЭ стала средней степени, у 12 легкой. Во второй группе при поступлении (1 этап) ПЭ средней степени имел место у 10, а легкой степени у 6 пациенток. На втором этапе соответственно у 9 и 7 больных. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 26, декомпенсированная – 13 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная – 13,

декомпенсированная – 24 и несостоятельность с частичной утратой функций – 4). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью. При гипотиреозе, как манифестном, так и субклиническом, в том числе, впервые выявленном во время беременности, сразу 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 Т4 свидетельствовали об адекватной заместительной терапии. После родов дозу L-тироксина снижали до обычной заместительной (1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела). Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза являлось поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 МЕ/л.

Скрининговый подход к лабораторной диагностике гипотиреоза и определение степени полиорганных нарушений у пациенток с гипертензией и/или протеинурией 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 РДС плода и соответственно улучшить перинатальные показатели.

Во второй группе из 16 беременных у 7 произошли самостоятельные роды, а 9 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

Пациентки, беременность у которых закончилась самостоятельными родами, во время родов получали медикаментозное обезболивание. Во второй группе (n = 9) при операции кесарева сечения у всех беременных была проведена общая анестезия. Однако высокий риск регургитации и аспирации желудочного

содержимого, проблема трудной интубации трахеи, определенный риск медикаментозной депрессии плода, развитие отека гортани и тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи заставляло искать альтернативные пути анестезии у беременных с гипотиреозом.

В первой группе у 19 пациенток беременность завершилась самостоятельными родами, которые в 100 % случаев обезболивались (6 – эпидуральная аналгезия, 4 субарахноидальная аналгезия и 9 парентеральное введение обезболивающих препаратов). У 22 беременных было выполнено КС. Из них у 9 беременных были использованы нейроаксиальные методы анестезии (6 субарахноидальных и 3 эпидурально-спинальных анестезии с последующей катетеризацией эпидурального пространства. У 13 беременных проведена тотальная в/в анестезия с ИВЛ на фоне расширенной премедикации (ингаляция закиси азота с кислородом или фентанил 50-100 мкг до интубации трахеи). Следует отметить, что клиническое состояние женщин с ПЭ, весьма изменчиво: от стабильной гемодинамики, ясного сознания и способности сотрудничать с врачом до тяжелой, неуправляемой артериальной гипертензии, комы, анурии и коагулопатии. Поэтому мы не формировали жесткие общие рекомендации по выбору метода анестезии у пациенток данной категории. Методика указанных анестезий и анальгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч. Как правило, ИВЛ в режиме нормовентиляции, проводилась в течение 2-3 часов после окончания операции. Ориентирами к переводу на самостоятельное дыхание являлись: скорость мочеотделения не менее 60 мл/мин, нормализация АД, полное восстановление сознания и отсутствие кровотечения.

Наблюдали 44 беременных с ПЭ и ожирением: 1-я степень ожирения (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) диагностирована у 22 (50,0 %), у 14 (31,8 %) беременных имела место 2-я степень ожирения (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) и 8 (18,2 %) беременных страдали ожирением 3-й степени (ИМТ >40 кг/м²), (рисунок 4).

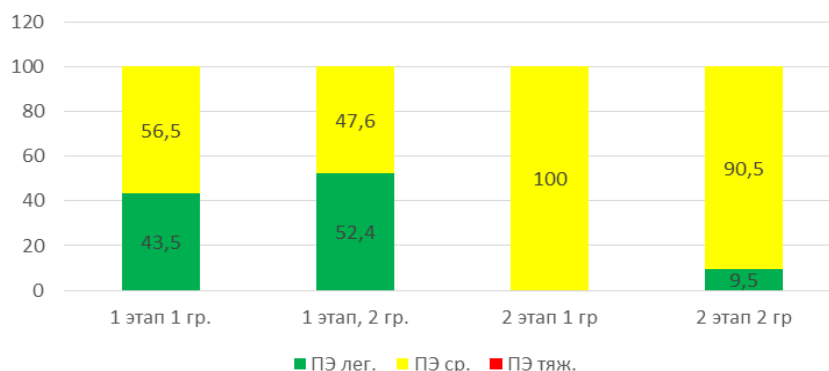


Рисунок 4. Тяжесть ПЭ у больных с ожирением на этапах лечения (%)

Пациентки с ПЭ и ожирением были сформированы в две группы: сравнения ($n = 21$) (2 группа) и основная ($n = 23$) (1 группа). Степень тяжести ПЭ, и дальнейшая тактика относительно сроков родоразрешения и проведения ИТ в первой и во второй группе основывалась на содержании приказов МОЗ Украины №582 от 15.12.2003 г., №676 от 31.12.2004 г., № 430 от 03.07.2006 г. В первой группе состояние беременной оценивали в том числе с позиций степени тяжести СПОН по предложенной шкале PPDS. Пациентки 1 и 2 групп не отличались по возрасту (от 28 до 33 лет).

В первой группе при поступлении имела место ПЭ средней степени у 13, легкой степени у 10. Во второй группе ПЭ средней степени у 10, легкой степени у 11. В первой группе дополнительно определяли степень полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 15, декомпенсированная – 8 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная - 12, декомпенсированная – 10 и несостоятельность с частичной утратой функций – 1). Мониторинг степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Наличие ожирения создавало существенные трудности при осуществлении анестезиологического пособия. Морбидное ожирение, частые сопутствующие

заболевания, экстренность операции и общая анестезия – факторы, приводящие к осложнениям и увеличению материнской смертности.

Как известно, беременность увеличивает риск трудной интубации, а у пациенток с ПЭ и ожирением этот риск еще более высокий. У всех беременных в первой группе оценивали риск трудной интубации по шкале «МОСКВА», которая имела чувствительность 100 % и прогностическую ценность 60 %.

В первой группе при операции КС общая анестезия с ИВЛ была проведена у 10 пациенток, нейроаксиальные методы у 13, из них ЭА у 4, СА у 4 и КСЭ у 5. Во второй группе Общая анестезия с ИВЛ у 17, а ЭА у 4 беременных. Применение эпидуральной анестезии до минимума снижало риск высокой анестезии и вероятность вынужденной интубации трахеи.

Ожирению нередко сопутствуют нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, что еще в большей степени увеличивает риск развития аспирационного синдрома во время интубации трахеи. В связи с этим нами был разработан и внедрен алгоритм профилактики аспирационного пневмонита у беременных во время операции КС под общей анестезией в плановом и ургентном порядке (Глава 2.) Обязательное использование этих алгоритмов в 100 % случаев профилактировало это осложнение у пациенток первой группы.

Частыми послеоперационными осложнениями у родильниц с ожирением являются раневая инфекция и эндометрит. У пациенток первой группы инфузию антибактериальных препаратов с целью профилактики начинали вводить за 30-40 минут до операции. Во второй группе профилактика проводилась во время операции после наложения зажима на пуповину.

Во всех существующих протоколах профилактики венозных тромбоэмболий в хирургии и акушерстве в качестве факторов риска развития этих осложнений рассматриваются беременность и ожирение. На основании имеющихся протоколов МОЗ Украины (№329 от 16.06.2007г.) для тучных пациенток 1 группы в периоперационном периоде в 100 % применяли компрессионные чулки или бинты, гидратацию и раннюю мобилизацию. По показаниям гепарины прямого действия, преимущественно низкомолекулярные.

Среди эндокринопатий у 26 беременных имел место сахарный диабет 1 типа аутоиммунного и идиопатического происхождения, который определяли, как синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, сочетающейся со специфическими микро- и макрососудистыми осложнениями, нейропатией и другими патологическими изменениями в различных органах и тканях (рисунок 5).

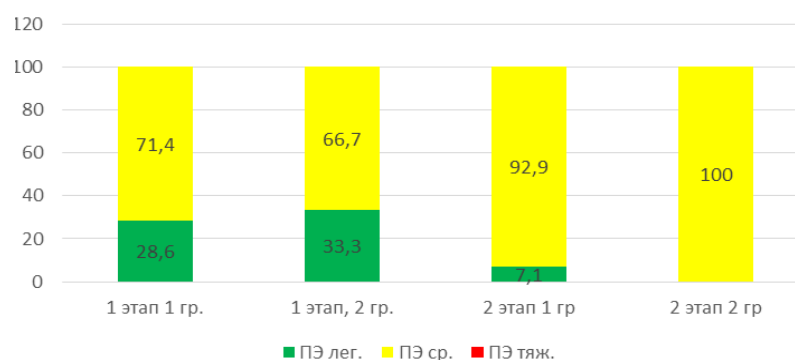


Рисунок 5. Тяжесть ПЭ у больных с СД на этапах лечения (%)

В зависимости от применяемой стратегии оценки степени тяжести ПЭ и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и СД были разделены на 2 группы.

В первой группе при поступлении имела место ПЭ средней степени у 10, легкой степени у 4. Во второй группе ПЭ средней степени у 8, легкой степени у 4. В первой группе дополнительно определяли степень полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 26, декомпенсированная – 13 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе (компенсированная – 13, декомпенсированная – 24 и несостоятельность с частичной утратой функций – 4).

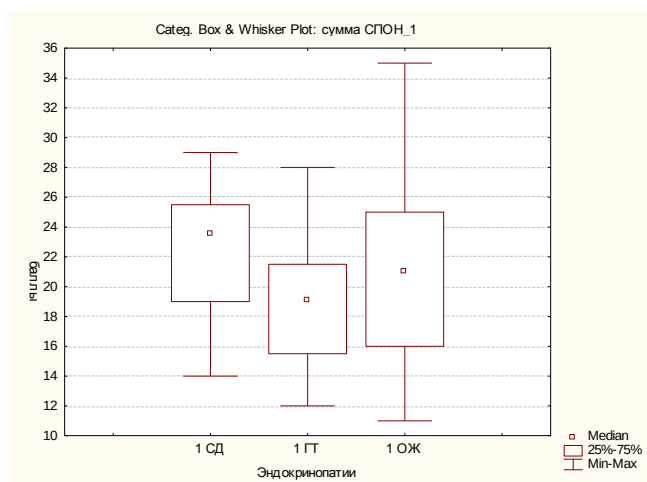


Рисунок 6.

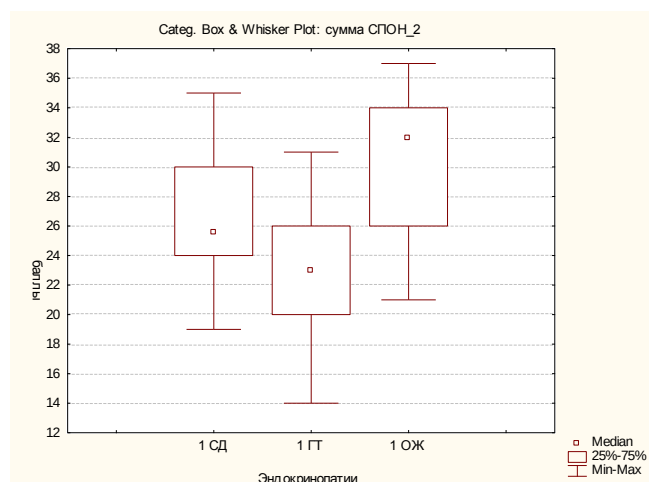


Рисунок 7.

По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии и/или протеинурии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы. Во второй группе (сравнения - 12 беременных) состояние пациенток оценивалось на основании приказа №582 и №676 МОЗ Украины. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводилась по общепринятым методикам.

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 был выявлен гипотиреоз и ожирение.

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

Интенсивная терапия предусматривала проведение инсулинотерапии и соблюдение диеты (1800-2400 ккал). 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/или вечером перед сном. Две трети суточной дозы обеспечивали за счет продленного инсулина, а одну треть – простым. Считаем, что, при ПЭ и СД необходимо уметь дифференцировать состояние декомпенсации СД от прогрессирования течения ПЭ, хотя, несомненно, эти две патологии между собой связаны.

У всех пациенток первой группы при поступлении в отделение ИТ изучали микроскопию мочи по Нечипоренко и посев мочи на наличие флоры и ее чувствительность к антибиотикам. По показаниям начинали терапию антибактериальными препаратами.

При нарастании симптомов СПОН решали вопрос о целесообразности родоразрешения беременной путем операции КС. У пациенток основной группы при поступлении степень полиорганных нарушений носила компенсированный характер у 4 пациенток, то на втором этапе только у 1. Причем количество набираемых баллов критически приближалось к границе перехода декомпенсированной недостаточности к несостоятельности.

К сожалению, в нашей практике пациентки с ПЭ и СД в первой группе родоразрешены путем операции КС в 100 % случаев, что создавало немалые трудности для анестезиологов, но «избавляло» акушеров-гинекологов от различного рода «неожиданностей» во время самостоятельных родов у пациенток с ПЭ на фоне СД. Во второй группе у 5 пациенток из 12 беременность закончилась самостоятельными родами.

Основной задачей при проведении аналгезии и анестезии у беременных с ПЭ и СД считали поддержание в процессе операции 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.

При кесаревом сечении применяли эпидуральную и субарахноидальную анестезию, не забывая о большой предрасположенности больных сахарным диабетом к инфекционным осложнениям, поэтому пункцию и катетеризацию соответствующих пространств проводили в условиях исключительной стерильности.

Больные сахарным диабетом плохо переносят гипотензию, поэтому 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 опасно из-за наличия сопутствующей микроангиопатии.

В раннем послеоперационном периоде все родильницы с ПЭ и СД находились в отделении ИТ. Определение уровня гликемии повторяли каждые 3-4 часа. У всех родильниц компенсацию нарушений углеводного обмена в послеоперационном периоде осуществляли с помощью малых доз простого инсулина. Однократная доза инсулина не превышала 10 ЕД. Частота же 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 сахарным диабетом 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 использованием различных методов эфферентной терапии (плазмаферез, ЭФТ, АУФОК, введение рентген-облученной аутокрови) по показаниям.

Важными условиями для выбора тактики ИТ у беременных с ПЭ считали правильную и своевременную диагностику причины гипертензии, дифференцированный подход к ведению пациенток с различными формами гипертензивных расстройств при беременности. Наблюдали 88 пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД или НЦД).

В зависимости от применяемой стратегии оценки степени тяжести ПЭ и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и ВСД были разделены на 2 группы (рисунок 8).

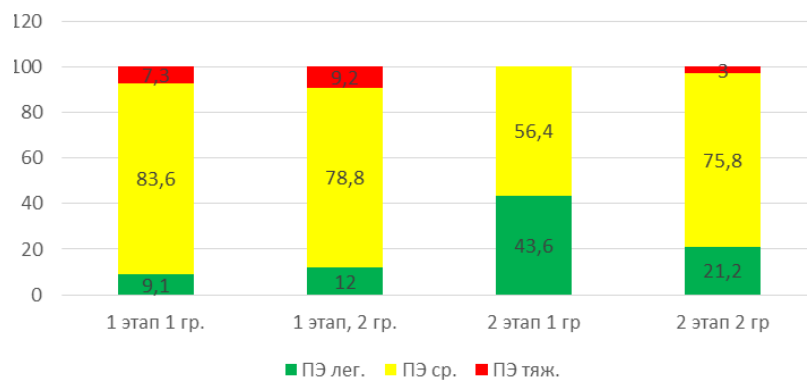


Рисунок 8. Тяжесть ПЭ у больных с ВСД на этапах лечения (%)

В первой группе при поступлении имела место ПЭ тяжелой степени у 4, средней степени у 46, легкой степени у 5. Во второй группе пациентки с ПЭ по тяжести распределилась соответственно: 4, 26 и 3. В первой группе дополнительно определяли степень полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 3, декомпенсированная – 50 и несостоятельность с частичной утратой функций – 2), так и на втором этапе

(компенсированная - 23, декомпенсированная – 32 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0).

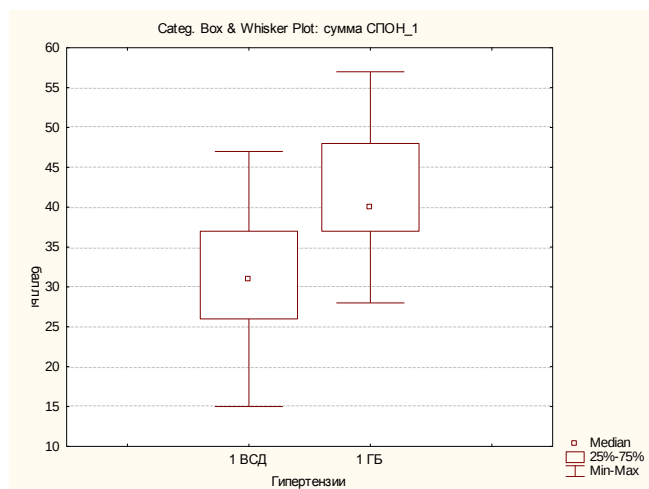


Рисунок 9.

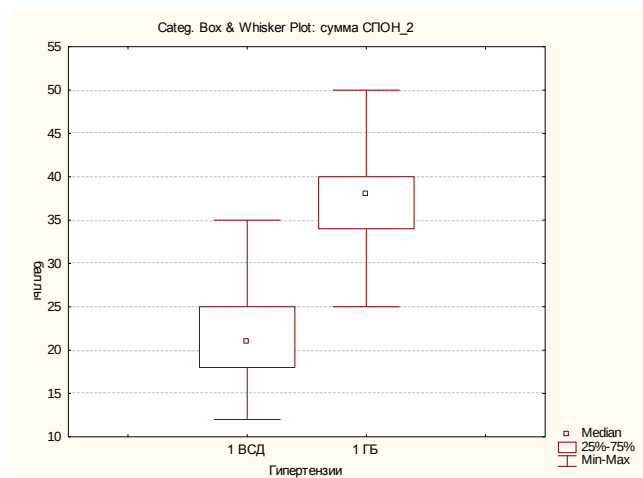


Рисунок 10.

По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы. Во второй группе (сравнения – 33 беременных) состояние пациенток оценивалось на основании приказа №676 МОЗ Украины. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводилась по общепринятым методикам.

В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

В первой группе у 16 пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 39 было выполнено кесарево сечение. Роды у 12 пациенток обезболивались путем фракционного введения в эпидуральное пространство 0,25-0,125 % раствора местного анестетика, а 4 роженицам обезболивание проводили путем парентерального введения препаратов. Многокомпонентная анестезия с ИВЛ при операции кесарева сечения была проведена у 25 и субарахноидальная у 14 беременных. Во второй группе у 6

пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 39 было выполнено кесарево сечение. Роды у всех пациенток обезболивались путем парентерального введения медикаментов. Анестезия при кесаревом сечении во всех случаях была многокомпонентной с ИВЛ.

При проведении общей анестезии у всех пациенток проводилась продленная ИВЛ. Показаниями к прекращению ИВЛ были: восстановление сознания, самостоятельного дыхания, адекватного мочеотделения, отсутствие кровотечения.

Несмотря на то, что беременные с ПЭ мели до беременности различные типы ВСД (по гипертензивному, по гипотензивному и смешанному типу) при поступлении в отделение интенсивной терапии у всех имела место гипертензия различной степени выраженности.

В качестве базисного гипотензивного препарата нами использован допегит в дозировке 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция, спазмолитики, седативные препараты. Из антагонистов кальция предпочтение отдавали препаратам дигидроперидинового (нифедипин в таблетках по 5-10 мг через рот или под язык, фармадипин по 4-6 капель на язык). Вариантом выбора считали пролонгированные формы (коринфар ретард по 20 мг 2 раза в сут.). Терапия диуретиками проводилась при наличии в анамнезе почечной патологии, отеке легких, отеке головного мозга. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ2 не применяли в связи с небезопасностью для плода. Базисным противосудорожным препаратом считали магния сульфат, который одновременно обладал некоторым гипотензивным действием.

Диагноз сочетанной ПЭ, т.е ПЭ возникшей на фоне хронической гипертензии (гипертонической болезни) выставлялся в том случае, когда беременная имела повышенное АД до беременности или зарегистрировано его повышение до 20 недель беременности. Проведенные нами генетические исследования позволяют считать, что первичная гипертензия, или гипертензия хроническая - это гипертензия, обусловленная нарушением нейроэндокринной

регуляции сосудистого тонуса у генетически предрасположенных лиц, которая возникает под влиянием различных факторов.

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 степени 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.

Обследовано 102 беременные, у которых ПЭ развилась на фоне ГБ. В зависимости от применяемой стратегии оценки тяжести беременной и проведения анестезии и ИТ пациентки с ПЭ и ГБ были разделены на 2 группы. Во второй группе (сравнения, $n = 53$) состояние беременных на этапах лечения оценивалось на основании приказа №676 МОЗ Украины, где ПЭ классифицировалась как легкая, средней степени и тяжелая. При этом не проводились минимальные скрининговые исследования для дифференцировки причин гипертензии и/или протеинурии и не учитывался характер и особенности ЭГП. Анестезия и ИТ проводились по общепринятым методикам. В первой группе (основная, $n = 49$) дополнительно определяли степень полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная –0, декомпенсированная –27 и несостоятельность с частичной утратой функций –22), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная –27 и несостоятельность с частичной утратой функций – 11), (рисунок 10).

По показаниям проводился минимальный и доступный скрининг возможных причин гипертензии и/или протеинурии. При проведении анестезии и ИТ использовались разработанные алгоритмы.

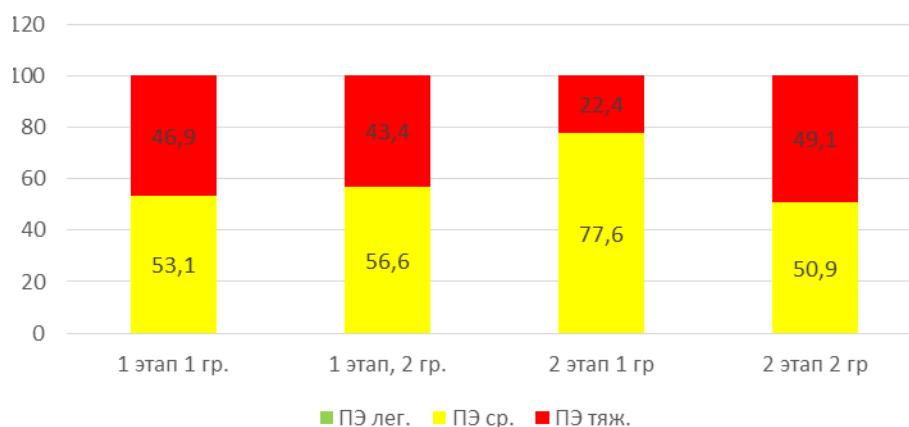


Рисунок 11. Тяжесть ПЭ у больных с ГБ на этапах лечения (%)

В первой группе при поступлении имела место ПЭ тяжелой степени у 23, средней степени у 26. Перед родоразрешением соответственно у: 11 и 38 пациенток. Во второй группе при поступлении пациентки с ПЭ по тяжести распределилась следующим образом: тяжелая степень у 23 и средняя у 30. На втором этапе соответственно: у 26 и 27 беременных.

Во второй ($n = 53$) группе у 8 беременных произошли самостоятельные роды, а 45 пациенток были родоразрешены путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой ($n = 49$) группе у 14 беременных произошли самостоятельные роды, у 35 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 12 рожениц проведены нейроаксиальные методы (у 7 эпидуральная, у 3 субарахноидальная и у 2 субарахноидально-эпидуральная аналгезия). Анестезия при кесаревом сечении у 22 пациенток была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. У 13 беременных анестезия была эпидуральной ($n = 4$), субарахноидальной ($n = 10$)

и субарахноидально-эпидуральной ($n = 3$). Методика указанных анестезий и анальгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Выбор вида анестезии в некоторых случаях был продиктован вынужденными обстоятельствами: прогнозируемой трудной интубацией и необходимостью экстренного родоразрешения, настоятельным требованием женщины, высокими цифрами артериального давления, не поддающегося медикаментозной коррекции. В большинстве случаев (у 11 пациенток) был изучен и определен гипердинамический тип гемодинамики.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – это одна из самых распространенных инфекционных патологий у беременных женщин. ББ не является болезнью, однако может в соответствующих условиях перейти в манифестную ИМП – пиелонефрит.

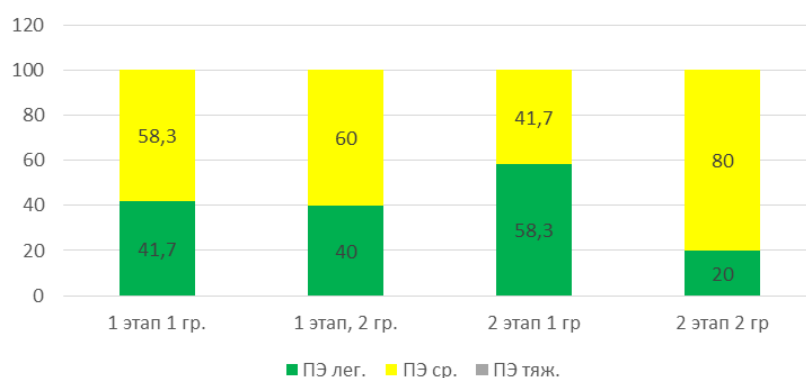


Рисунок 12. Тяжесть преэклампсии у больных с бессимптомной бактериурией на этапах лечения (%)

При поступлении у беременных первой ($n = 12$) и второй ($n = 10$) групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. При поступлении в первой группе диагностирована ПЭ легкой степени у 5 и средней степени у 7. На втором этапе соответственно: у 7 и 5 пациенток. Во второй группе на первом этапе ПЭ легкой степени диагностирована у 4, средней степени у 6. Перед родоразрешением ПЭ легкой степени у 2, а тяжелой степени у 8 (рисунок 12). В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 5,

декомпенсированная – 7, несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная - 1, декомпенсированная – 11 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), (рисунок 13, 14).

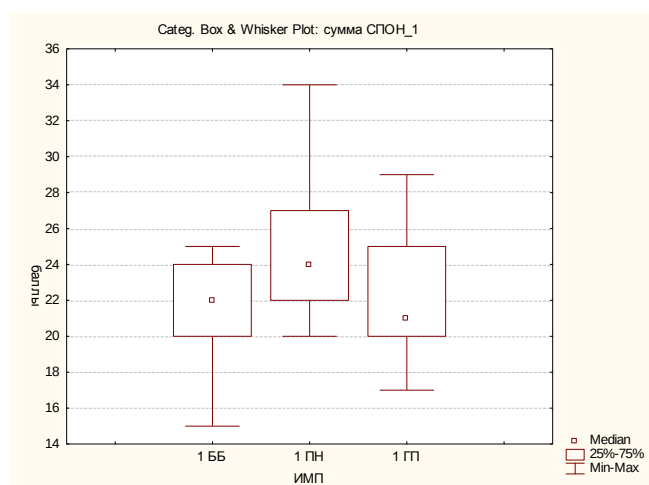


Рисунок 13.

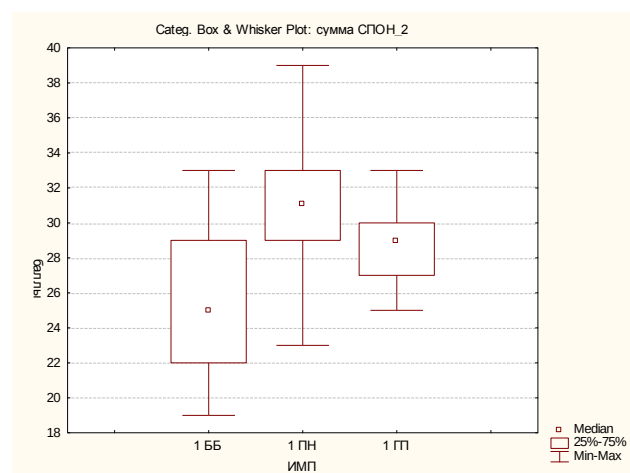


Рисунок 14.

Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Все пациентки второй группы родоразрешены путем операции кесарева сечения. Анестезия многокомпонентная с ИВЛ.

В первой группе у 4 пациенток беременность закончилась самостоятельными родами, у 8 было выполнено кесарево сечение. Роды у всех пациенток обезболивались путем фракционного введения в эпидуральное пространство местного анестетика. Многокомпонентная и тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ при операции кесарева сечения была проведена у 6 пациенток и субарахноидальная у 2 беременных. При проведении общей анестезии у всех пациенток проводилась продленная ИВЛ. Показаниями к прекращению ИВЛ были: восстановление сознания, самостоятельного дыхания, адекватного мочеотделения, отсутствие кровотечения.

В первой группе показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. А во второй

сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени.

Сразу после окончания операции к/с начинали в/в капельное (инфузоматом) введение сернокислой магнезии (2,5 % раствор, при сохраненном диурезе) со скоростью 1 г/ч.

Скрининговый подход к лабораторной диагностике инфекции мочевых путей и назначение соответствующей терапии в определенном проценте случаев давали возможность пролонгировать беременность, что позволяло выполнить профилактику СДР плода, а в некоторых случаях и продлить гестационный возраст без прогрессирования полиорганных нарушений.

Беременным з ББ однократно назначали высокоэффективный безопасный антибиотик или проводили трехдневный курс лечения. Среди применяемых препаратов были: фосфомицина трометамол 3 г 1 раз, амоксициллин/клавулат 625 мг 2 раза в день 3 дня.

Гестационный пиелонефрит разценивали как острое заболевание, которое возникает во время беременности даже у ранее здоровой женщины. Патогенетической основой развития инфекции считали нарушение кровообращения в почке, главным образом венозного оттока, обусловленного расстройствами уродинамики. Для установления диагноза оценивали местные симптомы и данные лабораторных и функциональных исследований. Дифференциальный диагноз ГП проводили с инфекцией дыхательных путей, вирусемией, токсоплазмозом, при острых абдоминальных болях – с острым аппендицитом, острым холециститом, желчной коликой, острым панкреатитом, гастроэнтеритом, отслойкой плаценты и другими причинами.

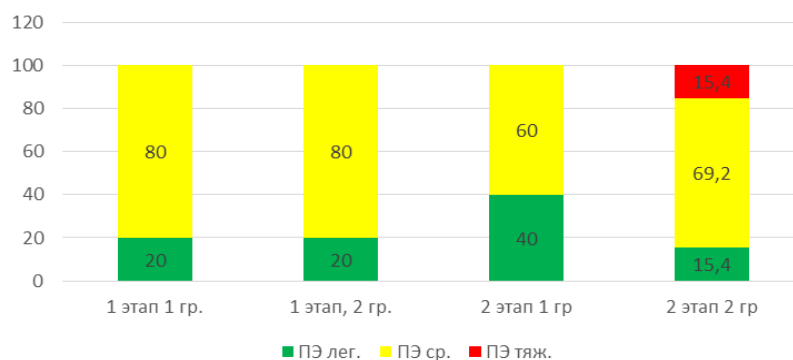


Рисунок 15. Тяжесть преэклампсии у больных с гестационным пиелонефритом на этапах лечения (%)

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ легкой степени у 3, средней степени у 12. На втором этапе соответственно у 6 и 9 пациенток. Во второй группе на первом этапе у 3 и 10. Перед родоразрешением во второй группе ПЭ легкой степени у 2, средней степени у 9 и тяжелой у 2 (рисунок 15). В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 5, декомпенсированная – 10 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 15 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), (рисунок 13, 14). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Во второй (n = 13) группе у 5 беременных произошли самостоятельные роды, а 8 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной и тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой (n = 15) группе у 6 беременных произошли самостоятельные роды, у 9 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 5 рожениц проведены нейроаксиальные методы (3

эпидуральные, 2 спинально-эпидуральные анестезии). У 2 пациенток из 9 родоразрешенных путем операции КС был установлен стент в полости почки. У таких больных нейроаксиальные методы анестезии не использовались из-за высокой вероятности инфекционных осложнений. В остальных случаях было выполнено 2 субарахноидальные и 7 общих анестезии при операции КС.

Методика указанных анестезий и анальгезий проводилась по разработанным алгоритмам (глава 2).

Острый пиелонефрит расценивали как неспецифическое воспаление почки (почек) бактериальной этиологии с превалирующим поражением интерстиция и чашечно-лоханочного аппарата.

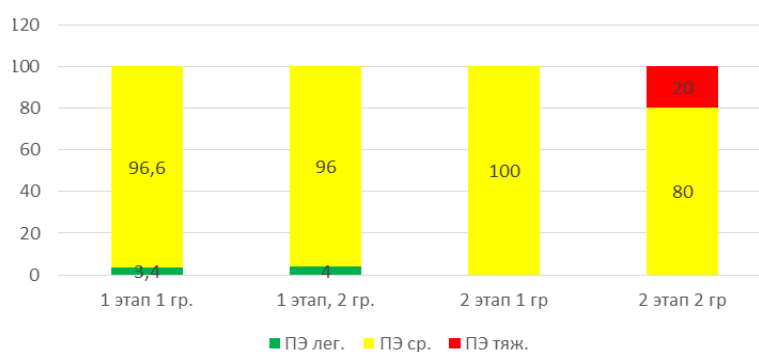


Рисунок 16. Тяжесть ПЭ у больных с ПН на этапах лечения (%)

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ легкой степени у 1 пациентки, средней степени у 28. Перед родоразрешением у всех пациенток ПЭ была средней степени тяжести. Во второй группе при поступлении ПЭ легкой степени имела место у 2 и средней степени у 23 пациенток. На втором этапе ПЭ средней степени у 20 и тяжелой у 5 больных (рисунок 16). В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 29 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 29 и несостоятельность с частичной утратой функций – 0),

(рисунок 13, 14). Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило пролонгировать беременность и в то же время своевременно родоразрешить пациентку, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Одним из главных методов борьбы с инфекцией мочевыводящих путей до настоящего времени остается антибактериальная терапия. С целью повышения ее эффективности и безопасности в комплекс интенсивного лечения беременных и родильниц с ИМП включали: 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 (ЭФТ), коррекцию системных нарушений гомеостаза. Включение ЭФТ в комплекс лечебных мероприятий позволило снизить суточные дозы антибактериальных препаратов в 1,4 раза, продолжительность ее почти в 2 раза, сократить количество осложнений при применении глюкокортикостероидов для профилактики РДС плода, пролонгировать беременность на 4-5 суток.

Во второй ($n = 25$) группе у 8 беременных произошли самостоятельные роды, а 17 пациенток были родоразрешены досрочно путем операции КС. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное и ингаляционное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой ($n = 29$) группе у 11 беременных произошли самостоятельные роды, у 18 беременность закончилась операцией кесарева сечения. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 9 рожениц проведены нейроаксиальные методы (3 ЭА, 6 КСЭ). У 3 пациенток из 18 родоразрешенных путем операции КС был установлен стент в полости почки. У таких больных нейроаксиальные методы обезболивания не использовались из-за

высокой вероятности инфекционных осложнений. В общем было выполнено 6 субарахноидальных и 12 общих анестезий при операции КС.

Тяжелые, осложненные формы преэклампсии, такие как HELLP-синдром и острая жировая дистрофия печени беременных, а также острый и обострение хронического панкреатита являются критическими состояниями, при которых имеет место синдром полиорганной дисфункции с высокой вероятностью его трансформации в несостоятельность, что сопровождается высокой летальностью. Следует констатировать, что на ранних этапах диагностика данных патологических состояний является достаточно сложной проблемой, связанной не только с верификацией патологии между собой, но и с патологией печени и поджелудочной железы не связанной с беременностью.

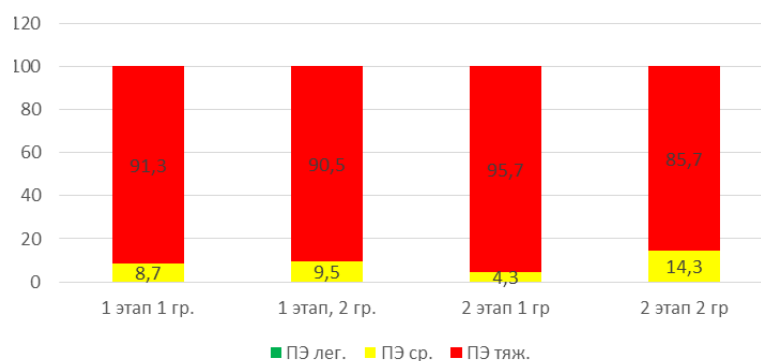


Рисунок 17. Тяжесть преэклампсии у больных с HELLP-синдром на этапах лечения (%)

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ средней степени у 2 и тяжелой степени у 21 пациентки. Перед родоразрешением у 1 пациентки ПЭ была определена как средней степени тяжести, а у 22 как тяжелая. Во второй группе при поступлении ПЭ средней степени имела место у 2 и тяжелой степени у 19 (рисунок 17). На втором этапе ПЭ средней степени у 3 и тяжелой у 18 больных. В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 0, декомпенсированная –

2 и несостоятельность с частичной утратой функций – 21), так и на втором этапе (компенсированная - 0, декомпенсированная – 1 и несостоятельность с частичной утратой функций – 22), (рисунок 18, 19).

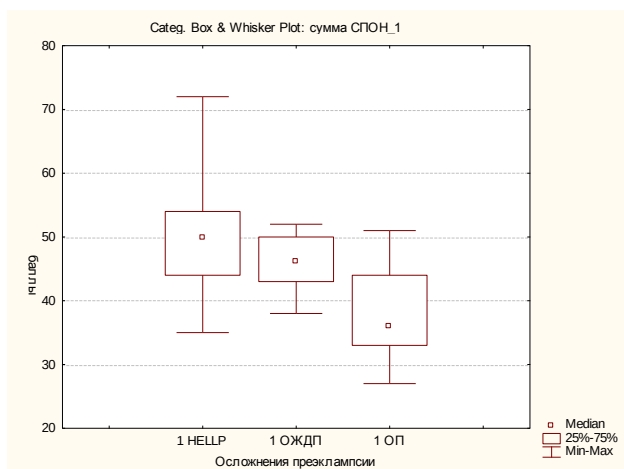


Рисунок 18.

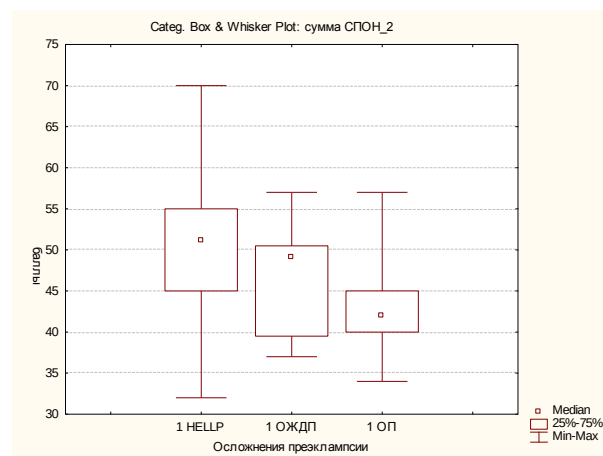


Рисунок 19.

Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило своевременно определить показания к родоразрешению, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

Установление диагноза HELLP-синдрома предусматривало родоразрешение в течение 24 часов после предварительной стабилизации пациентки. Промедление с родоразрешением было чревато прогрессированием полиорганных нарушений с большой вероятностью летального исхода.

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 4 пациенток – в первой группе (1 – 4,35 %), во второй группе (3 – 14,29 %). Тяжелые эпигастральные боли, не купирующиеся приемом антацидов, должны вызывать высокую настороженность. Одним из характерных симптомов (часто поздним) данного состояния является симптом «темной мочи» (цвета «Кока-колы»). Лабораторным критерием было наличие свободного гемоглобина в венозной крови более 0,4 %. Однако эти признаки уже свидетельствуют о грубых изменениях гемостаза и о высоком риске развития полиорганной

несостоятельности. Для диагностики гемолиза на более ранней стадии у всех пациенток с преэклампсией изучали структуру эритроцитов в мазке крови.

Во всех случаях, где диагностирован HELLP-синдром оперативное родоразрешение проводили в условиях общей анестезии. Ведение пациенток с HELLP синдромом или подозрением на него осуществлялось в соответствии со следующей тактикой: немедленная госпитализация или перевод в отделение ИТ, выполнение стандартного обследования, стабилизация состояния женщины, оценка состояния плода, контроль АД, магниезальная терапия, планирование родоразрешения и вида анестезии. Считаем обязательным в послеродовом периоде проводить наблюдение за родильницами в палате ИТ не менее 48 часов после родоразрешения.

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче) и принимая во внимание отсутствие возможности проведения гемодиализа у пациенток первой группы на первых этапах оказания помощи придерживались консервативной тактики.

Оценивали наличие или отсутствие мочи. При сохраненном диурезе (более 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 ОПН.

При олигурии (анурии) ограничивали объем инфузий до 600 мл в сутки и начинали проведение плазмафереза. Признаками почечной недостаточности 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 нарушения функции 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 %), развитием ОПП (32 %), синдромом ДВС (24 %).

В связи с наличием изменений в системе гемостаза вариантом выбора была общая анестезия с ИВЛ, которую проводили по общепринятым методикам. С целью профилактики кровотечения вводили протромплекс.

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДП) относится к редким осложнениям беременности и сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. Этиология заболевания до конца не известна. Однако большинство исследователей относят ОЖДП к митохондриальным цитопатиям, при которых жировое перерождение печени является проявлением системной патологии митохондрий.

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении диагностирована ПЭ средней степени у 3 и тяжелой степени у 17 пациенток. Перед родоразрешением у 6 пациенток ПЭ была определена как средней степени тяжести, а у 14 как тяжелая. Во второй группе при поступлении ПЭ средней степени имела место у 3 и тяжелой степени у 16. На втором этапе ПЭ средней степени у 7 и тяжелой у 12 больных (рисунок 20). В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная - 0, декомпенсированная – 1 и несостоятельность с частичной утратой функций – 19), так и на втором этапе

(компенсированная - 0, декомпенсированная – 7 и несостоятельность с частичной утратой функций – 13) (рисунок 18, 19).

Мониторирование степени тяжести полиорганных нарушений позволило своевременно определить показания к родоразрешению, до того момента, пока полиорганные нарушения не усугубились органной несостоятельностью.

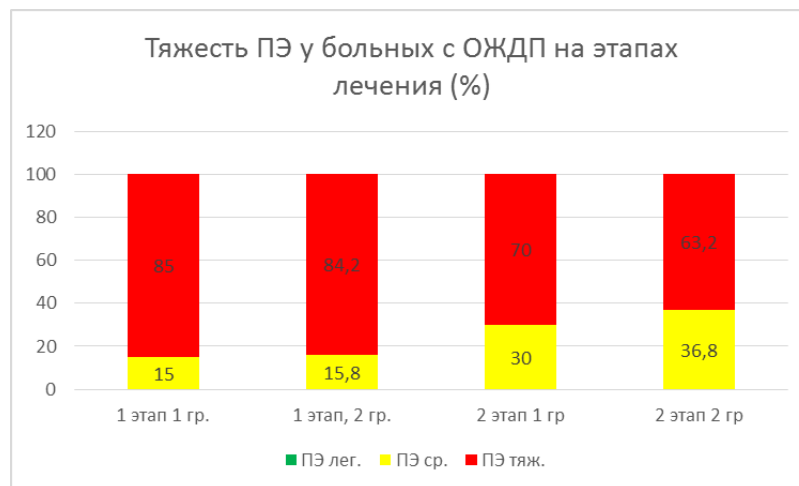


Рисунок 20. Тяжесть ПЭ у больных с ОЖДП на этапах лечения (%)

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: антигипертензивная терапия – допегит 2-4 г в сутки, нифедипин, в том числе пролонгированные формы, клонидин, 25 % магния сульфат, как противосудорожный препарат с антигипертензивным действием; парентерально кортикостероиды (дексаметазон 20-28 мг/сут); трансфузионная терапия (10-20 % альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, криопреципитат по показаниям); респираторная поддержка; нутритивная поддержка; коррекция в системе гемостаза; профилактика стресс-язв ЖКТ; внутривенное введение иммуноглобулинов; эмпирическая антимикробная терапия по показаниям; экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, АУФОК, переливание рентген-облученной аутокрови). Во всех случаях, до родоразрешения, проводилась инфузионная терапия кристаллоидами в рестриктивном режиме, предпочтение отдавали сбалансированным формам.

Все пациентки в первой группе были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Проводилась общая анестезия по общепринятым правилам. Во

второй группе у 5 беременных произошли самостоятельные срочные роды и диагноз ОЖДП был выставлен после родов. Имела место недооценка тяжести пациенток во второй группе, что явилось следствием пролонгации беременности до $(3,6 \pm 1,2)$ суток по сравнению пролонгация в первой группе составила $(1,6 \pm 0,7)$ сут.

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 ($n = 9$). Материнской смертности ни в первой, ни во второй группе не было, частота серьезных осложнений – наблюдалась у 3 беременных (ДВС синдром, лапаротомии и дренирование сальниковой сумки).

Панкреатит у беременных дифференцировали с язвенной и желчнокаменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой, а также с внутрипеченочным холестазом беременных, HELLP синдромом, острой жировой дистрофией печени.

Ситуация осложнялась и тем, что необходимо было исключить патологию, связанную с беременностью, а именно с внутрипеченочным холестазом беременных, HELLP синдромом, острой жировой дистрофией печени беременных. Кроме того, к клинике острого панкреатита часто присоединяются признаки прерывания беременности, что затрудняет диагностику.

При поступлении у беременных первой и второй групп применяли традиционный подход к диагностике степени тяжести ПЭ исходя из существующих приказов МОЗ Украины. В первой группе при поступлении

диагностирована ПЭ средней степени у 8 и тяжелой степени у 4 пациенток. Перед родоразрешением у 4 пациенток ПЭ была определена как средней степени тяжести, а у 8 как тяжелая. Во второй группе при поступлении ПЭ средней степени имела место у 7 и тяжелой степени у 3. На втором этапе ПЭ средней степени у 2 и тяжелой у 8 больных (рисунок 21). В первой группе дополнительно определяли степень выраженности полиорганных нарушений по предлагаемой шкале (PPDS) как на первом этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 9 и несостоятельность с частичной утратой функций – 3), так и на втором этапе (компенсированная – 0, декомпенсированная – 5 и несостоятельность с частичной утратой функций – 7 (рисунок 18, 19).

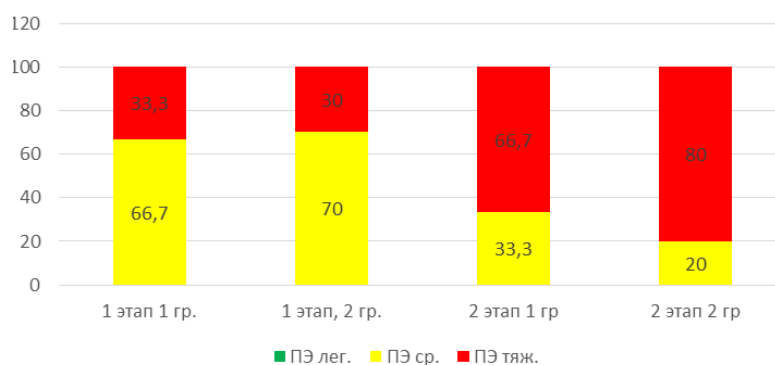


Рисунок 21. Тяжесть ПЭ у больных с ОП на этапах лечения (%)

Лечение острого панкреатита или обострения хронического у беременных представляло собой не менее сложную задачу, чем его диагностика. Объем проводимой интенсивной терапии зависел от тяжести, характера течения и фазы заболевания и включал основные направления:

1. Наблюдение за больной: интубация и декомпрессия желудка, локальная гипотермия, голод 2-3 сут.
2. Купирование боли: 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 Th8 – Th9, что позволяло улучшить гепатоспланхническую микроциркуляцию и

стимулировать перистальтику кишечника (бупивакаин 0,125 % - 10 мл, каждые 6-8 часов).

3. Коррекция дегидратации (раствор глюкозы 5 %, Рингера-Локка раствор, сбалансированные электролитные растворы, хлорид натрия 0,9 % в/в капельно).
4. Угнетение секреции поджелудочной железы и желудка (октреотид 0,1 мг подкожно 3 раза в сутки, фамотидина раствор 20 мг в/в капельно 4 раза в сутки, омепразол 40 мг в/в капельно 2 раза в сутки).
5. Инактивация ферментов поджелудочной железы (апротинин 100-150 тысяч МЕ и раствор натрия хлорида 0,9 % - 500 мл в/в капельно).
6. Частичное или полное парентеральное питание (комбинированные препараты растворов аминокислот для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки).
7. Стимуляция диуреза по показаниям (фуросемид 1 % раствор 2 мл в/в струйно 1-2 раза в сутки).
8. 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).
9. Профилактика тромбоэмболических осложнений при наличии факторов риска (НФГ или НМГ в соответствующих дозировках).
10. Стимуляция перистальтики (метоклопрамида раствор 0,5 % 2 мл 3 раза в сутки, неостигмина раствор 0,05 % 1 мл п/к 3 раза в сутки).

Во второй (n = 10) группе у 2 беременных произошли самостоятельные роды, а 8 пациенток были родоразрешены путем операции КС. Показаниями к досрочному родоразрешению было сохранение симптомов тяжелой ПЭ на протяжении 24 часов или прогрессирование ПЭ средней степени до тяжелой степени. При самостоятельных родах пациентки получали парентеральное введение препаратов с целью обезболивания родов. Анестезия при кесаревом сечении у всех была многокомпонентной или тотальной внутривенной с ИВЛ. В первой (n = 12) группе у 7 беременных произошли самостоятельные роды, у 5

беременность закончилась операцией кесарева сечения, умерла одна пациентка. Показанием к досрочному родоразрешению было прогрессирование полиорганных нарушений по шкале PPDS. У всех пациенток самостоятельные роды обезболивались. У 4 рожениц была проведена эпидуральная анальгезия и у 3 – медикаменты вводились парентерально. При операции КС во всех случаях была тотальной внутривенной с ИВЛ.

На основании сравнения исходов в основной группе и группе сравнения были разработаны критерии эффективности проводимой анестезии и ИТ, которые включали следующие позиции: срок пролонгации беременности (сутки), степень СПОН на 3-4 сутки, регресс СПОН, исход для женщины (жива, умерла), исход для плода (жив, умер), исход для новорожденного (жив, умер), удаление или сохранение матки, релапаротомии и их количество.

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 хориоамнионита. 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 ≤ 500 ЕД/л, повышение ЛДГ, тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$); острой жировой дистрофии печени: недомогание, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, желтуха, энцефалопатия,

АЛТ ≤ 500 ЕД/л, общий билирубин ≤ 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 ≤ 50 МЕ/л, амилаза ≤ 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 и 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 N2 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 гемоэксфузии 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 ≤ 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1.Абакумова А. А. Структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне беременности [Текст] / А. А. Абакумова, Т. Ю. Куфелкина // Практическая медицина. – 2011. – № 7 (55). – С. 35-38.

2.Авраменко, Т. В. Прогнозування ризику розвитку прееклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією: роль генетичних факторів [Текст] / Т. В. Авраменко, А. В. Грибанов, З. І. Россоха // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 8. – С. 14-24.

3.Айламяян, Э. К. Гестоз: теория и практика [Текст] / Э. К. Айламяян, Е. В. Мозговая. – Москва : МЕДпресс – информ, 2008. – 272 с.

4.Айламяян Э.К., Соколов Д.И., Сельков С.А. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 1. – С. 4-15.

5.Айламяян, Э. К. Материнская смертность вследствие эклампсии – чему можно научиться? [Текст] / Э. К. Айламяян, М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 3. – С. 3-8.

6.Айламяян, Э. К. Комментарии к клиническому протоколу «гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия» [Текст] / Э. К. Айламяян, М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 5. –С. 3-9.

7.Айламяян, Э. К. Акушерство [Текст] / Э. К. Айламяян // Акушерство : национальное руководство : / под ред. : Э. К. Айламяяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 668–674.

8.Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных [Текст] / В. Ф. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33–39.

9.Акушерство. Национальное руководство [Текст] / Э. К. Айламяян [и др.]. – Москва : ГЭОТАР - Медиа 2007. – 1200 с.

10. Акушерство [Текст] / под ред. М. Савельевой. – Москва : Медицина, 2000. – 816 с.
11. Акушерство и гинекология [Текст] : клинические рекомендации / под ред. В. И. Кулакова. – Москва, 2005. – 880 с.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8 – й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под редакцией акад. РАН и РАМН И. И. Дедова [и др.]. – 5-й выпуск. – Москва, 2011. – 76 с.
14. Алиметова, З. Р. Стабильность цитомембран почек у беременных с сахарным диабетом 1 типа и исходы беременности в зависимости от способа введения инсулина [Текст] / З. Р. Алиметова, Ф. В. Валеева // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 69-73.
15. Алиметова, З. Р. Течение диабетической нефропатии на фоне беременности у больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Эндокринология» / З. Р. Алиметова. – Самара, 2012. – 25 с.
16. Алиметова, З. Р. Влияние артериальной гипертензии на изменение парциальных функций почек на фоне беременности у больных сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / З. Р. Алиметова, Ф. В. Валеева // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 4-2. – С. 71-74.
17. Алиметова, З. Р. Экскреция аминного азота и аммиака с мочой у беременных с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / З. Р. Алиметова, Ф. В. Валеева // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 84-86.
18. Андерсон, Ш. Атлас гематологии / Ш. Андерсон / Под ред. В.П. Сапрыкина. Пер. с англ. И.А. Поповой, В.П. Сапрыкина. – М.: Логосфера, 2007. – 608 с.

19. Андреевко, А. А. Регионарная анальгезия в родах – взгляд анестезиолога [Текст] / А. А. Андреевко // XI Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 57–66.
20. Апресян, С. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременности // Беременность и роды при экстрагенитальной патологии [Текст] / под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Гл. 3. – С.75–169.
21. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификация, диагностика, лечение [Текст]. – Донецк, 2014. – 45 с.
22. Артериальная гипертензия у беременных [Текст] / О. Н. Ткачева [и др.] // Системные гипертензии. – 2008. – № 4. – С. 41-46.
23. Ассоциация полиморфных аллелей генов ACE и eNOS с развитием гестозов / О.В. Малышева, У.В. Мозговая, Г.С. Демин // Медицинская генетика. - 2003.- Т.2.- №7. – С.324-330. (Генетика)
24. Багомедов, Р. Г. Регионарная анестезия родов [Текст] : учебное пособие / Р. Г. Багомедов, Х. М. Омарова. – Махачкала, 2014. – 40 с.
25. Багомедов, Р. Г. Различные виды анестезии при операции «Кесарево сечение» [Текст] / Р. Г. Багомедов, Х. М. Омарова // Вестник новых медицинских технологий. – 2015 – Т. 22, № 1. – С. 87 - 94
26. Багрий, А. А. Ишемическая болезнь сердца. Современные подходы к лечению. По материалам международных рекомендаций (GUIDELINES) [Текст] / А. А. Багрий, А. И. Дядык. – Киев : ACC /АНА/, ESC, 2010. – 125 с.
27. Баладжанова, А. Б. Структура тиреоидной патологии у беременных [Текст] / А. Б. Баладжанова, М. Д. Зотова, А. Я. Алиева // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2014. – Vol. 4, Issue 5. – P. 518.
28. Балич, Э. Я. Оптимизация анестезиологической тактики при абдоминальном родоразрешении [Текст] : автореф. дис...доктора мед. наук : спец. 14.00.01, 14.00.37 «Акушерство и гинекология», «Анестезиология и реаниматология» / Э. Я. Балич. – Москва, 1993. – 40 с.
29. Белякова, Г. И. Функции печени при ОПГ-гестозах [Текст] / Г. И. Белякова // Проблемы ОПГ-гестозов. – Чебоксары, 1996. – С. 28-32.

30. Биомаркеры в лабораторной диагностике /Под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – М.: Триада, 2014. – 288 с.
31. Бломбек М. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению /пер. с англ./ М. Бломбек и Й. Антович. – М.: Мед. Лит., 2014. – 208 с.: и ил.
32. Богданов, С. В. Клинико-эпидемиологические особенности артериальной гипертензии у беременных женщин (сравнительное и рандомизированное исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.06. «Кардиология» / С. В. Богданов. – Челябинск, 2009. – 22 с.
33. Бондарь, И. А. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете [Текст] / И. А. Бондарь, А. С. Малышева // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 2. – С.5-9.
34. Борлакова, Л. М. Современные особенности протекания гестационного пиелонефрита [Текст] / Л. М. Борлакова // Управление инновациями в современной науке : сборник статей Международной научно-практической конференции. – Магнитогорск, 2016. – С. 174-176.
35. Боровкова, Е. И. Вероятность развития осложнений беременности у женщин с избыточным весом и ожирением [Текст] / Е. И. Боровкова, И. О. Макаров, М. А. Байрамова // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. –2011. – № S5. – С. 151–157.
36. Бурукмулова, Ф. Гестационный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты [Текст] / Ф. Бурукмулова, В. Петухов // Врач. – 2012. – № 9. – С. 2-7.
37. Вегетососудистая дистония или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца? [Текст] // Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна.- 2012.- №988.- С. 102-105.
38. Вереина, Н. К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности [Текст] / Н. К. Вереина, С. П. Сеницын, В. С. Чулков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 43–45.

39. Вереина, Н. К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н. К. Вереина. – Челябинск, 2012. – 46 с.

40. Вереина, Н. К. Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные trimestры беременности [Текст] / Н. К. Вереина, В. С. Чулков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10. – № 4 (40). – С. 28–33.

41. Винокурова, И. Н. Роль ангиогенных факторов при преэклампсии [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / И. Н. Винокурова. – Москва, 2016. – 26 с.

42. Власюк, М. Е. Тактика лечения и профилактика осложнений беременности и родов у женщин с пиелонефритом и обструктивными нарушениями верхних мочевых путей [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / М. Е. Власюк. – Москва, 2012. – 24 с.

43. Влияние спинальной и общей анестезии на центральную гемодинамику при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией [Текст] // Известия ДГПУ. – 2014. – № 2. – С. 57-61.

44. Газизова, Г. Р. Мочевая экскреция интерлейкина-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β 1 у беременных с сахарным диабетом 1 типа с разным уровнем экскреции альбумина с мочой [Текст] / Г. Р. Газизова, Ф. В. Валеева, Л. Р. Гайсина // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 1. – С. 44-50.

45. Галич, С. Р. Преэклампсія, як синдром психоемоційної та вегетосудинної дезадаптації [Текст]: автореф. дис.... доктора мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С. Р. Галич. – Одеса, 2006. – 39 с.

46. Ганчева, Е. В. Клинико-лабораторный анализ случаев пиелонефрита у беременных женщин [Текст] / Е. В. Ганчева // Актуальні проблеми сучасної

медицины: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 4 (52). – С. 158-164.

47. Ганчева, Е. В. Показатели минерального обмена в системе мать-плод при пиелонефрите беременных [Текст] / Е. В. Ганчева // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 93.

48. Гафарова, Е. А. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности [Текст] / Е. А. Гафарова // Практическая медицина. – 2014. – № 7. – С. 41-45.

49. Гестационный сахарный диабет – болезнь популяции. Медикаментозная угроза прерывания беременности и углеводный обмен (обзор литературы) [Текст] / К. Р. Некрасова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 31-35.

50. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол: проект «Мать и Дитя» [Текст] / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова; Минздравсоцразвития России; Ин-т здоровья семьи. – Москва, 2012. – 44 с.

51. Говоруха, И. Т. Факторы риска развития пиелонефрита у беременных с бессимптомной бактериурией [Текст] / И. Т. Говоруха, Т. А. Степаненко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 16-18.

52. Говоров В.В. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы АРАСНЕ II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой // Политравма. – 2011. - №2. – С. 41-47.

53. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях [Текст] / П.П. Голиков [и др.] // Пат. физиол. и экспер. терапия – 2000. – № 2. – С. 6 – 9.

54. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции [Текст] / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38-40.

55. Голуб, И.Е. Полиорганная недостаточность: Учебное пособие / И.Е.Голуб, Л.В.Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ. – 2011. – 25 с.

56. Гордовская, Н. Б. Бессимптомная бактериурия: подходы к диагностике и лечению у беременных [Текст] / Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // Современная медицинская наука. – 2012. – № 1. – С. 63-71.

57. Горячковский, О. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці [Текст] : довідковий посібник / О. М. Горячковський. – Вид. 3-е, вип. і доп. – Одеса : Екологія, 2005. – 616 с. (ПОЛ)

58. Григорьева Е. В. Патология почек при беременности (по данным нефрологического отделения ОКБ г. Саратова) [Текст] / Е. В. Григорьева, О. Г. Карпова, Д. А. Патрикеева // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 311.

59. Григорян, О. Р. Актуальные вопросы ведения беременных с сахарным диабетом (обзор литературы) [Текст] / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 98-103.

60. Григорян, О. Р. Сахарный диабет и беременность [Текст] / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева. – Москва : Видар; 2011. – 145 с.

61. Грицан, Г. В. Интенсивная терапия критических состояний в акушерстве и гинекологии: вопросы методологии и организации [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.00.37. «Анестезиология и реаниматология» / Г. В. Грицан. – Новосибирск, 2009. – 42 с.

62. Грищенко, В. И. Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии [Текст] / В. И. Грищенко, О. П. Ляпко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 2 (11). – С. 16-21.

63. Гурьева, В. М. Артериальная гипертензия у беременных (клиника, диагностика, лечение) [Текст] : автореф. дис.... доктора мед. наук: спец. 14.00.01. «Акушерство и гинекология» / В. М. Гурьева. – Москва, 2008. – 47 с.

64. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [Текст] / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4-10.

65. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» [Текст]: методические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. – Москва, 2007. – 134 с.

66. Демин, Г. С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : спец. 03.00.03 «Молекулярная биология» / Г. С. Демин. – Санкт-Петербург, 2008. – 25 с.

67. Джобоева, Е. М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии [Текст] (клинические рекомендации) / Е. М. Джобоева, Ю. Е. Доброхотова. – Москва : ООО «Телер», 2013. – 128 с.

68. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных [Текст] : клинические рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. – Москва, 2010. – 84 с.

69. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] : российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. – Москва, 2008. – 88 с.

70. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [Текст] : национальные рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. – Москва, 2010. – 40 с.

71. Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений в хирургии, гинекологии, проктологии [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 145-148.

72. Зезеров, Е. Г. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая) [Текст]: курс лекций / Е. Г. Зезеров. – Москва : МИА, 2014. – 456 с. + CD – ROM.

73. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений [Текст] / С. В. Акиньшина [и др.] // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 62-71.

74. Иванкова, Е. Н. Варианты общей анестезии при оперативном лечении больных по поводу зоба [Текст] / Е. Н. Иванкова, Ф. Н. Ерошевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 58-61.

75. Иванова, Е. В. Оптимизация ведения беременных с билиарным сладжем : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология»; 14.01.04 «Внутренние болезни» / Е. В. Иванова. Уфа 2011. – 22 с.

76. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности [Текст] / Н. Ю. Яковлева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 49–53.

77. Изучение показателей внутрисердечной гемодинамики и лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией [Текст] / В. С. Чулков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 26-30.

78. Калинкина, О. Б. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / О. Б. Калинкина, Н. В. Спиридонова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10, Ч. 2. – С. 247–249.

79. Кальф – Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. - №1. – С.31-33.

80. Карпенко, Л. Г. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков и нарушений развития плода [Текст] : методические рекомендации / Л. Г. Карпенко, В. Т. Германов, А. А. Селезнева. – Луганск, 2000. – 28 с.

81. Киселева, Н. И. Морфогистологические особенности плацент при беременности, осложненной гестозом [Текст] / Н. И. Киселева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 39–43.

82. Кисилевич, Р. Ш. Об определении витамина Е в крови [Текст] / Р. Ш. Кисилевич, С. И. Скварко // Лабораторное дело. – 1972. – N 8. – С. 473-475. (ПОЛ)

83. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие [Текст]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 976 с.: с ил.

84. Кишкун А.А. Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований: руководство / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2016. – 448 с.: с ил.

85. Клинико-иммунологические параллели применения эфферентных методов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической и гинекологической практике [Электронный ресурс] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2 (46). – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/108-8644>.

86. Клинико-лабораторные исследования у больных с неврологическими осложнениями эклампсии [Текст] / Е. М. Шифман [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 4-9.

87. Клинический случай жирового панкреонекроза в раннем послеоперационном периоде у пациентки с эндокринной патологией [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 9 (65). – С. 183-185.

88. Ковалевский, А. Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы [Текст] / А. Н. Ковалевский, О. Е. Нифантьев // Лабораторное дело. – 1989. – N 5. – С. 35-39. (ПОЛ)

89. Кокрановское руководство: Беременность и роды [Текст] / Д. Ю.Хофмейер [и др.] ; пер с англ. В. И. Кондора, О. В. Ереминой; под общ. ред. Г. Т. Сухих. – Москва: Логосфера, 2010. – 440 с

90. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации [Текст]: автореф. дис... доктора мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И.Н. Костин. – Москва, 2012. – 48 с.

91. Критические состояния в акушерско-реанимационной практике [Текст] / Е. А. Евдокимов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 1-2, № 8. – С. 40-43.

92. Куанова, Л. Б. Критические состояния у беременных: синдром задней обратимой энцефалопатии [Текст] / Л. Б. Куанова, О. В. Васьковская // Вестник

Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 71-74.

93. Кузнецов, В. П. Тактика ведения беременных с преэклампсией, осложненной нарушением метаболической функции печени и синдромом эндогенной интоксикации [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – Москва 2014. – 50 с.

94. Кузьмин, В. Н. Острый жировой гепатоз беременных в практике акушера-гинеколога [Текст] / В. Н. Кузьмин, А. Г. Серобян // Лечащий Врач. – 2003. – № 5. – С. 12–19.

95. Кулаков, В. И. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов [Текст] / В. И. Кулаков, Л. Е. Мурашко, В. А. Бурлев // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 3–5.

96. Курочка, М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей [Текст] / М. П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230-234.

97. Лабиринты гестоза [Текст] / В. И. Черний [и др.]. – Киев : Здоровья, 2001. – 267 с.

98. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник / Под редакцией академика РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского, д.б.н., проф. М.Г. Твороговой, к.м.н., Г.А. Шипулина. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 648 с.

99. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. – СПб.: Человек, 2010. – 272 с.: с ил.

100. Лебедева, Р. И. Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности [Текст] / Р. В. Лебедева, Т. В. Полуторнова // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 2. – С. 27-31.

101. Лебеденко, Е. Ю. Опасное прошлое, тяжелое настоящее, туманное будущее больных, переживших акушерские катастрофы («NEAR MISS») [Текст] / Е. Ю. Лебеденко, А. Ф. Михельсон, И. М. Розенберг // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-3. – С. 372-377.

102. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России ДИАЛОГ II: анализ результатов и пути решения проблемы. Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование [Текст] / О. Н. Ткачева [и др.] // Фарматека. – 2010. – № 9. – С. 44–51.

103. Липатов, И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации [Текст] / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

104. Логутова, Л. С. Современные подходы в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени [Текст] / Л. С. Логутова, Н. Х. Хапий, Ж. Ю. Пырскова // Трудный пациент. – 2008. – № 1. – С. 32-37.

105. Лубяная, С. С. Бессимптомная бактериурия при беременности: современный подход к профилактике перинатального риска [Текст] / С. С. Лубяная, Д. Н. Гаврюшов // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 51-56.

106. Лызикова, Ю. А. Экстрагенитальная патология и беременность [Текст] / Ю. А. Лызикова, Т. Н. Захаренкова, Т. А. Волкова. – Гомель, 2013. – 64 с.

107. Мазуров А.В. Физиология и патофизиология тромбоцитов. – М.: Литтерра, 2011. – 480 с.

108. Макаревич, О. П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний [Текст] / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лабораторное дело. – 1983. – N 6. – С. 24-27. (ПОЛ)

109. Макаров, И. О. Плацента и ее роль в развитии беременности [Текст] / И. О. Макаров. – Москва : Медицинский центр "Арт-Мед", [Б. г.]. – Режим доступа: <http://www.medison.ru/> , свободный.

110. Макаров, О. В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии [Текст] / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, М. А. Пониманская // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С. 49–55.

111. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. – Москва : МИА, 2006. – 448 с.

112. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике [Текст] : руководство для врачей / А. Д. Макацария. – Москва : МИА, 2011. – 1056 с.

113. Марини, Джон Дж. Медицина критических состояний [Текст] / Джон Дж. Марини, Артур П. Уилер ; пер. с англ. – Москва : Медицина, 2002. – 992 с.

114. Маркін, Л. Б. Біофізичний моніторинг плода [Текст] / Л. Б. Маркін, Б. М. Венцківський, К. В. Воронін. – Львів : Світ, 1993. – 68 с.

115. Мартынов, В. В. Течение и исходы беременностей у женщин с бессимптомной бактериурией и гестационным пиелонефритом [Текст] / В. В. Мартынов // Вестник ОГУ. – 2011. – № 16. – С. 310-311.

116. Марусанов, В. Е. Экстракорпоральная детоксикация в критических состояниях с полиорганной недостаточностью [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / В. Е. Марусанов. – Москва, 1992. – 40 с.

117. Материнская смертность [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2012. – № 348. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html>, свободный.

118. Медведев, Б. И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии [Текст] / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюдюкова, С. Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 30–35.

119. Медведь, В. И. Гестационный диабет: история и современность [Текст] / В. И. Медведь, Е. А. Бычкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 19-25.

120. Медицина, основанная на доказательствах [Текст] / Шарон Е. Страус [и др]; под ред.: В. В. Власова, К. И. Сайткулова; пер. с англ. – Москва : Медиа, 2010. – 320 с.

121. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) [Текст]. – Женева : ВОЗ, 1995. - Т. 1, ч. 2. - 741 с.

122. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии [Текст] / А. Д. Макацария [и др.]. – Москва: МИА, 2006. – 480 с.

123. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности [Текст] / М. Г. Спиридонова [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 7 (61). – С. 38-42.

124. Морфологические особенности плаценты при экстрагенитальной патологии [Текст] / М. Л. Черненкова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2013. – № 2. – С. 86-90.

125. Мурашко, Л. Е. Принцип выбора гипотензивной терапии при гестозе [Текст] / Л. Е. Мурашко, Ф. С. Бадоева, М. С. Губарева / Медицинский вестник. – 2008. – № 34 (461). – С. 20-22.

126. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований [Текст] / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2002. – 315 с.

127. Наш опыт лечения деструктивного панкреатита с применением иммунокоррекции, эфферентных методов детоксикации и щадящих оперативных вмешательств [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Материалы Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень, 2014. – С. 69-70.

128. Неотложные состояния в акушерстве [Текст]: руководство для врачей / В. Н. Серов [и др.]. – Москва : ГЕОТАР-медиа, 2011. – 784 с.

129. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии [Текст] / под общ. ред. М. Пирлман, Дж. Тинтиналли, П. Дин – Москва, 2009. – 499 с.

130. Нестеренко А.Н. Принципы диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезиология и реаниматология» / Нестеренко А.Н.. – Донецк, 2011. – 43 с.

131. Ниезова, Р. Х. Роль диспансеризации беременных с экстрагенитальными заболеваниями (пиелонефрит, анемия, патология щитовидной железы) в снижении перинатальной патологии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Р. Х. Ниезова. – Душанбе, 2010. – 23 с.

132. Никифоров, А. С. Нейроофтальмология [Текст]: руководство / А. С. Никифоров, М. Р. Гусева. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 624 с.

133. Никонов, А. П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность [Текст] / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, В. А. Капильный // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 18-23.

134. Новые возможности в экспресс-диагностике острого панкреатита [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Пермь, 2014. – С. 61-62.

135. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях [Текст] / П. П. Голиков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2000. – № 2. – С. 6–9.

136. Определение перекисного гемолиза эритроцитов [Текст] // Горячковский, А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – Гл. 12.17. – С. 369-370.

137. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2008. – Т.4, №2. –С.88 – 93.

138. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции [Текст] / В. М. Гурьева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 24-31.

139. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017.

140. Основні показники стану здоров'я населення та ресурсів охорони здоров'я Донецької області (2000-2005-2009 рр.) [Текст] / Головне управління охорони здоров'я Донецької облдержадміністрації; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк, 2010. – 118 с.

141. Основні показники стану здоров'я населення та ресурсів охорони здоров'я Донецької області (1993-2006 рр.) [Текст] / Управління охорони здоров'я. – Донецьк, 2007. – 120 с.

142. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

143. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов [Текст] / Н. Р. Рябоконь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – № 6. – С. 614–622.

144. Особенности мрт-изображений головного мозга у больных с неврологическими осложнениями эклампсии [Текст] / Г. Т. Сухих [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 78-83.

145. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 4-10.

146. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии [Текст] / В. С. Чулков [и др.] // Экология человека. – 2009. – № 10. – С. 49–54.

147. Особенности центральной гемодинамики как причина и возможная основа прогноза осложнений беременности [Текст] / М. Б. Охапкин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 73-76.

148. Особенности эпидемиологии хронического панкреатита в Приволжском федеральном округе [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике : сборник научно-практических трудов. – Ижевск, 2014. – Вып. 7. – С. 62-66.

149. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, №1 – С. 112-146.

150. Охотников, А. И. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при гнойном пиелонефрите беременных [Текст] : автореф. дис. ... канд мед. наук : спец. 14.01.23 «Урология» / А. И. Охотникова. – Саратов, 2012. – 22 с.

151. Павлов О.Г. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) / О.Г. Павлов, В.П. Иванов // Акушерство и гинекология. – 2005. - №3. – С.8-10.

152. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом [Текст] / Е. Б. Передеряева [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 54-65.

153. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 35–40.

154. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 44-48.

155. Патофизиологические механизмы развития неврологических осложнений эклампсии: систематический обзор [Текст] / Е. М. Шифман [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 10-15.

156. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / под ред. Л. Лилли; пер. с англ. – 2-е изд., испр. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007/ - 598 с.

157. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.(статистика)

158. Петунина, И. А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением [Текст] / И. А. Петунина Н. А. Кузина // Ожирение и метаболизм. –2013. – № 1. – С. 3-8.

159. Пикаускайте Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5. - №7. – С.9-20. (генетика)

160. Плацента человека. Морфофункциональные основы: учебное пособие / А.В. Колобов [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011. – 80 с.

161. Подзолков, А. В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ [Текст] / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреидология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 4 -16.

162. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2008 рік (статистичні матеріали) [Текст] / Донецька обласна держадміністрація; Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк, 2009. – 278 с.

163. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2007 рік (статистичні матеріали) [Текст] / Донецька обласна держадміністрація; Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. –Донецьк 2008. – 265 с.

164. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2006 рік (статистичні матеріали) [Текст] / Донецька обласна держадміністрація; Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк, 2007. – 263 с.

165. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2005 рік [Текст] / Донецька обласна держадміністрація; Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк 2006. – 256 с.

166. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2004 рік (статистичні матеріали) [Текст] / Донецька обласна держадміністрація; Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк 2005. – 295 с.

167. Показники здоров'я населення та діяльності медичних установ Донецької області за 2003 рік [Текст] / Донецька обласна держадміністрація;

Головне управління охорони здоров'я; Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк 2004. – 298 с.

168. Показники роботи педіатричної та акушерсько-гінекологічної служби Донецької області за 2006 рік (статистичні матеріали) [Текст] / Інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. – Донецьк 2007. – 291 с.

169. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом [Текст] / А. С. Глотов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 3. – С. 61-68.

170. Посттравматические стриктуры гепатикохоледоха [Текст] / В. А. Ситников [и др.] // Новината за напреднали наука-2014 : материалы X Международной научно-практической конференции. – София, 2014. – С. 64-66.

171. Потешонкова, С. В. Организационно-экономические аспекты медицинского наблюдения беременных с хроническими воспалительными заболеваниями почек в женской консультации [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / С. В. Потешонкова. – Москва, 2009. – 24 с.

172. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Руководство по неотложной эндокринологии. – М.: Медицинское информационное агенство, 2008. – 393 с.

173. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода [Текст] / Роберто Ромеро [и др.]. – Москва : Медицина, 1994. – 448 с.

174. Преображенский, Д. В. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии при беременности [Текст] / Д. В. Преображенский, И. Д. Вышинская // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 46–50.

175. Преэклампсия [Текст]: руководство / под ред.: Г.Т . Сухих, Л. Е. Мурашко. – Москва : ГЕОТАР-медиа, 2010. – 576 с.

176. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности [Текст] / М. П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 81-87.

177. Применение регионарных методов обезболивания в акушерстве [Текст] // Fundamental Research. – 2012. – № 10. – С. 258-261.

178. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях [Электронный ресурс] : методические рекомендации / В. И. Черний [и др.]; разработчик: кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и МНС ФПО ДонГМУ. – Донецк, 2009. – 11 с. – Режим доступа: <http://www.nordmed.com.ua/library/methods/metoda.shtml>, свободный (дата обращения 07.06.2017)

179. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Текст] : наказ МОЗ України № 676 от 31.12.2004. – Київ, 2004. – 82 с.

180. Прогностические критерии тяжести течения гестоза [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Патология беременности. – 2007. – № 17. – С. 49–54.

181. Пропедевтика внутрішніх хвороб з доглядом за терапевтичними хворими [Текст] / А. В. Єпішин [та ін.]; під. ред. А. В. Єпішина. – Тернопіль : Укр. мед. книга, 2011. – 762 с.

182. Протопопова, Н. В. Преэклампсия и эклампсия: акушерская тактика и интенсивная терапия [Текст] / Н. В. Протопопов, Т. П. Бахтина. – Иркутск, 2014. – 144 с.

183. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] : Российские рекомендации (второй пересмотр). – Москва, 2004. – 20 с.

184. Прохорова, О. В. Особенности структуры экстрагенитальной патологии у первородящих разных возрастных групп [Текст] / О. В. Прохорова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 49-52.

185. Распространенность различных вариантов артериальной гипертензии у беременных женщин [Текст] / Э. Г. Волкова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 10–15.

186. Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-ENOS» ассоциированных путей при преэклампсии [Текст] / М. В. Покровский [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (6). – С. 882-887.

187. Результаты лечения панкреонекроза у женщин молодого возраста с применением оперативных щадящих методов [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] //

Материалы Всероссийского пленума правления по эндоскопической хирургии. – Москва, 2013. – С. 72-74.

188. Рекомендації Української Асоціації з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [Текст] : посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ : ПП ВМБ, 2008. – 80 с.

189. Роль антител к нейроспецифическим белкам в генезе и оценке степени тяжести гестоза [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 41–46.

190. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 14-19.

191. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 3-5.

192. Роль преконцепционной подготовки женщин сахарным диабетом [Текст] / Ю. Р. Непсо [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 49-53.

193. Савельева, И. В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы [Текст] / И. В. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 28–31.

194. Савельева, И. Особенности течения беременности, исходы родов для матери и плода при метаболическом синдроме / И. Савельева, С. Баринов // Врач. – 2009. – Вып. 8. – С. 18–19.

195. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. - Г.: Медицина, 1983. – 240 с.

196. Сахарный диабет и репродуктивная система / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016.

197. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016.

198. Сачков, Н. В. Клинико-биофизический мониторинг окислительного стресса в ходе интенсивной терапии у больных с синдромом полиорганной дисфункции/недостаточности [Текст]: автореф. дис. ... кан. мед. наук : спец. 14.00.37 «АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ» / Н. В. Сачков. – Москва, 2007. – 24 с.

199. Сепсис в гепатологии и панкреатологии [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Пермь, 2014. – С. 62-63.

200. Сепсис и полиорганная недостаточность. Монография. / Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. – Кривой Рог: Минерал, 2005. - 466 с.

201. Сигитова, О. И. Современные подходы к диагностике, классификации и оценке тяжести острого повреждения почек [Текст] / О. И. Сигитова, А. Р. Богданова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, приложение 1. – С. 146-153.

202. Сидельникова, В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии [Текст] / В. М. Сидельникова . – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 351 с.

203. Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Солоницын А.Н., Рыкунова О.В., Шемонаева Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // Акушерство и гинекология. – 2007. - №3. – С.3 – 5.

204. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии у больных с преэклампсией и эклампсией [Текст] / Э. И. Богданов [и др.] // Неврологический журнал. - 2011. - Т. 16, № 5. - С. 35-40.

205. Скорая и неотложная медицинская помощь при преэклампсии и эклампсии [Текст] : методические рекомендации / сост. : Л. В. Бурдина, В. М. Баев, М. М. Падруль. – Пермь, 2011. – 40 с.

206. Сложный клинический случай с диагнозом гангренозный бескаменный холецистит при беременности [Текст] / Е. М. Виноходова [и др.] //

Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике : сборник научно-практических трудов. – Ижевск, 2014. – Вып. 7. – С. 89-91.

207. Современная концепция полиорганной недостаточности при гестозе [Текст] / И. Д. Медвединский [и др.] // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери и новорожденного. – Екатеринбург, 1999. – С. 25–32.

208. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты. – СПб.: Издательство Н-Л, 2012. – 208 с.

209. Сокольникова, И. В. Параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики в первом, втором, третьем триместрах физиологической беременности [Текст] / И. В. Сокольникова, В. П. Хохлов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 19-21.

210. Состояние мозгового кровотока при гестозе [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 20-26.

211. Состояние плацент при гестационном пиелонефрите [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1329.

212. Спицына, М. Ю. Изучение влияния соматической патологии на течение беременности и роды [Текст] / М. Ю. Спицына, С. В. Попова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 294.

213. Спосіб діагностики функціонального стану плода в пологах [Текст] : пат. на корисну модель № 22043 Україна : МПК А61В5/0205 / Батман Ю. А. ; заявник та патентовласник ДонНМУ ім. Горького. - опубл. 10.04.2007, бюл. № 4.

214. Справочник по лабораторным методам исследования [Текст] / под. ред. Л. А. Даниловой. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 736 с.

215. Справочные данные Минздравсоцразвития РФ [Текст] / НЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова. – Москва, 2008. - 146 с.

216. Старікова, А. О. Сучасні аспекти антибактеріальної терапії гестаційного пієлонефриту [Текст] / А. О. Старікова // Жіночий лікар. – 2008. – № 3 (17). – С. 6-10.

217. Статистический анализ основных показателей здоровья населения, ресурсов здравоохранения Донецкой области за 2006 год [Текст] / Управление здравоохранения Донецкой областной администрации; Информационно-аналитический центр медицинской статистики; Специализированные областные больницы и центры. – Донецк, 2007. – 233 с.

218. Статистический анализ основных показателей здоровья населения, ресурсов здравоохранения Донецкой области за 2005 год [Текст] / Управление здравоохранения Донецкой областной администрации; Информационно-аналитический центр медицинской статистики; Специализированные областные больницы и центры. – Донецк, 2006. – 261 с.

219. Степанова О.И., Львова Т.Ю., Пюрбеева Е.Н., Мирашвили М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И. Влияние растворимых продуктов ткани плаценты на экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками EA.Hy926 // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 16, № 6. – С. 589-596. 5.

220. Степанова О.И., Сафронова Н.Ю., Фураева К.Н., Львова Т.Ю., Соколов Д.И., Сельков С.А. Влияние секреторных факторов плаценты на продукцию цитокинов эндотелиальными клетками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 361-364.

221. Стрижаков, А. Н. Нарушения системной гемодинамики при гестозах: патогенетический подход к профилактике [Текст] / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, Т. Ф. Тимохина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001. – 2002. – № 1. – С. 96.

222. Структура осложнений и хронических заболеваний у женщин при гестации [Текст] / Л. А. Бартош [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 57-59.

223. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) [Текст] / И. В. Костенко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 534–541.

224. Стрюк, Р. И. Артериальная гипертония при беременности [Текст] / Р. И. Стрюк // Лечебное дело. – 2014. – № 3. – С. 4-11.

225. Стрюк, Р. И. Нарушение сердечного ритма при беременности [Текст] / Р. И. Стрюк. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 128 с.

226. Султанова, М. В. Комплексное лечение женщин в период беременности и послеродовом периоде при остром холецистите и панкреатите [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство и гинекология» / М. В. Султанова. – Пермь, 2015. – 23 с.

227. Султанова, М. В. Токсикоз у беременных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [Текст] / М. В. Султанова, Ф. К. Тетелютина // Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья : сборник тезисов V Всероссийского конгресса. – Москва, 2013. – С. 75-76.

228. Сухих, Г. Т. Преэклампсия [Текст] / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2010. – 576 с.

229. Сухих, Г. Т. Преэклампсия в акушерском анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, А. М. Холин // Терапевтический архив. – 2009. – № 10. – С. 5–9.

230. Сяндюкова, Е. Г. Полиморфизм RA1-1 675 4G/5G и маркеры системного воспалительного ответа при преэклампсии [Текст] / Е. Г. Сяндюкова // Врач-аспирант. – 2014. – № 12 (62). – С. 299–305.

231. Таганович А.Д. Патологическая биохимия / Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л./ Под общей редакцией Таганович А.Д. - М.: Издательство БИНОМ, 2015. – 448 с.: с ил.

232. Течение беременности и родов у женщины с гестационным пиелонефритом [Текст] / В. В. Мартынов [и др.] // Информационный архив. – 2011. – Т. 5, № 2-3. – С. 103-104.

233. Течение второй беременности после панкреонекроза и ненатяжной аллапластики [Текст] / Е. М. Виноходова [и др.] // Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике : сборник научно-практических трудов. – Ижевск, 2014. – Вып. 7. – С. 105-106.

234. Течение и исходы беременности у женщин с хроническим пиелонефритом [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1296.

235. Титова, Л. Ю. Гипотиреоз и беременность [Текст] / Л. Ю. Титова, В. Г. Аристархов, Д. А. Пузин // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 97-101.

236. Тищенко, М. И. Измерение ударного объема крови по интегральной реограмме тела человека [Текст] / М. И. Тищенко // Физиологический журнал СССР. – 1973. – № 8. – С. 1216 - 1224.

237. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. Д. Макацария. – Москва : МИА, 2011. – 1056 с.

238. Трошина, Е. А. Синдром гипотиреоза [Текст] / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина // Клиницист. – 2008. – №1. – С. 45-49.

239. Тяжелая преэклампсия и эклампсия - критические состояния для матери и плода [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 34-40.

240. Уменьшение риска возникновения кардиоваскулярных событий путем регресса эндотелиальной дисфункции: БРА, ИАПФ или их комбинация? Ожидания от программы исследований ONTARGET [Текст] // Здоров'я України. – 2007. – № 19. – С. 17-19.

241. Ушкалова, Е. А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности [Текст] / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2010. – № 1. – С. 27-32.

242. Фадеев, В. В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности [Текст] / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // Клиническая и экспериментальная тиреидология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 6-14.

243. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностке и лечению гипотиреоза у взрослых [Текст]

/ В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреидология. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 9-16.

244. Фадеев, Г. Д. Особенности обследования и лечения беременных с заболеваниями органов пищеварения (по материалам международных руководств и нормативно-директивных документов министерства здравоохранения Украины) [Текст] / Г. Д. Фадеев, Т. Л. Можина // Современная гастроэнтерология. – 2011. – № 3 (59). – С. 112-123.

245. Фаткулин, И. В. Функциональное состояние клеточных мембран как предиктор развития гестоза / И. В. Фаткулин, Е. В. Ризванова, В. Н. Осколков [Текст] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 19-23.

246. Федеральные клинические рекомендации. гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия [Текст] / под ред.: Г. Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2013. – 85 с.

247. Федосеев, Л. И. Регионарные блокады при абдоминальном родоразрешении [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.37. «Анестезиология и реаниматология»; 14.00.01. « Акушерство и гинекология» / Л. И. Федосеев. – Москва, 2010. – 36 с.

248. Фролова, О. Г. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений [Текст] / О. Г. Фролова, С. В. Павлович, Т. К. Гребенник // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2014. – № 2. – С. 70-74.

249. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных с гестозом [Текст] / О. А. Галкина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 3. – С. 256-259.

250. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник –М.: ООО "Бином-Пресс", 2008. -512 с.:ил.(статистика)

251. Хворостухина, Н. Ф. Анализ причин осложнений гестации у беременных с острым панкреатитом [Текст] / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, У. В. Столярова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 180-185.

252. Хьюстон, Марк. Сосудистая биология в клинической практике [Текст] / Марк Хьюстон. – Львов : «Видавництво «Мс», 2007. – 166 с.

253. Цибулькин, Н. А. Артериальная гипертензия при беременности [Текст] / Н. А. Цибулькин, С. Д. Маянская, А. И. Абдурахманова // Практическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 32-35.

254. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 1998. - №2. – С. 25 – 30.

255. Частота встречаемости гипертензивных нарушений при беременности [Текст] / У. Ф. Меликова [и др.] // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 3 (33). – С. 53-56.

256. Чернуха, Г. Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин [Текст] / Г. Е. Чернуха // Consilium medicum. – 2007. – № 6. – С. 84-86.

257. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: клиническое течение, состояние гемостаза и функции эндотелия [Текст] : автореф. дис....канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / В. С. Чулков. – Челябинск, 2009. – 22 с.

258. Чулков, В. С. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромбогенных осложнений [Текст] / В. С. Чулков, С. П. Сеницын, Н. К. Вереина // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 9–12.

259. Чулков, В. С. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / В. С. Чулков, С. П. Сеницын, Н. К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 22–26.

260. Шепетовская, Н. Л. Оптимизация анестезиологического пособия при операции кесарева сечения у беременных с гестозом [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Н. Л. Шепетовская. – Москва, 2010. – 36 с.

261. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М. М. Шехтман. – Москва : Триада-Х, 2011. – 896 с.

262. Шиндяпина, Н. В. К вопросу о дифференциальной диагностике эклампсии [Текст] / Н. В. Шиндяпина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 80.

263. Шифман, Е. М. Клинико-физиологические особенности развития неврологических осложнений эклампсии: систематический обзор [Текст] / Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, С. Е. Флока // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 6-14.

264. Шиффман Ф. Дж. Патифизиология крови / Пер. с англ. – М.: «Издательство БИНОМ», 2009. – 448 с.: с ил.

265. Шмаков, Р. Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности [Текст] / Р. Г. Шмаков, А. В. Савушкин, В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 17–21.

266. Щербаков, В. И. Оценка состояния цитокинового профиля при беременности, осложненной пиелонефритом [Текст] / В. И. Щербаков, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления / отв. ред.: академик РАН, доктор мед. наук, проф. В. А. Шкурупий. – Новосибирск, 2015. – С. 329-330.

267. Эклампсия в современном акушерстве [Текст] / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4-9.

268. Экстрагенитальная патология и беременность [Текст] / В. А. Аксененко [и др.]. – Ставрополь, 2015. – 64 с.

269. Экстрагенитальная патология у беременных. Отношения матери и плода в период беременности и особенности онтогенеза потомства при наличии экстрагенитальной патологии [Текст] / Е. М. Виноходова [и др.] // Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике: сборник научно-практических трудов. – Ижевск, 2014. – Вып. 7. – С. 120-122.

270. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии [Текст] / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3-7.

271. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) [Текст] / В. А. Петухов // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 55-59.

272. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии [Текст] / И. А. Ерюхин [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. – 1989. – № 3. – С. 3-7.

273. Эндотоксикоз при гинекологических воспалительных заболеваниях [Текст] / М. Л. Черненко [и др.] // Эндогенная интоксикация в хирургии, гинекологии, эндокринологии. – Ижевск ; Пермь, 2013. – С. 76-86.

274. Эндотоксикоз при остром деструктивном панкреатите [Текст] / М. Ф. Заривчацкий [и др.] // Эндогенная интоксикация в хирургии, гинекологии, эндокринологии. – Ижевск ; Пермь, 2013. – С. 9-75.

275. Эфферентная терапия в комплексном лечении послеродового эндометрита [Электронный ресурс] / М. Л. Черненко [и др.] // Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2013. – № 9, часть 6. – С. 1164-1167. – Режим доступа: http://rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002186.

276. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с. (статистика)

277. Юрченко, Ю. О. Эклампсия у беременных. частота встречаемости в родовом и послеродовом периодах. Неврологические осложнения эклампсий [Текст] / Ю. О. Юрченко // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-1. – С. 94-96.

278. Яппарова, С. В. Экстрагенитальная патология в урологии [Текст] / С. Ф. Яппарова, В. И. Мухаметзянова, И. В. Вологжанина // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 80.

279. Ярзуткина, Е. В. Маркеры функционального состояния эндотелия при повышенном артериальном давлении [Текст] : дис... канд. биол. наук : спец. 03.00.13 / Елена Владимировна Ярзуткина. – Ульяновск, 2007. – 119 с.

280. A Proposed Molecular Mechanism of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Prevention and Treatment of Preeclampsia [Text] / P. Zabul [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, N 6. – P. 13043-13064.

281. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome) [Text] / C. M. Isler [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1332-1339.

282. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / L. Devisme [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 165-8.

283. AbouZahr, C. New estimates of maternal mortality and how to interpret them: choice or confusion? [Text] / C. AbouZahr // *Reproductive Health Matters.* – 2011. – Vol. 19, N 37. – P. 117-128.

284. Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR [Text] / J. Jarvenpaa [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 257–262.

285. Adu-Bonsaffoh, K. Maternal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at Korle Bu Teaching Hospital, Ghana [Text] / K. Adu-Bonsaffoh, S. A. Obed, J. D. Seffah // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 127, N 3. – P. 238-242.

286. Altered arterial compliance in hypertensive pregnant women is associated with Preeclampsia [Text] / A. Coppadoro [et al.] // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 116, N 5. – P. 1050-1056.

287. Alternations of Maternal and Cord Plasma Hemostasis in Preeclampsia before and after Delivery [Text] / Y. Xiong [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 347–358.

288. Analysis of clinical characteristics, rationale, and management of critically ill obstetric patients transferred to ICU [Text] / N. Yousuf [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 65, N 9. – P. 959-962.

289. Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome

[Text] / E. Curiel-Balsera [et al.] // Med. Intensiva. – 2011. – Vol. 35, N 8. – P. 478-483.

290. Analysis of risk factors for preeclampsia in pregnancies complicated with chronic aplastic anemia [Text] / C. Zhang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2012. Vol. 47, N 6. – P. 422-426.

291. Anesthesia related death during obstetric delivery in the United States [Text] / Hawkins J. L.[et al.] // Koonin L. M., Palmer S.K., Gibbs C. P.-1979-1990 // Anesthesiology. – 1997.- V. 86. – P.277-284.

292. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) [Text] / E. F. Magann [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 71. – P. 1148-1153.

293. An. G. Toward computational identification of multiscale tipping points in acute inflammation and multiple organ failure // Ann. Biomed eng. – 2012/ - vol. 40, №11. – P. 2414 – 2424.

294. Arroyo, J. A. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta [Text] / J. A. Arroyo, V. D. Winn // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol. 32, N 3. – P. 172-177.

295. Arulkumaran, N. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises [Text] / N. Arulkumaran, L. Lightstone // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 27, N 6. – P. 877-884.

296. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil [Text] / T. Y. Langaee [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – № 81. – P. 386391.

297. Becker, T. Maternal obesity and the risk of placental vascular disease [Text] / T. Becker, M. J. Vermeulen, P. R. Wyatt // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2008. – Vol. 30, N 12. – P. 1132-1136.

298. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome [Text] / C. Iskender [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, N 6. – P. 1598-1602.

299. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study [Text] / S. Masoura [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 175. – P. 119-123.

300. Bonica, Jghon J. Principles and Practice of obstetric analgesia and anesthesia [Text] / Jghon J. Bonica, Jhon S. McDonald. – Baltimor ; Philadelphia ; Hong Kong ; London ; Munich ; Sydney ; Tokyo : Williams&Wilkins, 1995. - 1344 p.

301. C-Reactive Protein at the Interface between Innate Immunity and Inflammation [Text] / A. Peisajovich [et al.] // Expert. Rev Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 379–390.

302. CD31 and Factor VIII in angiogenesis of normal and pre-eclamptic human placentas [Text] / N. Uras [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 32, N 6. – P. 533-536.

303. CNN3 regulates trophoblast invasion and is upregulated by hypoxia in BeWo cells [Text] / S. Appel [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 7. – P. e103216.

304. Crozier, T. M. Haemodynamic assessment in pregnancy and pre-eclampsia: A Guytonian approach [Text] / T. M. Crozier, E. M. Wallace, W. G. Parkin // Pregnancy Hypertens. – 2015. – Vol. 5, N 2. – P. 177-181.

305. Cruz, M. O. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension [Text] / M. O. Cruz, W. Gao, J. U. Hibbard // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, N 3. – P. 260.e1-9.

306. Current CHS and NHBPEP Criteria for Severe Preeclampsia Do Not Uniformly Predict Adverse Maternal or Perinatal Outcomes [Text] / J. Menzies [et al.] // Hypertension in Pregnancy. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 447–462.

307. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D.U. Stevens [et al.] // Placenta. – 2013. – Vol. 34. № 9. – P. 805-9.

308. Demir, C. Natural Coagulation Inhibitors and Active Protein C Resistance in Preeclampsia [Text] / C. Demir, I. Dilek // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 1119–1122.

309. Devaraj, S. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis [Text] / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 229–238.
310. Developing a Systematic Approach to Obstetric Emergencies [Text] / M. Green [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2015. – Vol. 44, N 5. – P. 677–682.
311. Does proteinuria in preeclampsia have enough value to predict pregnancy outcome? [Text] / Z. Bouzari [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 41, N 2. – P. 163–168.
312. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia [Text] / L. Duley // SeminPerinatol. – 2009. – Vol. 33. – P. 130–137.
313. ED50 of hyperbaric bupivacaine with fentanyl for cesarean delivery under combined spinal epidural in normotensive and preeclamptic patients [Text] / A. Tyagi [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. – 2012. – Vol. 37, N 1. – P. 40–44.
314. Effect of magnesium sulfate exposure on term neonates [Text] / M. B. Greenberg [et al.] // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 188–193.
315. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a United States cohort [Text] / E. Werder [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100, N 1. – P. 142–9.e1–2.
316. Effects of obesity and gestational diabetes mellitus on placental phospholipids [Text] / O. Uhl [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2015. – Vol. 16. – P. 262–274.
317. Eggerman, R. S. HELLP syndrome [Text] / R. S. Eggerman, B. M. Sibai // Clin. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 42. – P. 381–389.
318. Eiseman B., Beart R., Norton L. Multiply organ failure // Surg. Gynec/Obstet., 1977; 144–323–326.
319. El-Sherbiny, W. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters [Text] / W. El-Sherbiny, A. Nasr, A. Soliman // Hypertens Pregnancy. – 2012. – Vol. 31, N 4. – P. 442–450.

320. Elevated level of serum retinol-binding protein 4 in pregnancy-induced hypertension [Text] / S. Inoue [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2009. – Vol. 35. – P. 293–300.

321. Emergency cesarean delivery in primigravida with portal hypertension, esophageal varices, and preeclampsia [Text] / P. Khanna [et al.] // AANA J. – 2012. – Vol. 80, N 5. – P. 379-384.

322. Endovascular Trophoblast and Preeclampsia: A reassessment. Pregnancy Hypertension [Text] / R. Pijnenborg [et al.] // An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2011. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 66–71.

323. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period[Text] / A. Goel [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, N 18. – P. 1726-1733.

324. Ettinger, J. Rhabdomyolysis: diagnosis and treatment in bariatric surgery [Text] / J. Ettinger, C. Marcilio, P. Santos-Filho // Obesity Surg. – 2007. – Vol. 17. – P. 525–532.

325. European Renal Best Practice (ERBP) position statement 16. on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy [Text] / D. Fliser, M. Laville, A. Covic [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 10. – P.1–10.

326. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy [Text] / L. C. Y. Poon [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 812–818.

327. Genetic Predisposition to Dyslipidemia and Risk of Preeclampsia [Text] / C. N. Spracklen [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 28, N 7. – P. 915-923.

328. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review [Text] / C. Zhang [et al.] // Hum Reprod Update. – 2013. – Vol. 19. – P. 376-390.

329. Ginosar, Y. Mini-dose single-shot spinal anesthesia for cesarean delivery: for whom the bell-shaped curve tolls [Text] / Ginosar, Y. // Int. J. Obstet. Anesth. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 207–211.

330. Guelinckx, I. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition [Text] / I. Guelinckx, R. Devlieger // Journal complication. – 2008. – N 9. – 140–150.

331. Haemostatic Factors in Women with History of Preeclampsia [Text] / A. Portelinha [et al.] // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 52–56.

332. Hajer, G. R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text] / G. R. Hajer, T. W. van Haeften, F. Visseren // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, N 24. – P. 2959-2971.

333. Hebbar, S. Significance of maternal and cord blood nucleated red blood cell count in pregnancies complicated by preeclampsia [Text] / S. Hebbar, M. Misha, L. Rai // J. Pregnancy. – 2014. – N 496416. - doi: 10.1155/2014/496416.

334. HELLP syndrome with fetal growth retardation in a woman homozygous for the prothrombin gene variant 20210A [Text] / G. Moessmer [et al.] // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 93, N 4. – P. 787-788.

335. Herrera, E. Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for Fetal Growth [Text] / E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // Curr Pharm Biotechnol. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 24-31.

336. Hypertensive disease in pregnancy: an examination of ethnic differences and the Hispanic paradox [Text] / A. Carr [et al.] // J. Neonatal. Perinatal. Med. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 11-15.

337. In utero preeclampsia exposure, milk intake and pubertal development [Text] / J. M. Schraw [et al.] // Reprod Toxicol. – 2015. – Vol. 54. – P. 19-25.

338. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy [Text] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, N 3. – P. 676–682.

339. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation [Text] / D. Churchill [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 26, № 7. – CD003106.

340. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burns, obesity, pregnancy, and general medicine [Text] / M. L. Malbrain [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47, N 3. – P. 228-240.

341. Is preeclampsia a significant risk factor for long-term hospitalizations and morbidity? [Text] / G. Shalom [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 13-15.

342. Is There a Link between Endothelial Dysfunction, Coagulation Activation and Nitric Oxide Synthesis in Preeclampsia? [Text] / L. M. Dusse [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2013. – Vol. 415. – P. 226–229.

343. Kafkaslı, A. Maternal, fetal and perinatal characteristics of preeclampsia cases with and without abnormalities in uterine artery Doppler indexes [Text] / A. Kafkaslı, I. Türkçüoğlu, U. Turhan // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, N 9. – P. 936-940.

344. Kazmi, R. S. Platelet Function in Preeclampsia [Text] / R. S. Kazmi, A. J Cooper, B. A. Lwaleed // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 131–136.

345. Knight, J. A. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation [Text] / J. A. Knight, R. K. Pieper, J. McClellan // *Clin. Chem.* – 1988. – Vol. 34, N 12. – P. 2433-2438.(ΠΟΙ)

346. Lapolla, A. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem [Text] / A. Lapolla, M. Dalfrà // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – № 2. – P. 7.

347. Litt, J. S. Placental pathology and neonatal thrombocytopenia: lesion type is associated with increased risk [Text] / J. S. Litt, J. L. Hecht // *J. Perinatol.* – 2014. – Vol. 34, N 12. – P. 914-916.

348. Liu, C. M. Relationship between prenatal care and maternal complications in women with preeclampsia: implications for continuity and discontinuity of prenatal care [Text] / C. M. Liu, S. D. Chang, P. J. Cheng // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 51, N 4. – P. 576-582.

349. Liu, H. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart Disease [Text] / H. Liu, T. T. Huang, J. H. Lin // Chin. Med. J. – 2012. – Vol. 125, № 19. – P. 3410-3415.

350. Lo, W. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage [Text] / W. Lo, R. Rai, A. Hameed // J. Family Community Med. – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 167-171.

351. Low-dose aspirin, smoking status, and the risk of spontaneous preterm birth [Text] / A. Abramovici [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, N 5. – P. 445-450.

352. Lowry O., Resebrough K.J., Fars A.L. et al. Protein measurement with the Pholin phenol reagent// J. Biol. Chemistry. - 1951. - Vol. 193, N 1. - P. 265-275. (ПОО)

353. Magnesium sulfate in the prophylaxis of eclampsia: a retrospective study [Text] / B. Bourret Greenberg [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2012. – Vol. 31, N 12. – P. 933-936.

354. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial [Text] / P. Vigil-De Gracia [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2014. – Vol. 27, № 13. – P. 1291-1294.

355. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies [Text] / D. Cortelazzi [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2007. – Vol. 66. – P. 447–453.

356. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 [Text] / M. C. Hogan [et al.] // The Lancet. – 2012. – Vol. 375, Issue 9726. – P. 1609 – 1623.

357. Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank [Text]. – Geneva : World Health Organization, 2008. – 12 p.

358. Maternal near miss and quality of maternal health care in Baghdad, Iraq [Text] / M. Jabir [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2013. – N 13. – P. 11.

359. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition [Text] / I. Guelinckx [et al.] // Obesity Reviews. – 2008. – N 9. – P. 140-150.

360. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy [Text] / S. Mazaki-Tovi [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2009. – Vol. 37. – P. 206–217.

361. Maternofoetal complications and their association with proteinuria in a tertiary care hospital of a developing country [Text] / A. Kumari [et al.] // *J. Pregnancy*. – 2014. – N 431837. - doi: 10.1155/2014/431837.

362. McCance, D. R. A Practicial manual of Diabetes in Pregnancy [Text] / D. R. McCance, M. Maresh, D. A. Sacks. - Chichester : Wiley BlackWell, 2010. – 268 p.

363. McDonald, E. A. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal–fetal interface [Text] / E. A. McDonald, M. W. Wolfe // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66. – P. 128–136.

364. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes [Text] / R. D'Anna [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2007. – Vol. 64. – P. 65–68.

365. Moodleu J., Jjuuko C., Rout C. Epidural compared with general anesthesia for caesarean delivery in conscious women with eclampsia // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – V. 108. – P. 378-382.

366. Myocardial function in offspring 5-8years after pregnancy complicated by Preeclampsia [Text] / D. Fugelseth [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2011. – Vol. 87, № 8. – P. 531-535.

367. Nakayama, T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective [Text] / T. Nakayama, T. Yamamoto // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56, № 8. – P. 921–934. (генетика)

368. Neonatal outcome in infants of chronically hypertensive mothers [Text] / Y. Ono [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, 6. – P. 1142-1146.

369. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry [Text] / J. Langenveld [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, N 6. – P. 540.e1-7.

370. Nerenberg, K. Gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy as vascular risk signals: an overview and grading of the evidenc [Text] / K.

Nerenberg, S. S. Daskalopoulou, K. Dasgupta // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30, N 7. – P. 765–773

371. Neurological disorders in pregnancy [Text] / G. Brozović [et al.] // Acta Med. Croatica. – 2012. – Vol. 66, N 1. – P. 81-84.

372. Nutrients other than glucose might explain fetal overgrowth in gestational diabetic pregnancies [Text] / P. Olmos [et al.] // Rev Med Chil. – 2013. – Vol. 141, N 11. – P. 1441-1448.

373. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy--the role of antihypertensive treatment [Text] / E. R. Mathiesen [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2012 – Vol. 7, № 12. – P. 2081-2088.

374. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005 [Text] / C. J. Berg [et al.] // ObstetGynecol. – 2009. – Vol. 113. – P. 1075–1081.

375. Olivera, L. S. Obitas fetais e neonateis entre casos de near miss vnaterno [Text] / Olivera, L. S., A.A. Ribeiro, D. Gesta // Revista de Associacio Medica Brasileira. – 2013. – Vol. 59. - №5. – P. 487.

376. Pacher, J. The mode of delivery in patients with preeclampsia at term subject to elective or emergency Cesarean section [Text] / J. Pacher, E. Brix, R. Lehner // Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component [Text] / F. J. Valenzuela [et al.] // J. Pregnancy. – 2012. – № 632732.

377. Placental changes in pregnancy induced hypertension / L. Nahar [et al.] // Mymensingh Med/ J. – 2013. – Vol. 22 № 4. – P. 684-93.

378. Poor health-related quality of life after severe preeclampsia [Text] / M. Hoedjes [et al.] // Birth. – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 246-255.

379. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia [Text] / J. Brewer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208, N 6. – P. 468.e1-6.

380. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: a descriptive study of 13 cases in Morocco [Text] / A. Araqi-Houssaini [et al.] // Rev. Neurol. (Paris). – 2011. – Vol. 167, N 11. – P. 812-819.

381. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patient of severe preeclampsia with Hellp syndrome immediate postpartum [Text] / M. A. Babahabib [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2015. – Vol. 21. – P. 60.

382. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria [Text] / C. Brun [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, N 4. – P. 593-600.

383. Prediction of pre-eclampsia: comparative analysis of two screening tests [Text] / A. Mukhopadhyay [et al.] // J. Indian. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 110, № 8. – P. 546-547.

384. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia [Text] / A. Eser [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284, N 2. – P. 307-311.

385. Predictors of maternal mortality among critically ill obstetric patients [Text] / A. S. Adeniran [et al.] // Malawi Med. J. – 2015. – Vol. 27, N 1. – P. 16-19.

386. Preeclampsia [Text] / E. A. Steegers [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 631–644.

387. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis [Text] / L. Bellamy [et al.] // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 974-982.

388. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008 [Text] / R. Lamminpää [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2012. – N 12. – P. 47.

389. Preeclampsia is an independent risk factor for spontaneous intestinal perforation in very preterm infants [Text] / Y. Yılmaz [et al.] // J Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2014. – Vol. 27, N 12. – P. 1248-1251.

390. Preeclampsia serum-induced collagen I expression and intracellular calcium levels in arterial smooth muscle cells are mediated by the PLC- γ 1 pathway [Text] / R. Jiang [et al.] // Exp. Mol. Med. – 2014. – N 46. – P. e115.

391. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis [Text] / B. M. Sibai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 125-129.

392. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis [Text] / Rafael Lozano // *The Lancet.* – 2011. – Vol. 378, Issue 9797. – P. 1139-1165.

393. Recurrent seizures in pregnancy-epilepsy or eclampsia: a diagnostic dilemma? A case report [Text] / R. Pandey [et al.] // *AANA J.* – 2011. – Vol. 79, N 5. – P. 388-390.

394. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes [Text] / M. Vinceti [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 411–418.

395. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas [Text] / Z. D. Mulla [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 54–68.

396. Role of anion gap and different electrolytes in hypertension during pregnancy (preeclampsia) [Text] / M. K. Kashyap [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 282, N 1–2. – P. 157–167.

397. Rodriguez, G. C. Hemodynamic evaluation and anti-hypertensive schemes used in puerperal women following pre-eclampsia [Text] / G. C. Rodriguez, H. A. Albarran, H. M. Zeron // *Mymensingh Med J.* – 2012. – Vol. 21, N 2. – P. 327-332.

398. Rojas-Suarez, J. Pre-eclampsia-eclampsia admitted to critical care unit [Text] / J. Rojas-Suarez, P. Vigil-De Gracia // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, N 10. – P. 2051-2054.

399. Sandrim, V. C. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia [Text] / V. C. Sandrim, A. C. Palei, R. C. Cavalli // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 10. – P. 1467-1473.

400. Severe Adverse Maternal Outcomes among Women in Midwife-Led versus Obstetrician-Led Care at the Onset of Labour in the Netherlands: A Nationwide Cohort Study [Text] / A. de Jonge [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 5. – P. e0126266.

401. Sibai, B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia [Text] / B. M. Sibai // *Obstet. and Gynecol.* – 2003. – Vol. 102, N 1. – P. 181–192.
402. Sibai, B. M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia [Text] / B. M. Sibai // *Obstet. and Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, N 2. – P. 402–410.
403. Sibai, B. Preeclampsia [Text] / B. M. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, N 9461. – P. 785–799.
404. Sibai, B. M. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? [Text] / B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, N 4. – P. 1061–1062.
405. Sibai, B. M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? [Text] / B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 162. – P. 311–316.
406. Sibai, B. M. Treatment of hypertension in pregnancy [Text] / B. M. Sibai // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 257–265.
407. Sonographic liver changes prior to clinical signs of preeclampsia [Text] / S. Strauss [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1991. – Vol. 31. – P. 114–115.
408. Souza, I. P. The WHO material near miss approach and the material severity index model (msi) tools for assessing the management of severe maternal morbidity [Text] / I. P. Souza, I. G. Cecatti, S. M. Haddad // *Plos One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. 137.
409. Spontaneous acute subdural hematoma and intracerebral hemorrhage in a patient with thrombotic microangiopathy during pregnancy [Text] / S. Y. Wayhs [et al.] // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 175–180.
410. Staykov, D. Posterior reversible encephalopathy syndrome [Text] / D. Staykov, S. Schwab // *Nervenarzt.* – 2012. – Vol. 83, N 8. – P. 1013–1020.
411. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study [Text] / S. Shahul [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5, N 6. – P. 734–739.

412. Susan, Y. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care [Text] / Y. Susan, J. Donald // The new England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P. 1444–1453.

413. Szal S.E., Groughan – Minihane M.S., Kiplatrick S.J. Effect of magnesium profilaxis and preeclampsia jn the duration of labor // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. V. 254.- №6.- P.1475-1479.

414. Tallarek, A. C. Preeclampsia and HELLP syndrome as an obstetric emergency [Text] / A. C. Tallarek, H. Stepan // Med. Klin. Intensivmed Notfmed. – 2012. – Bd. 107, N 2. – S. 96-100.

415. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies [Text] / M. H. Zafarmand [et al.] // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26, № 9 – P. 1726-1734.

416. The association between birthweight 4000 gm or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus [Text] / T. F. Esakoff [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 672. – P. E1–E4.

417. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia [Text] / D. McKinney [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, N 3. – P. 395.e1-7.

418. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia [Text] / C. C. Pinheiro [et al.] // Prenat. Diagn. – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 1084-1092.

419. The role of angiogenic factors in preeclampsia [Text] / B. Alasztics [et al.] // Orv. Hetil. – 2014. – Vol. 155, N 47. – P. 1860-1866.

420. Therapeutics and anaesthesia [Text] / L. A. Magee [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 477-490.

421. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates [Text]. – Geneva : World Health Organization, 2012. – 13 p.

422. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2008. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank [Text]. – Geneva : World Health Organization, 2010. – 14 p.

423. Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome [Text] / A. E. Heazell [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – N 11. – CD011202.

424. Use of thromboelastography to assess the combined role of pregnancy and obesity on coagulation: a prospective study [Text] / S. Sharma [et al.] // Int. J. Obstet. Anesth. – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 113–118.

425. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23-24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance [Text] / N. Li, G. Ghosh, S. Gudmundsson // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2014. – Vol. 93, N 12. – P. 1276-1281.

426. Vigil-De Gracia, P. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases [Text] / P. Vigil-De Gracia, C. Montufar-Rueda // J Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, N 9. – P. 1143-1146.

427. Vigil-De Gracia, P. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture [Text] / P. Vigil-De Gracia, L. Ortega-Paz // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012. – Vol. 118, N 3. – P. 186-189.

428. Vigil-De Gracia, P. Retinal detachment in association with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP Syndrome [Text] / P. Vigil-De Gracia, L. Ortega-Paz // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2011. – Vol. 114, N 3. – P. 223-225.

429. Wallace D. H., Leveno K. J., Cuningham F.G/ Randomized comparison of general and regional anesthesia for caesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 86. – P. 193-199.

430. Wasalathanthri, S. Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus [Text] / S. Wasalathanthri // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 648-653.

431. Warning J., McCracken S., Morris J. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 2011, vol. 141, pp. 715-724

432. Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality [Text] / L. E. Brustman [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 22. – P.1-5.

433. Weinstein, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count: a severe consequence of hypertension of pregnancy [Text] / L. Weinstein // *Am. J. of Obstet. and Gynecol.* – 1982. – Vol. 142. – P. 159–167.

434. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 1.Pre-eclampsia - prevention and control. 2.Eclampsia - prevention and control. 3.Hypertension - in pregnancy. 4.Pregnancy complications, Cardiovascular. 5.Guidelines. I. World Health Organization. (NLM classification: WQ 215) [Text]. - Geneva : World Health Organization, 2011. – 364 p. – ISBN 978 92 4 154833 5.

435. Women with minor menstrual irregularities have increased risk of preeclampsia and low birthweight in spontaneous pregnancies [Text] / B. Bonnesen [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95, N 1. – P. 88-92.

436. Zavalza-Gomez, A. Adipokines and insulin resistance during pregnancy [Text] / A. Zavalza-Gomez, R. Anaya-Prado // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – Vol. 80. – P. 8–15.