

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

На правах рукописи

АМОНОВА ШОИРА ШОДИЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ
ГЕМОСТАЗА И КРОВООБРАЩЕНИЯ СИСТЕМЫ
«МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»
У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Лауреат Государственной премии
им. Исмоила Сомони,
доктор медицинских наук, профессор
Алишер Мухтарович Мурадов

Научный консультант:

к.м.н., доцент
Бобоходжаева Масуда Аблакуловна

Душанбе-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6-13
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ (обзор литературы).....	14-41
1.1. Преэклампсия и эклампсия беременности (этиология, патогенез, клиника и диагностика)	14-23
1.2. Гемостаз у беременных при преэклампсии и эклампсии. Участие легких в регуляции гемостаза	23-28
1.3. Особенности гемодинамики матери и плода у беременных с физиологическим течением, с преэклампсией и эклампсией.....	28-37
1.4. Современные аспекты интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии.....	37-41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42-53
2.1. Общая характеристика клинического материала	42-47
2.2. Методы исследования.....	47-53
ГЛАВА 3. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В РАЗНЫХ БАССЕЙНАХ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ.....	54-68
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ МАТЕРИ И ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ.....	69-94
4.1. Особенности центральной и легочной гемодинамики у беременных с преэклампсией и эклампсией.....	69-77
4.2. Особенности маточно-плацентарного кровотока у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией в зависимости от режима кровообращения	78-85
4.3. Кислородтранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией в зависимости от режима гемодинамики	85-93
ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ. СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И КРОВООБРАЩЕНИЯ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»	94-172
5.1. Общие принципы и особенности интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии.....	94-118
5.2. Состояние свертывания, антисвертывания и фибринолиза в венозной кубитальной, смешенной венозной и артериальной крови у беременных с пре- и эклампсией после комплексной стандартной и модифицированной интенсивной терапии.....	118-141
5.3. Состояние кровообращения системы «мать-плацента-плод» у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии.....	142
5.3.1. Центральная и легочная гемодинамика у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии	142-155

5.3.2. Маточно-плацентарный кровоток у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии.....	155-159
5.3.3 Кислородтранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии	160-170
5.4. Исходы и ближайшие результаты родов и послеродового периода.....	170-172
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	173-192
ВЫВОДЫ.....	193-194
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	195-196
ЛИТЕРАТУРА. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ.	197-218

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – артериальная кровь
АоП – аорта плода
АОС – антиоксидантная система
АП - артерии пуповины
АрП – артерия плода
АТ III – антитромбин III
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
В-А – вено-артериальная разница
ВКК – венозная кубитальная кровь
ВРП - время рекальцификации плазмы
ГОУ ИПОвСЗ РТ - Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»
ГУ НИИ АГиП – Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии»
ГФЛ – гипокоагулирующая функция лёгких
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИКП – индекс кислородного потока
ИПО₂ – интенсивность потребления кислорода
ИР - индекс резистентности
ИСС – индекс сосудистого сопротивления
ИСТТО₂ – интенсивность сосудисто-тканевого транспорта кислорода
ИТТ – интенсивная трансфузионная терапия
ИТЭО₂ – индекс тканевой экстракции кислорода
ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка
КДО – конечно-диастолическое отношение
КИТ - комплексная интенсивная терапия
КСК – кривые скоростей кровотока
КСО – конечно-систолическое отношение
КТФК – кислородтранспортная функция крови
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гемодинамика
ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление
МА – маточные артерии
МЗиСЗН – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
МНО – международное нормализованное отношение
МОС - минутный объем сердца
МПК - маточно-плацентарный кровоток
МСМ – молекулы средних масс
НФЛ – нереспираторные функции лёгких
НЦРид – Научный центр реанимации и детоксикации
ОПечН – острая печеночная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК - объем циркулирующей крови

ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена
ПЗЖ – практически здоровые женщины
ПИ – протромбиновый индекс
ПИ Геслинга - пульсационный индекс Геслинга
ПК - плацентарный коэффициент
ПО₂ – потребление кислорода
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ППК - плодово-плацентарный кровоток
ПШК – периферическое шунтирование кислорода
ПЭ – преэклампсия
РК – режим кровообращения
РЛЖ – работа левого желудочка
РПЖ – работа правого желудочка
РТ – Республика Таджикистан
РТО₂ – реальный транспорт кислорода
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СВ – сердечные выброс
СВК - смешанная венозная кровь
СДЛА – систолическое давление легочной артерии
СДО – систоло-диастолическое отношение
СЗРП - синдром задержки развития плода
СИ – сердечный индекс
СМА – средняя мозговая артерия
СОЛП – синдром острого легочного повреждения
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
ТПГ – толерантность плазмы к гепарину
ТПЭ – тяжелая преэклампсия
УЗИ – ультразвуковое исследование
УО - ударный объем
УПЭ - умеренная преэклампсия
ФАК - фибринолитическая активность крови
ФВ - фракции выброса
ФПК – фетоплацентарный кровоток
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ФТБ - физиологическое течение беременности
ЦГ – центральная гемодинамика
ЦНС – центральная нервная система
ЦПО – церебро-плацентарное отношение
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭП – эклампсия
СаО₂ – содержание кислорода в артериальной крови
Са-вО₂ – артерио-венозная разница по кислороду
СвО₂ - содержание кислорода в венозной крови
MgSO₄ – сернокислая магнезия
NO – оксид азота
РаО₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
StaО₂ – насыщение кислородом артериальной крови
StvО₂ - насыщение кислородом венозной крови
Hb – гемоглобин
Ht - гематокрит

Введение

Актуальность проблемы. Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия (ЭП) относятся к наиболее важным аспектам современной медицины, вызывая пристальное внимание акушеров-гинекологов, анестезиологов и реаниматологов, что обусловлено высокой частотой встречаемости, развитием жизнеугрожающих состояний не только матери, но и плода, различными осложнениями в период беременности, во время и после родов. Эклампсия встречается как в дородовом периоде (75-85%), во время родов (20-25%), так и в послеродовом периоде (2-5%).

Проблемы преэклампсии и эклампсии обусловлены несколькими причинами. Во-первых, по данным ВОЗ, гипертензивные расстройства при беременности занимают 2-е место в структуре мировой материнской смертности, составляя 14%, при этом частота преэклампсии среди общей популяции беременных женщин составляет 5-10%, ЭП – 0,05% [6, 7, 18, 21, 23, 83, 95, 175, 199]. По статистике, доля материнской смертности в мировой структуре по ПЭ составляет 12-15%, при том, что она значительно увеличивается в развивающихся странах - от 29% до 50% [18, 43, 96, 112, 122, 178]. Несмотря на обилие современных методов диагностики и лечения, частота преэклампсии и эклампсии не имеет тенденции к снижению. Например, в РФ этот показатель возрос от 7% до 20% [43, 128, 147, 149]; в Таджикистане колеблется от 3,6% до 12,5% в разные годы, при том, что ПЭ возникает у 6-12% здоровых беременных и у 20-40% беременных, имеющих экстрагенитальную патологию [31, 32, 63], ЭП - от 0,22% до 0,8% [11, 31]. Обращают на себя внимание более высокие показатели заболеваемости и смертности в развивающихся странах, по сравнению с экономически более развитыми: 1 случай преэклампсии на 2000 родов в Европе и развитых странах и от 1 на 1700 до 1 на 100 родов - в развивающихся странах [11, 43, 46, 159, 169, 172, 174, 178].

Данная патология также до сих пор лидирует в структуре причин материнской смертности, занимая 2-3 место и уступая лишь акушерским кровотечениям [35, 101, 102, 179, 182]. В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12-15%, в развивающихся странах – от 30% до 50%. В Таджикистане материнская смертность колеблется от 41 до 46 на 100000 живорожденных, а от преэклампсии и эклампсии, по официальным данным, - 24%, однако, как считают авторы, эти показатели ниже реальных по различным причинам [11, 32, 87, 89]. По материалам VI съезда акушеров-гинекологов Таджикистана, в структуре материнской смертности от осложнений преэклампсии в 2013 году умерло 16,7% женщин [63].

Названная патология опасна ещё и тем, что в группе женщин с преэклампсией и эклампсией велики перинатальная заболеваемость - 650-780‰ (64-78%) и смертность - 18-30% [35, 43, 46], составив в последние годы 230-400‰ [63].

Несмотря на обилие сведений, касающихся пре- и эклампсии, в современной литературе до сих пор не существует точных данных об их этиологии, причинах развития, патогенезе, что в совокупности с недооценкой тяжести и достоверности диагностических критериев приводит к развитию осложнений и неэффективности проводимой терапии. При этом наиболее значимыми факторами риска возникновения преэклампсии являются: гипертоническая болезнь, симптоматические артериальные гипертензии, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания почек и почечная недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типов, ожирение, многоплодная беременность, первые роды, возраст старше 40 лет, отягощенный личный (наличие случаев ранее) и семейный анамнез и др. [22, 59, 142, 144, 155, 186, 189, 191, 192, 193, 197, 203, 210, 211, 215].

Развиваясь как осложнение беременности, данная патология обуславливает развитие тяжелых, плохо контролируемых состояний не только со стороны матери, но и плода, вызывая полисистемную недостаточность со стороны разных органов и систем: кровообращения – повышение ОПСС,

снижение сердечного выброса, артериальную гипертензию, нарушение сосудистой проницаемости и гиповолемию, сужение периферических сосудов и централизацию кровообращения, повышение вязкости и осмолярности крови, тромбоцитопению и внутрисосудистый гемолиз; ЦНС – вследствие снижения мозгового кровообращения и спазма сосудов отмечается повышенная возбудимость, мелкоточечные кровоизлияния, энцефалопатия и отёк; почек – снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, повышение концентрации сывороточного креатинина; печени – перипортальный некроз, геморагии, снижение синтеза альбумина, прокоагулянтов, гемолиз; органов дыхания – синдром острого легочного повреждения; плаценты – в эндотелии сосудов происходит массивное отложение иммунных комплексов и цитокинов, которые нарушают иммунный гомеостаз и целостность эндотелия, способствуя развитию плацентарной недостаточности [12, 19, 43, 46, 76, 81, 116].

В настоящее время исследователи полагают, что в основе утяжеления состояния беременных с преэклампсией и развития эклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, так называемая «болезнь эндотелия», пусковым механизмом которой является маточно-плацентарная гипоксия [35, 74, 78, 134, 157, 173, 205, 213]. Эндотелиальная дисфункция – дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоактивных, протромботических, пролиферативных факторов - с другой стороны. Поэтому у беременных с пре- и эклампсией без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции проблема ликвидации развития осложнений не может быть успешно решена.

Исследования последних лет у беременных с преэклампсией и эклампсией выявили развитие четырех форм смешанной гипоксии: гипоксической, гемической, циркуляторной и тканевой как у матери, так и плода, вызываемых нарушениями центральной и регионарной гемодинамики, различных звеньев гомеостаза, в том числе нереспираторных функций лёгких (НФЛ), гемостаза и реологии, а также кислородтранспортной функции крови (КТФК). Поэтому изучение влияния метаболических функций легких при

этой патологии позволит раскрыть неизвестные звенья патогенеза в утяжелении этой категории больных.

В связи с этим нам представляется важным выявить связь нарушений гемодинамики в системе «мать-плод», развивающихся при пре- и эклампсии, со сбоями в системе регуляции легкими процессов гемокоагуляции, реологии и нарушениями КТФК. Поиск новых диагностических и прогностических критериев неблагоприятного течения беременности и родов, а также способов своевременной точной коррекции и профилактики возникших осложнений является весьма актуальным. Некоторые из вышеуказанных проблем мы изучаем и решаем в данном диссертационном исследовании.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между нарушениями гипокоагулирующей функции легких, кровообращения «мать-плацента-плод» и кислородтранспортной функции крови у беременных с преэклампсией и эклампсией, на основании полученных данных оптимизировать диагностику, профилактику и лечение для снижения частоты осложнений, материнской и перинатальной смертности.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ причин развития умеренной, тяжелой преэклампсии и эклампсии, а также фетоплацентарной недостаточности и осложнений со стороны системы гемостаза у беременных в третьем триместре.

2. Изучить параметры коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза и реологии в различных бассейнах сосудистого русла (кубитальной, смешанной венозной и артериальной крови), а также оценить влияние на них легких при физиологическом течении беременности, при умеренной, тяжелой преэклампсии и эклампсии.

3. Изучить состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» при физиологическом течении беременности, при умеренной, тяжелой преэклампсии и эклампсии.

4. Выявить взаимосвязь, общие закономерности и корреляционную зависимость между стадиями нарушений гипокоагулирующей функции лёгких, режимами кровообращения, кислородтранспортной функцией крови у беременных с умеренной, тяжелой преэклампсией и эклампсией.

5. На основании данных нарушений гипокоагулирующей функции лёгких, доплерографических показателей «мать-плацента-плод» и кислородтранспортной функции крови оптимизировать тактику ранней диагностики, профилактики и лечения органических осложнений, фетоплацентарной недостаточности, а также снизить материнскую и перинатальную смертность.

Научная новизна. Впервые при физиологическом течении беременности (ФТБ), у беременных с умеренной преэклампсией (УПЭ), тяжёлой преэклампсией (ТПЭ) и эклампсией (ЭП) в 3 триместре изучены и сравнены параметры гемостаза и реологии в различных бассейнах сосудистого русла (кубитальной, смешанной венозной и артериальной крови), а также оценено влияние легких на процессы свертывания, антисвертывания и фибринолиза. Выявлены общие закономерности нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» и прямая корреляционная зависимость от стадийности нарушения гипокоагулирующей функции лёгких (ГФЛ). Отмечены некоторые причины и патогенетическое звено в развитии осложнений со стороны системы гемостаза, реологии и фетоплацентарной недостаточности у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП, зависящие от режима кровообращения, параметров центральной и легочной гемодинамики, маточно-плацентарного кровотока, стадии ГФЛ и кислородтранспортной функции крови. Разработаны и оптимизированы методы ранней диагностики, профилактики, лечения осложнений нарушений ГФЛ, гемостаза и кровообращения «мать-плацента-плод».

Практическая значимость. Разработанные методы ранней диагностики, прогнозирования развития осложнений, профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности на основе выявленных нарушений стадий ГФЛ, режимов кровообращения, параметров маточно-плацентарного кровотока (МПК), КТФК при ФТБ, у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП позволили

снизить частоту органных осложнений до-, во время и после родов на 12%, материнскую смертность - на 5%, перинатальную - на 10%, количество койко-дней - на 3.

Получено 4 рационализаторских предложения:

1. Способ коррекции гипокоагулирующей функции легких у беременных с пре- и эклампсией (№ 000162 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Давлатзода Г.К., Муродов А.А., Рахимов Н.Г.);

2. Способ определения степени тяжести и прогноза заболевания у беременных с пре- и эклампсией (№ 000165 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Муродов А.А., Рахимов Н.Г., Рустамова М.С.);

3. Способ коррекции артериальной гипертензии у беременных с пре- и эклампсией (№ 000169 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Муродов А.А., Рахимов Н.Г., Рустамова М.С.);

4. Способ коррекции нарушений кислородотранспортной функции крови, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии матери и плода (№ 000174 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Рахимов Н.Г., Муродов А.А., Давлатзода Г.К.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП для объективной оценки тяжести состояния, ранней диагностики стадии нарушения ГФЛ, ДВС-синдрома, синдрома острого легочного повреждения (СОЛП), маточно-плацентарной недостаточности, а также проведения профилактики и целенаправленной коррекции целесообразно оценивать систему гемостаза не только по венозной кубитальной или подключичной крови, а также по параметрам артериальной с учетом состояния ГФЛ, т.к. именно нарушения показателей отте-

кающей от легких артериальной крови являются предикторами развития органных осложнений.

2. У беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП выявлена взаимосвязь между стадийностью нарушения ГФЛ, типами кровообращения, нарушениями центральной гемодинамики (ЦГ), легочной гемодинамики (ЛГ), маточно-плацентарного кровотока (МПК) и плодово-плацентарного кровотока (ППК), а также КТФК, являющихся патогенетическими звеньями развития гипоксии и осложнений до-, во время и в послеродовом периодах, имеющих взаимозависимый и взаимоотягощающий характер, что усугубляет тяжесть течения и лечение основного заболевания, способствует развитию органных осложнений матери и плода, а также ухудшает перинатальные исходы и частоту материнской смертности.

3. Оптимизация стандартного алгоритма диагностики УПЭ, ТПЭ и ЭП с включением новых подходов в определении стадийности нарушений ГФЛ на основании артерио-венозной разницы по показателям гемостаза, параметрам гемодинамики «мать-плацента-плод» по режиму кровообращения (эукинетический, гиперкинетический и гипокинетический), МПК и ППК доплерографическим методом, а также расчеты КТФК позволяют оптимизировать тактику ранней диагностики, профилактики и прицельной коррекции органных осложнений, фетоплацентарной недостаточности, что способствует снижению материнской и перинатальной смертности, которые должны стать неотъемлемой частью в протоколах диагностики и лечения данной категории пациентов.

Личный вклад соискателя. Соискателем лично проведен обзор научных публикаций по проблеме, сбор научной информации по клиническим наблюдениям беременных с физиологическим течением, пре- и эклампсией, проведено обобщение и статистический анализ полученных результатов, на основании которых разработаны новые подходы в диагностике, профилактике и лечении этой категории больных, а также опубликованы статьи, резуль-

таты внедрены и апробированы в профильных отделениях, имеются выступления с докладами на научных конференциях и съездах.

Реализация результатов исследования. Результаты научного исследования внедрены в практику работы Научного центра реанимации и детоксикации (НЦРиД) г. Душанбе, отделениях реанимации ГОУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН РТ» (НИИ АГиП МЗиСЗН РТ), городских родильных домов № 1, 2, 3, а также используются в учебном процессе на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ИПОВСЗ РТ).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годовых конференциях ГОУ ИПОВСЗ РТ (2015, 2016, 2017); VI съезде акушеров-гинекологов НИИ АГиП МЗиСЗН РТ (2016); республиканской ассоциации анестезиологов и реаниматологов (2017) и акушеров-гинекологов (2017); межкафедральном экспертном совете по хирургическим дисциплинам ГОУ ИПОВСЗ РТ (2017).

Публикации. По материалам исследований опубликовано 10 научных работ, из них 9 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, имеются 4 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 218 страницах, включает 33 рисунка, 17 таблиц; указатель литературы содержит 217 источников, из них 145 на русском, 172 - на иностранном языках.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ (обзор литературы)

1.1. Преэклампсия и эклампсия беременности (этиология, патогенез, клиника и диагностика)

Гипертензия при беременности – опасное состояние, которое может возникнуть во время (гестационная гипертензия), существовать ранее, а также сохраниться после беременности, перейдя в хроническую форму. Мировая распространенность имеет тенденцию к прогрессированию и составляет, по данным различных авторов, от 10% до 16-30%, при наличии факторов риска показатели еще выше – 53,5% [23, 35, 52, 59, 175]. Гипертензивные состояния при беременности являются основной угрозой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, гипертензия беременности в 2014 году составляла 14%, занимая 2-е место в структуре материнской смертности в мире [209]. Регистрируемые широкие колебания распространённости гипертензии у беременных обусловлены экономическим уровнем развития страны: в развитых странах их частота составляет 6-8%, в развивающихся – свыше 18% [103, 142, 181]. В РФ гипертензивные осложнения беременности обуславливают от 11,4% до 13% материнской смертности, занимая четвертом месте среди всех её причин [23, 35]. Перинатальная смертность при этих состояниях также высока и составляет порядка 20-30%, заболеваемость – 650-780‰ [35].

Одними из наиболее тяжелых проявлений гипертензии у беременных являются преэклампсия и эклампсия, частота возникновения которых зависит от уровня экономического благосостояния и составляет 5-10% и 0,05% соответственно [6, 7, 18, 21, 23, 95, 175, 199]. В структуре материнской смертности преэклампсия занимает третье место и составляет 12-15%, в развивающихся странах ещё выше - от 29% до 50% [43]. Преэклампсия лежит в основе каждого третьего акушерского заболевания, пятикратно повышает перинатальную смертность и вызывает 50000 материнских смертей ежегодно во

всем мире [142, 216]. В РФ распространенность преэклампсии и эклампсии составила 1,49% и 1,57% соответственно в 2012 году, при этом ПЭ осложняет течение 2-5% беременностей, ЭП - в 0,03-0,1% случаев [23], составляя 12-17% от всех гипертензивных нарушений при беременности [16]. Перинатальная смертность при этом доходит до 12% [40]. От осложнений преэклампсии в Таджикистане в 2013 году умерло 16,7% женщин [63]. Частота материнской смертности от преэклампсии и эклампсии по Казахстану в 2013 году составила 4 случая на 389150 родов [43, 120]. В Республике Беларусь эти осложнения являются второй причиной материнской летальности - 11-23%; перинатальная смертность при этом 18-30‰; заболеваемость новорожденных - 640-780‰ [57, 138].

Частота развития эклампсии в странах Европы составляет 2-3 случая на 10000 родов [52], в развивающихся государствах - в пределах 1 случай на 2000 родов [175]. Так, например, в РФ частота преэклампсии и эклампсии 1,49% и 1,57% соответственно [23]. В Республике Казахстан материнская смертность от тяжелой преэклампсии и эклампсии за 2012 г. составила 5 случаев на 385253 родов и 4 случая на 389150 родов за 2013 г. [43, 120]. В Таджикистане преэклампсия и эклампсия развиваются у 2-8% беременных [11, 12, 14, 35, 58, 88, 94, 96].

В других странах постсоветского пространства эти цифры также достаточно высоки, вызывая тревогу не только специалистов-медиков, а также министерств, ведомств и Правительства. Огромное медицинское и социальное значение приобретают осложнения, возникшие после перенесенных гипертензивных состояний и которые влияют на последующее качество жизни как женщины (развитие атеросклероза, хронической болезни почек, сахарного диабета, гипертонии, коронарных сердечных заболеваний, инсультов, венозной тромбоэмболии и пр.), так и ребёнка (задержка внутриутробного развития, соматические заболевания и пр.) [155, 200].

Достаточно четкая и подробная классификация гипертензивных расстройств при беременности приведена в МКБ 10-го пересмотра, в которой

ПЭ подразделяется на умеренную и тяжелую, а эклампсия возникает во время беременности, родов, в послеродовом периоде, имеется также неуточненная форма эклампсии. Однако, в РФ с целью уточнения этиологии, патогенеза, стадийности и развившихся полиорганных нарушений параллельно с классификацией МКБ-10 по-прежнему применяют термин «гестоз» (Всероссийский форум «Мать и дитя», Москва-2005), что клинически целесообразнее.

По определению, данному в клинических рекомендациях по гипертензионным расстройствам во время беременности, «преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (0,3 г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности» [147, 207]. Если к ПЭ присоединяются судороги, то диагностируют эклампсию (ЭП).

Факторы риска возникновения ПЭ хорошо изучены. Это отягощенный анамнез: экстрагенитальные заболевания (хроническая гипертензия, метаболические нарушения, в особенности сахарный диабет и ожирение, заболевания почек, печени, лёгких, сердца, астения и др.), акушерско-гинекологические (наличие ПЭ в семейном анамнезе, предыдущие случаи ПЭ, многоплодие, многоводие, половой инфантилизм, гипотрофия плода, изосенсибилизация по резус-фактору и пр.). Имеют большое значение вредные привычки (курение, алкоголь), хроническое психоэмоциональное напряжение, стресс, неправильное питание, вредное воздействие экологических факторов и др. [1, 22, 142, 144, 155, 186, 189, 191, 192, 193, 197, 203, 210, 211, 215]. Под воздействием перечисленных выше причин в организме беременной развивается острый или хронический стресс, соответствующий различным степеням тяжести гестоза. При срыве компенсаторных возможностей и истощении от хронического стресса развиваются тяжёлые формы гестоза [57]. Поэтому нередко ПЭ рассматривают как «болезнь адаптации».

Несмотря на многолетнее научное исследование проблемы, этиология преэклампсии до настоящего времени не имеет окончательного объяснения. Существуют несколько десятков теорий (около 40), формирующих представление о механизмах возникновения этого осложнения беременности. Наиболее признанными являются теории «нарушенной адаптации к беременности», эндотелиальная дисфункция, синдром системного воспалительного ответа, хронические и структурные гиперкоагуляции, нарушения в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной системы защиты (ПОЛ – АОС), заслуживают внимания иммунологические изменения, обусловленные беременностью и гиперреактивностью организма матери на антигены плода [3, 33, 41, 47, 53, 57, 66, 71, 77, 84, 88, 90, 97, 101, 104, 105, 109, 111, 123, 127, 142, 151, 153, 160, 164, 171], а также другие. Все существующие теории так или иначе связаны друг с другом, не противоречат одна другой, являются звеньями сложного патологического процесса, возникающего в период гестации и плодотворения, дополняя друг друга и формируя современный взгляд на этиологию возникновения преэклампсии: синдром системной воспалительной реакции, трансформирующийся в генерализованную эндотелиальную дисфункцию с развитием полиорганной недостаточности, вазоконстрикцией, нарушениями микроциркуляции, реологии, свертывания и водно-электролитным дисбалансом [46, 57, 97, 142, 176].

Теория системного воспалительного ответа – SIRS - обосновывает трехступенчатую систему патологических нарушений при развитии ПЭ. Причиной её возникновения считается нарушение плацентации на ранних стадиях беременности. В первом триместре беременности возникает сбой ремоделирования сосудов плаценты, которые в норме регулируются виллёзными и экстравиллёзными трофобластами, слаженным и последовательным механизмом работы которых является высокая перфузия в интервиллёзном пространстве и, как следствие, нормальное жизнеобеспечение плода [142]. Пониженная перфузия плаценты во втором триместре вызывает гипоксию и оксидативный стресс в плаценте, обуславливая дисфункцию последней [142].

При этом в материнскую кровь выделяются факторы системного воспалительного ответа (SIRS – TNF α , IL-1, IL-6 и др.), которые стимулируют генерализованную дисфункцию эндотелия (дисбаланс между выработкой вазодилатирующих, ангиопротекторных, антипролиферативных медиаторов и вазоконстрикторных, протромбических, пролиферативных факторов) с соответствующей клинической симптоматикой, а тотальная ишемия провоцирует развитие полиорганной недостаточности [97]. Во время SIRS в материнский кровоток происходит массивный выброс апонекротического синцитиотрофобласта, состоящего из провоспалительно активных частиц синцитиотрофобласта, фрагментов цитокератина и свободных ДНК и РНК плода [142].

Многие авторы придают большое значение именно дисфункции системы ПОЛ-АОС, обусловленной истощением потенциала последней, в формировании болезни эндотелия. Именно усиление процессов перекисного окисления липидов приводит к избыточному накоплению перекисей липидов и свободных радикалов, которые, вызывая дефицит клеточных антиоксидантов, определяют развитие «оксидативного стресса». В результате последнего снижается вазодилататорная способность эндотелия из-за избытка циркуляции в крови сосудосуживающих маркеров активации эндотелия (тромбоксан A₂, эндотелин-1), препятствующих высвобождению эндотелиального релаксирующего фактора - оксида азота (NO), что вызывает эндотелиальную дисфункцию с последующим нарушением маточно-плацентарного кровообращения, повреждением почечной ткани, снижением кровотока, фильтрации и, способствуя задержке натрия, провоцирует появление отёков [4, 5, 16, 38, 57, 70, 79, 183]. «Окислительный взрыв» клетки сопровождается нарастанием пула молекул средних масс (МСМ), что ассоциируется с формированием токсикоза при беременности. Маркеры активации эндотелия при SIRS также провоцируют развитие нарушений плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при ПЭ, при этом тромбогенный потенциал нарастает, образуются тромбоцитарно-фибриновые тромбы с развитием ДВС-синдрома

и отмечаются повреждения микроциркуляторного русла [23, 30, 33, 57, 70, 206].

Вполне обоснованы теории, связывающие развитие преэклампсии с неполноценной второй волной инвазии цитотрофобласта (в срок 16 недель гестации) – период, когда клетки трофобласта из межворсинчатого пространства проходят в стенки спиральных артерий матки. В норме происходит физиологическое ремоделирование сосудов матки, они становятся практически неспадаемыми, что должно обеспечить полноценный метаболизм плода. Увеличивающийся просвет сосудов способствует улучшению маточно-плацентарного кровотока, а регулируется поверхностно-адгезивными рецепторами. Выделяемые лимфомиелоцитами и децидуальной оболочкой цитокины определяют родственные рецепторы, при правильных нейрогуморальных отношениях образуют физиологическую связь между иммунологическими отношениями мать-плацента-плод, материнскими обменными процессами, что обеспечивает адаптацию к беременности. Роль вазоконстриктора и гемокоагулирующего агента играет тромбоксан матери, выделяющийся в межворсинчатое пространство [57, 97].

При гестозе ремоделирования спиральных артерий не отмечается, циркулирующие агрессивные факторы в сочетании с эндотелиальной дисфункцией способствуют стойкой вазоконстрикции, развитие патологических сдвигов гемодинамики обуславливает нарушение плацентарной перфузии со снижением маточно-плацентарного кровообращения и формированием плацентарной недостаточности, что, соответственно, вызывает задержку внутриутробного развития плода [24, 53, 57, 75, 86, 94, 106, 108, 129, 131, 137, 163, 190]. А возникшие нарушения в организме матери приводят к развитию гипоксии (циркуляторной, гипоксемической, тканевой), что способствует дисфункции основных жизненно важных органов (мозг, печень, почки), вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Доброхотова Ю.Э. с соавт. приводят сведения о дисбалансе между сосудистыми факторами роста при ПЭ (снижение концентрации проангиоген-

ного плацентарного фактора роста и увеличение антиангиогенных), что может являться связующим звеном между патологической плацентацией и развитием эндотелиальной дисфункции при ПЭ [40].

Иммунологическим сдвигам в системе мать—плацента—плод также отводится значимая роль в механизме развития преэклампсии. В результате нейрогуморальной агрессии активные аутоиммунные комплексы со стороны плода поражают эндотелий, моно- и тромбоциты, способствуя переизбытку тромбосана A_2 . возникает ишемия вначале в плацентарной ткани, затем тотальный спазм сосудов с последующим перераспределением жидкости в организме и нарушением агрегации крови [40, 188, 202]. Вследствие этого нарушаются процессы свёртывания, атисвертывания и фибринолиза с возможным развитием генерализованного диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [20, 97, 44, 48, 69, 73, 80, 166, 188, 204].

Исследователи также обращают внимание на прямую корреляционную зависимость между скрытыми формами тромбофилии и уровнем антифосфолипидных антител в генезе 70% случаев преэклампсии [97].

Многие авторы отмечают не последнюю роль синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в патогенезе ПЭ. Если выделительные и детоксицирующие органы (печень, почки, лёгкие, иммунная система) не справляются с элиминацией накапливаемых в организме токсических продуктов обмена веществ в аномально высоких концентрациях, ферментов, воспалительных медиаторов, продуктов ПОЛ, бактериальных и клеточных токсинов, особенно при наличии дисбаланса между веществами-антагонистами, возникает СЭИ с различными проявлениями полиорганной недостаточности [57].

Как следует из определения, основными клиническими признаками ПЭ являются протеинурия (0,3 г/л белка в сутки при умеренной, свыше 0,5 г/л – при тяжелой) и гипертензия (свыше 140/90 мм рт.ст. при нормальном исходном артериальном давлении у пациенток с умеренной и свыше 160/110 мм рт.ст. - при тяжелой ПЭ). Наличие протеинурии до беременности либо на её начальных стадиях является неблагоприятным прогностиче-

ским признаком развития ПЭ, ЭП и последующих нарушений. При наличии полиорганной недостаточности отмечаются симптомы доминирующего поражения: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, головная боль, нарушения зрения, парестезии, произвольные мышечные сокращения, олиго-анурия, тошнота, рвота, изжога, боли в эпигастрии (в зависимости от пораженного органа). Также к осложнениям тяжелой ПЭ относят HELLP-синдром, острую почечную и печёночную недостаточность, отёк лёгких, отёк зрительного нерва, а также другие тяжелые синдромы [20, 27, 42, 47, 49, 123, 143, 158, 162, 168, 170, 187, 194, 195, 196, 214].

В связи с аномальной гемодинамикой в системе мать-плацента-плод отмечаются признаки страдания плода: задержка внутриутробного развития вплоть до гибели, гипоксия [54].

Если у беременной прогрессирует патологическая неврологическая симптоматика, возникают парестезии конечностей, нарастает головная боль, боль в эпигастрии (следствие полнокровия и перерастяжения печёночной капсулы), за грудиной, появляется одышка, затруднение дыхания, подергивания лицевой мускулатуры, больная становится либо возбуждённой, либо, наоборот, отмечается заторможенность или сонливость, в этом случае можно заподозрить возможность возникновения эклампсии. При наличии судорог диагноз последней не вызывает сомнений [3, 6, 7, 20, 23, 25, 58, 123].

Учитывая значимость развития тяжелых осложнений ПЭ и ЭП, первоочередными задачами врачей является их наиболее ранняя диагностика и профилактика. В настоящее время, к сожалению, нет доступного и надёжного способа прогнозирования развития ПЭ или ЭП на ранних этапах, еще до развития клинических проявлений. Данный вопрос является предметом научных изысканий учёных, сопричастных к лечению данной патологии.

Естественно, необходимо тщательно изучить все возможные факторы риска, имеющиеся у беременной (их подробно мы описывали выше), а также оценить клинические симптомы гипертензивных расстройств: АД свыше 140 мм рт. ст. (сист.) и свыше 90 мм рт.ст. (диаст.); выраженные и нараста-

тающие отёки; боли в эпигастрии, тошнота, рвота, симптомы расстройства ЦНС. Лабораторным подтверждением ПЭ являются: признаки гемолиза (гемолитическая анемия), гемоконцентрация свыше 38%, тромбоцитопения <100000 в 1 мл, нарушения гемостаза, повышение уровней печёночных ферментов, мочевины и креатинина и др. Последствием генерализованного повреждения эндотелия является протеинурия, поэтому содержание белка в моче свыше 300 мг в сутки вызывает особую настороженность. Необходимо выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий матки в режиме доплерометрии и структуры плаценты. При проведении доплерографии маточно-плацентарной перфузии в сроки свыше 20 недель беременности в 30-50% случаев возможно выделить группу риска развития ПЭ при двустороннем патологическом результате; в комбинации с фактором ангиогенеза sFlt1 и эндоглина такая вероятность увеличивается до 70% [142].

Клинические рекомендации РФ по ведению больных с гипертензивными нарушениями подробно описывают методику возможных комбинаций диагностических тестов: пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях; индекс резистентности; PAPP-A (связанный с беременностью плазменный протеин А - белок плаценты, который обеспечивает нормальную закладку плацентарной функции; диагностическую ценность представляет снижение содержания в первом триместре беременности, а также с 6-7 недель - для прогноза дисфункции плаценты); AFP (альфа фетопротеин) - необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре; - hCG (хорионический гонадотропин) - повышение во втором триместре >3 МоМ; ингибин А - повышение в первом или втором триместрах; sFlt-1 (повышение показателя отмечается за 5 недель до клинических проявлений ПЭ) и PIGF (низкая плазменная концентрация свободного PIGF на 13-16 неделях беременности, ранний диагностический критерий) [23, 30, 57, 142].

В настоящее время дополнительно изучается ряд провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6), а также биохимических маркеров - факторов

ангиогенеза для ранней диагностики развития гестозов у беременных. К ним относятся:

PlGF - маркер плацентарного фактора роста или фактор роста плаценты из сосудистой эндотелиальной системы - фактор роста сосудистого эндотелия. Его содержание значительно увеличено ко второму триместру беременности и сохраняется таковым на протяжении этого периода, к концу беременности незначительно снижается. sFlt-1 – растворимый рецептор PlGF [30]. Авторы считают, что недостаточное повышение PlGF в ранние сроки беременности без связи с концентрацией sFlt-1 может с высокой вероятностью прогнозировать риск гестоза. Определение sFlt-1 эффективно во второй половине беременности [30], также как и отношение sFlt-1/ PlGF - индекс ангиогенной активности. Последний коррелирует с ухудшением маточного кровотока, является надежным предиктором возникновения ПЭ;

sEng - кофактор рецептора TGF-бета, трансформирующий фактор роста бета. Его увеличение вызывает уменьшение активности концентрации TGF-бета, что нарушает нормальные закладку функции плаценты, инвазию трофобласта и превращение цитотрофобласта в синцитиотрофобласт [30];

PP13 - плацентарный протеин 13, его функция до конца не известна, но содержание является достоверным маркером прогноза развития гестоза;

Цистатин С - ингибитор протеаз, уровень повышается при снижении клубочковой фильтрации. Увеличение содержания цистатина С в первом триместре беременности является фактором риска развития ПЭ [30];

1.2. Гемостаз у беременных при преэклампсии и эклампсии.

Участие лёгких в регуляции гемостаза.

В современных разделах акушерства и гинекологии, реаниматологии, трансфузиологии и тех специальностей, кто занимается патологией при беременности до, во время и после родов, приведено достаточно много сведений, посвященных системе гемостаза и фибринолиза, проведена сравнительная оценка крови у здоровых, при физиологическом течении и при различной патологии беременности [12, 19, 47, 67-70, 81]. Однако, несмотря на разра-

ботку современных методов коррекции гомеостаза и системы гемостаза, в клинической практике достаточно часто развиваются их нарушения в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), кровотечений и геморрагического синдрома, что в последующем нередко осложняется функциональной недостаточностью различных органов (почек, печени, легких и др.), а также их сочетанием – синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). До сих пор не отмечается тенденция к статистически значимому снижению количества осложнений и летальности, связанных с нарушением системы гемостаза [12, 69, 81].

Гипертензивные осложнения беременности являются основным патогенетическим фоном для развития эндотелиальной дисфункции, приводящей в конечном итоге к развитию тяжелых осложнений, протекающих с острой и подострой формами ДВС-синдрома, коагулопатией и тромбоцитопатией потребления [3, 17, 21].

При физиологическом течении беременности со стороны гемостаза отмечаются защитно-приспособительные изменения, направленные на обеспечение нормальной физиологии плода и маточного гемостаза в послеродовом периоде: физиологическая гиперкоагуляция крови, наиболее выраженная к концу III триместра беременности, относительная гиперволемия, снижение скорости кровотока [46, 47]. Со второго триместра возрастает активность различных прокоагулянтов (факторы II, V, VII, X): увеличивается протромбиновый индекс, концентрация фибриногена плазмы более чем удваивается, нарастает содержание высокомолекулярных комплексов фибрин-фибриногена, количество фибринопептида А и активность фактора V [46, 47] на фоне снижения антикоагулянтного потенциала крови. Как ответная реакция на интра- и экстраваскулярное отложение фибрина, возрастает содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) [46], что может быть связано с активацией свёртывания в системе маточно-плацентарного кровотока. В конце беременности увеличивается время свертывания крови, на фоне увеличенного содержания ПДФ это несёт потенциальный риск тром-

ботических осложнений в родах с последующим переходом в коагулопатическое кровотечение.

Гестоз в настоящее время рассматривается, как болезнь адаптации с развитием генерализованного эндотелиоза, при этом происходит сбой в нормальном функционировании четырёх систем, обеспечивающих нормальную свертываемость крови [3, 4, 34, 37, 46, 173].

При попадании в кровоток тканевого тромбопластина (из околоплодных вод, оболочек, стенок матки и др.), бактериального эндотоксина, гемолизированных эритроцитов, ферментов, комплексов антиген-антитело, активированного комплемента, а также при наличии ацидоза, аноксии и аноксемии запускается процесс ДВС. Ему также способствует блокада ретикулоэндотелиальной системы, ингибция фибринолиза, стаз крови в микроциркуляции. Возникающие при ДВС-синдроме геморрагические осложнения, тромботические и ишемические расстройства провоцируют развитие полиорганной недостаточности: почек, мозга, лёгких, ЖКТ, желёз внутренней секреции и пр.

Первичным звеном при возникновении генерализованного внутрисосудистого свертывания при ПЭ являются тромбогеморрагические осложнения: происходит агрегация тромбоцитов в микросгустки, возникает тромбоцитопения и тромбоцитопатия [44] с последующим нарушением микроциркуляции в жизненно-важных органах [12, 47, 81]. В акушерской практике наиболее встречаемым механизмом развития ДВС острой формы является потребление плазменных факторов свертывания крови, в том числе и фибриногена, в микротромбы, в результате чего происходит блокада микросгустками сосудов микроциркуляции [204]. Исследователи отмечают, что при гестозах уровень фибриногена нарастает пропорционально его тяжести, т.к. этот белок определяет вязкость крови, участвует в агрегации, адгезии и активации тромбоцитов и эритроцитов. Также повышаются и другие факторы, свидетельствующие о гиперкоагуляции и тромбинемии, – РФМК, содержание тромбоцитов, отмечается укорочение АЧТВ [140, 198]. При этом тяжесть

клинических проявлений гестоза также коррелирует с выраженностью тромбинемии [13, 98].

В ответ на внутрисосудистую коагуляцию активизируются процессы фибринолиза, вызывающие переизбыток концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена [98]. Поэтому концентрация последних может служить достаточно информативным маркером глубины развития ДВС [13, 140].

Нарушения гемостаза взаимосвязаны с ухудшением реологии: гематокрит снижается в результате естественной гемодилюции, снижается динамическая вязкость плазмы, а также деформирующая способность эритроцитов [13, 171]. Вследствие кровопотери отмечается разрушение эритроцитов и тромбоцитов, в общий кровоток поступают тромбо- и гемостазактивные вещества [33, 35, 144]. Поэтому вследствие коагулопатии и тромбоцитопатии потребления возникает кровоточивость [6, 77, 153], острая форма ДВС-синдрома, обуславливая недостаточность периферического и органного кровообращения и, как следствие, развитие полиорганной недостаточности.

Решетняк Ю.Г., исследуя систему гемостаза при гестозах, обнаружила повышение маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного (ФВ, Р-ТГ, 4-ПФ) и коагуляционного (ТАТ, РФМК) звеньев, а также системы фибринолиза (D-димер), прямо пропорционально зависящих от тяжести гестоза. При средней и тяжелой формах отмечаются прогрессирующие изменения: происходит активация тромбоцитов и усиление их деструкции (по росту индексов агрегации, повышению Р-ТГ и 4-ПФ), отмечается повреждение эндотелия (по нарастанию ФВ), гиперкоагуляция (по АПТВ, ПТ, гиперфибриногенемии), тромбинемия и реактивный гиперфибринолиз (по увеличению ТАТ, РФМК, D-димера), угнетение активности естественных антикоагулянтов (АТ III, ПС) [98]. В связи с этим автор для контроля эффективности проводимой терапии предлагает осуществлять динамический лабораторный контроль за уровнем

перечисленных молекулярных маркеров активации системы гемостаза у этой категории больных [98].

Логично утверждение, что обеспечение динамического контроля за системой гемостаза, своевременное выявление лабораторных признаков ДВС-синдрома позволят снизить число осложнений и предупредить развитие ПЭ. Внедрение современных высокоэффективных методов диагностики и коррекции нарушений гемостаза может улучшить медицинскую помощь при этих осложнениях.

В повседневной клинической практике в основном отработаны нормы венозной и капиллярной крови, которые используются для интерпретации показателей гемостаза, постановки диагноза, а также для дальнейшей коррекции и тактики ведения беременных при патологических состояниях. Многими исследователями доказана мозаичность показателей, характеризующих состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертываемость крови и фибринолиза, взятых из различных бассейнов сосудистого русла [91, 175], так как при прохождении крови через различные органы происходят изменения её состава и потенциала в связи с наличием факторов коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза непосредственно в тканях и эндотелии сосудов этих органов (печень, лёгкие, матка, селезёнка головной мозг и др.).

Современными исследованиями как в эксперименте, так и на практике доказано, что легкие не только респираторный орган, но и активная метаболическая ткань, воздействующая на процессы регуляции гомеостаза, в том числе на коагуляционный потенциал крови. Исследованиями выявлено, что легкие являются одним из центральных звеньев системы регуляции гемостаза, агрегатного состояния крови, «ситом», фильтрующим конгломераты, так как они являются единственным органом, через который проходит весь ударный объем крови. В первую очередь связано это со способностью клеток легких (более 40 типов) и эндотелия сосудов синтезировать факторы свертывающей (тромбопластин, факторы VII, VIII) и антисвертывающей (гепарин) систем крови. Легкое содержит активатор, превращающий циркулирующий

плазминоген в протеолитический фермент плазмин, который обладает фибринолитической активностью [81, 114, 115, 124, 125, 150]. Необходимо отметить, что не только легкие, но также ткань плаценты и мозга являются источником тромбопластина, т.к. содержат фосфатазу белкового компонента, которая способствует превращению протромбина в тромбин [114, 124, 125]. Эти компоненты при патологии являются одним из пусковых механизмов развития ДВС-синдрома, микротромбозов и геморрагий в головном мозге, легких, плаценте, осложняя состояние больных, что также свидетельствует о влиянии этих органов на гемостаз [45].

Вышеприведенной информацией подтверждается, что капиллярная и венозная (кубитальная, подключичная или яремная) кровь отражает только регионарный коагуляционный потенциал крови, притекающей от органа до точки забора, но не всего организма в целом. При этом клиницистами не учитываются регуляторные возможности легких и других органов, реально влияющих на состояние систем гемостаза и фибринолиза при различных патологических состояниях, в том числе у беременных с пре- и эклампсией, что, по нашему мнению, вызывает запоздалую диагностику нарушений гемостаза, осложнений и ухудшает исход заболевания этих тяжелых пациентов. В связи с этим в задачи нашего исследования входили: изучение системы гемостаза в разных бассейнах кровяного русла, оценка влияния легких на процессы свертывания, антисвертывания и фибринолиза, выявление закономерностей нарушения и взаимосвязь с гемодинамикой «мать-плацента-плод», а также оценка возможностей использования полученных данных в диагностике, профилактике и лечении как нарушений системы гемостаза, так и основной патологии - преэклампсии и эклампсии.

1.3. Особенности гемодинамики матери и плода у беременных с физиологическим течением, с преэклампсией и эклампсией

При наступлении беременности система гемодинамики матери и её составные части претерпевают ряд физиологических изменений, направленных на обеспечение нормального развития плода и подготовку к родам.

Так, общий объем циркулирующей крови с 6-8 до 30 недели беременности прогрессивно увеличивается, что напрямую зависит от размеров плода. При этом в наибольшей степени возрастает объём плазмы (на 40-50%), в сравнении с форменными элементами (до 20-30%), т.е. возникает гиперволемическая гемодилуция с относительным снижением содержания гемоглобина и гематокрита, что улучшает метаболизм и газообмен матери и плода. При этом общий объём циркулирующих эритроцитов в организме беременной возрастает в среднем на 16%, повышается кислородная ёмкость крови, при этом как мать, так и плод не испытывают кислородного голодания. Наряду с усиленным эритропоезом отмечается синтез фетального гемоглобина у беременных (в срок 18-22 недели беременности), который обладает большим сродством к кислороду, что также улучшает оксигенацию крови матери и плода. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена, улучшается их поверхностно-эластическая способность за счет гидрофильности [47, 126, 167, 212, 217].

Беременность предъявляет к системе кровообращения повышенные требования, но одновременно включает и механизмы для их удовлетворения.

При физиологическом течении беременности общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) постепенно снижается, достигая к 14-24 неделям беременности $979-987 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$, что обеспечивается дополнительным открытием ранее не функционировавших капилляров и снижением тонуса других периферических сосудов с увеличением их сосудистой ёмкости [47]. Процесс контролируется синоаортальными барорецепторами, однако, их чувствительность вследствие изменения гемодинамики может быть нару-

шена, в результате чего на фоне генерализованного артериолоспазма возникает недостаточная производительность сердца с развитием гипокинезии миокарда, снижением маточно-плацентарного кровотока из-за уменьшения постнагрузки и перфузионного давления [47, 97].

Наряду с возрастанием ОЦК происходит усиление сократительной способности миокарда: увеличение сердечного выброса (на 8-10 неделях беременности он возрастает на 30-40% за счет усиления ударного объёма и учащения сердечных сокращений), незначительное повышение массы миокарда, размеров левого предсердия и других параметров сердца. При этом, как отмечает Зильбер А.П., дилатацию левого желудочка без гипертрофии миокарда можно рассматривать в качестве дифференциально-диагностического критерия между хронической артериальной гипертензией и артериальной гипертензией, обусловленной беременностью [47]. Названные процессы сопровождаются повышением преднагрузки и конечно-диастолическим объёмом (КДО) сердечных желудочков, что вызывает увеличение сердечного выброса и рост полезной работы сердца.

Такая физиология работы сердца во время беременности создаёт нормальные параметры объёмного кровотока во всех органах и тканях, в том числе маточно-плацентарного.

Повышенная частота сердечных сокращений также является защитно-приспособительным механизмом сосудистой системы к процессу беременности, так называемая ритмоинотропная зависимость, характеризуется ростом ударного объёма (на 35%) и частоты сердечных сокращений (на 15%) [46, 47, 86].

Давление в правом желудочке, лёгочной артерии и лёгочных капиллярах при нормальной беременности практически не претерпевает изменений. Вместе с увеличением сердечного выброса происходит расширение лёгочных сосудов и увеличение их ёмкости со снижением сопротивления кровотоку. Усиливается почечный и печёночный кровотоки.

Одним из значимых факторов для обеспечения физиологического течения беременности, роста и развитие плода, являются гемодинамические процессы в единой системе мать-плацента-плод. Описанная выше перестройка гемодинамики матери направлена на интенсификацию кровообращения в сосудистой системе матки. Артериальное кровоснабжение матки происходит за счет анастомозов между артериями матки, яичников и влагалища. При этом морфогенез плаценты зависит не от развития кровообращения у плода, а тесно связан с маточно-плацентарным кровообращением [50]. Ведущее значение при этом придается спиральным артериям, которые претерпевают при беременности ряд физиологических перестроек. Так, на границе миометрия и эндометрия они имеют мышечный слой и диаметр 20—50 мкм, при впадении в межворсинчатое пространство мышечные элементы утрачиваются, а просвет возрастает до 200 мкм и более. Количество спиральных артерий в межворсинчатом пространстве невелико и составляет в среднем 150—200, однако динамичность их развития может 10-кратно покрыть потребности кровоснабжения плода и плаценты, к концу беременности их диаметр возрастает до 1000 мкм и более. Возникающие в спиральных артериях эластолиз, дегенерация мышечного слоя и фибриноидный некроз способствуют снижению периферической сосудистой резистентности и давления крови. Системное артериальное давление в норме максимально понижается в срок 20 недель беременности, т.е. к окончанию процесса инвазии трофобласта. Отток крови из межворсинчатого пространства происходит через 72—170 вен, расположенных на поверхности конечных ворсин и в краевой синус [50, 65]. Величина давления в сосудах маточно-плацентарного бассейна составляет: в радиальных артериях — 80/30 мм рт.ст., в децидуальной части спиральных артерий — 12-16 мм рт.ст, в межворсинчатом пространстве — около 10 мм рт.ст. В последующие сроки беременности резистентность сохраняется на низком уровне, что обеспечивает высокий диастолический кровоток. Доля крови, притекающей к матке во время беременности, существенно возрастает – до 20 раз. Объем крови,

протекающей через матку, составляет около 750-800 мл/мин. В миометрии при беременности распределяется 15% поступающей к матке крови, 85% - в маточно-плацентарном кровообращении. При объеме межворсинчатого пространства 170-300 мл скорость кровотока через него составляет 140 мл/мин на 100 мл объема. Величина маточно-плацентарного кровотока определяется соотношением разности маточного артериального и венозного давления (т.е. перфузионного) к периферической сосудистой резистентности матки [50, 65].

Постоянство кровотока в межворсинчатом пространстве поддерживается рядом регуляторных механизмов: адаптивным ростом маточно-плацентарных сосудов, системой ауторегуляции органного кровотока, сопряженной плацентарной гемодинамикой на материнской и плодовой сторонах, наличием циркуляторной буферной системы плода, включающей сосудистую сеть плаценты и пуповины, боталловым протоком, а также легочной сосудистой сетью плода [50]. На материнской стороне кровоток регулируется движением крови и маточными сокращениями, на стороне плода — активной ритмичной пульсацией капилляров хориона под влиянием сердечных сокращений плода, влиянием гладкой мускулатуры ворсин и периодическим освобождением межворсинчатых пространств [86, 94, 99, 106].

Плодово-плацентарная система также обладает рядом мощных компенсаторных механизмов, которые поддерживают газообмен плода в условиях гипоксии (преобладание анаэробных процессов метаболизма в организме плода и в плаценте, большие минутный объем сердца и скорость кровотока плода, наличие фетального гемоглобина и полицитемии, повышенное сродство к кислороду тканей плода) [24, 85, 86, 99, 106].

В процессе роста и развития плода системное артериальное давление и ОЦК постоянно увеличиваются, резистентность сосудов снижается. При этом давление в пупочной вене сохраняется на низких цифрах - 10-12 мм рт. ст.; давление же в артерии возрастает с 40/20 мм рт. ст. в 20 недель беременности до 70/45 мм рт. ст. к её концу. Между интенсивностью маточного

и пуповинного кровотока существует прямо пропорциональная зависимость.

В целом, в норме при физиологической беременности в организме матери отмечаются эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики, а также увеличение минутного объема, снижение общего периферического сопротивления и резистентности внутривисочечных артерий.

Иную картину представляет состояние гемодинамики матери и плода при возникновении гипертензии беременности. Данные состояния достаточно хорошо освещены в литературе, тем не менее, даже при использовании современных диагностических методов исследования частота развития осложнений не снижается.

При гестозах отмечается снижение темпов инвазии цитотрофобласта и неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий в сочетании с субинтимальной гиперплазией, медиосклерозом, атерозом и облитерационной ангиопатией, что впоследствии обуславливает нарушения маточно-плацентарного кровообращения [99].

В клинической практике акушерства, анестезиологии и реаниматологии многими исследователями доказывается, что в основе функциональных расстройств пре- и эклампсии лежит генерализованный артериолоспазм, вызванный различными патогенетическими рисками и приводящий к сложным нарушениям гемодинамики на фоне снижения ОЦК, развития интерстициальных отеков, нарушения гемостаза, реологии и других органных расстройств.

Одновременно имеются сообщения об артериолодилатации, как компенсаторной реакции, возникающей при беременности и прогрессирующей с увеличением её срока. На основании этого исследователями выявлена стадийность изменений гемодинамики при тяжёлых формах пре- и эклампсии, а также современное понимание механизма ауторегуляции системы кровообращения при беременности между нормой и патологией. Также исследования показали гемодинамическую неоднородность, в том числе при нормально

протекающей беременности и при различной патологии, по современным гемодинамическим профилям беременных, которые определены 3 типами: гиперкинетический – сердечный индекс (СИ) свыше 4,2 л/(мин×м²) и ОПСС менее 2500 дин×см⁻⁵; эукинетический - СИ 2,5-4,2 л/(мин×м²) и ОПСС в пределах 1500-2000 дин×см⁻⁵; гипокинетический – СИ до 2,0 л/(мин×м²) и менее, ОПСС до 5000 дин×см⁻⁵ [47].

Исследованиями доказано, что прогностически наиболее неблагоприятным является гипокинетический тип кровообращения при беременности, повышение ОПСС и индекса массы миокарда, а нарушение внутривисочечной гемодинамики в сочетании с микроальбуминурией служат достоверным маркером возникновения гестоза [16].

Обращается внимание на дисфункцию автономной нервной системы у здоровых небеременных женщин (в виде избыточной парасимпатикотонии и симпатикотонии) и системы кровообращения (гиперкинетический и гипокинетический типы гемодинамики), что является потенциальным индуктором нарушения формирования процессов адаптации при беременности [141]. При гипо- и эукинетическом кровообращении отмечается высокая потребность миокарда в кислороде, отсутствует компенсаторное снижение ОПСС. При этом гипокинетический тип гемодинамики у 20% беременных вызывает развитие нарушений водного баланса, для него характерны низкий сердечный выброс и высокое ОПСС при самом высоком уровне потребности сердечной мышцы в кислороде [141].

При артериальной гипертензии различной этиологии у беременных отмечается преобладание эу- и гиперкинетического типов кровообращения; возникновение гипокинетической гемодинамики отмечается при снижении компенсаторных возможностей системы кровообращения с наиболее тяжелой клиникой заболевания при развитии гестоза, его доля увеличивается пропорционально степени тяжести гестоза [65], а нарастание давления внутри почечных артерий служит прогностическим критерием степени тяжести преэклампсии. Автор также подчеркивает, что показатели центральной и пе-

риферической гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией являются маркерами нарушений в фетоплацентарной системе и позволяют прогнозировать с учетом типа гемодинамики угрозу состоянию плода [65].

Осложнение беременности гестозом приводит к снижению сердечного выброса, функционального резерва кровообращения, маточного кровотока, повышению сопротивления легочных сосудов с приростом систолического АД и гипофункции миокарда, что в целом нарушает адаптацию организма к беременности и к условиям внешней среды [86, 107, 113, 118].

В настоящее время широко применяемая в ультразвуковой диагностике аппаратура, работа которой основана на эффекте Доплера, позволяет детально изучать состояние маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотока. Наиболее часто при доплерографии оценивают соотношение между максимальной систолической скоростью кровотока, отражающей сократительную функцию сердца и эластичность стенок сосуда, и конечной диастолической скоростью кровотока, которая зависит от степени сопротивления периферического сосудистого русла. Кроме качественного анализа кровотока, возможно определение количественных показателей, таких как абсолютная скорость движения крови в сосуде или объемная скорость кровотока.

По состоянию гемодинамики в артериях пуповины дают оценку фетоплацентарного кровотока и микроциркуляции в плодовой части плаценты. При ФПН вследствие уменьшения васкуляризации терминальных ворсин повышается периферическое сосудистое сопротивление и снижается диастолический кровоток в артерии пуповины. При сопутствующей задержке внутриутробного развития плода линейная и объемная скорости кровотока в аорте плода снижаются. Этот процесс является вторичным по отношению к артерии пуповины и маточной артерии.

Повышение резистентности сосудов плода, вызванное их спазмом, представляет собой один из компенсаторных механизмов — централизацию

кровообращения с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов при нарастающей гипоксии и расстройстве метаболизма.

Для диагностики нарушения МПК проводят исследования в маточных артериях с двух сторон. При снижении кровотока в этих сосудах в конце II триместра беременности предполагаемая частота возникновения ЗВУР плода в III триместре беременности составляет от 11,5% до 22%.

Характерными признаками нарушения кровообращения в маточных артериях являются снижение диастолического кровотока (повышение ИСС) и повышение сосудистого сопротивления. При гестозах расстройства кровотока в спиральных артериях возникают раньше, чем в маточных артериях.

Следует отметить, что бассейн маточных артерий является составной частью системы кровообращения целостного организма, а причины нарушения кровотока в маточных артериях тесно взаимосвязаны с дезадаптацией организма женщины к развивающейся беременности, что приводит к расстройству системного кровообращения.

При гестозе наибольшие нарушения возникают в маточных артериях, что проявляется повышением индекса сосудистого сопротивления (ИСС) (за счет замедления диастолического кровотока), что впоследствии вовлекает в патологический процесс ФПК, проявляющийся снижением диастолической скорости кровотока и повышением периферического сосудистого сопротивления в артериях пуповины (увеличение ИСС).

Изначально отмечаются изменения МПК. Значимых нарушений гемодинамики плода и плодово-плацентарного кровообращения вначале не происходит, так как они обладают определенным адаптационным потенциалом, обеспечивающим необходимые условия для роста и развития. При своевременной коррекции перинатальных осложнений можно избежать. При прогрессировании ФПН происходит дальнейшее ухудшение кровотока в артерии пуповины, нарушается гемодинамика плода со снижением объемной скорости кровотока в вене пуповины и в аорте плода. При истощении компенсаторных возможностей фетоплацентарного комплекса (декомпенсированная

ФПН) периферическое сопротивление со стороны сосудистой сети плаценты и плода становится непреодолимым, нарушения кровотока в артерии пуповины и в аорте плода характеризуются критическими показателями. Компенсаторные возможности гемодинамики плода резко истощаются, возникает сердечная недостаточность с дальнейшим летальным исходом. По классификации Медведева М.В. (1996), выделяют три степени тяжести нарушения МПК и ФПК:

I степень: А — нарушение МПК при сохраненном ФПК, Б — нарушение ФПК при сохраненном МПК.

II степень: одновременное нарушение МПК и ФПК, не достигающее критических изменений.

III степень: критические нарушения ФПК при сохраненном или нарушенном МПК.

Комплексная доплерографическая оценка состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод позволяет своевременно определять этапы развития и степень выраженности ФПН, что имеет важное клиническое значение.

1.4. Современные аспекты интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии

Основные принципы лечения преэклампсии и эклампсии достаточно подробно освещены в научной литературе. Они разнообразны и охватывают огромный спектр средств и препаратов, влияющих как на причины возникновения гипертензивных осложнений, так и на развитие патологических симптомов. Перечислить их все представляется просто невозможным. Наиболее исчерпывающую информацию о тактике действия врача дают нам Российские и Национальные (принятые в Республике Таджикистан) рекомендации [6, 7, 9, 23, 58, 60, 92, 93]. Согласно им, наиболее эффективным способом лечения возникшей умеренной и тяжелой преэклампсии либо эклампсии является своевременное родоразрешение с учетом состояния мате-

ри и плода, срока беременности. Обязательно стационарное обследование и лечение, за исключением легкой преэклампсии, когда допустимо тщательное амбулаторное наблюдение за пациентом. Так как нервная система беременной находится в гиперреактивном состоянии, для профилактики возникновения судорог при пре- и эклампсии показан строгий постельный режим с исключением внешних раздражителей: строжайший покой, устранение зрительных, слуховых, тактильных и болевых ощущений. Допускается медикаментозная седация. С этой целью внутримышечно вводят 25% раствор сульфата магния по 20 мл (не более 25 мл) каждые 6 ч в течение суток, препараты фенотиазинового ряда, в частности аминазин, который оказывает седативное, противосудорожное и гипотензивное действия (внутривенно по 1—2 мл 2,5% раствора вместе с 50 мл 40% раствора глюкозы), иногда дроперидол в сочетании с диазепамом (седуксен), а также другие нейролептические и транквилизирующие препараты [2, 6, 7, 8, 15, 20, 136].

На ранних сроках беременности (22-24 недели) показано её прекращение, при более поздних сроках - 25-33 недели - возможна пролонгация при условии отсутствия неконтролируемой АГ на фоне профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [23]. Показаниями к экстренному родоразрешению являются кровотечение из родовых путей и острая гипоксия плода (в срок свыше 22 недель беременности). При беременности свыше 37 недель пролонгация в условиях ПЭ и ЭК нецелесообразна, т.к. её риск максимален [23, 39, 56, 62, 72, 119].

При наличии прямых или косвенных признаков эклампсии (стойкая головная и/или эпигастральная боль, диспептические явления, фотопсии, признаки нарастающей почечно-печёночной дисфункции, стойкая артериальная гипертензия, прогрессирующая тромбоцитопения, явления страдания плода) показано срочное родоразрешение.

Для предупреждения прогрессирования плацентарной недостаточности необходима детально продуманная антигипертензивная и антисудорожная терапия [10, 55].

Основным препаратом противосудорожной терапии при ПЭ и ЭП до настоящего времени является сульфат магния, который имеет определённые преимущества в сравнении с диазепамом и фенитоином, а также то, что она превосходит эффект плацебо в профилактике судорог при тяжелом гестозе [103, 148, 154, 156, 165, 185]. Авторы приводят следующую рекомендуемую схему магниальной терапии при эклампсии [103]:

— нагрузочная доза 4-6 г сульфата магния в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно в течение 15-30 мин, сопровождается поддерживающей инфузией 1-3 г/ч;

— при сохраняющихся судорогах/судорожной активности последовательно до купирования судорог повторно вводится 2 г сульфата магния за 3-5 мин.; диазепам 10 мг; тиопентал натрия 100-300 мг; миорелаксанты и ИВЛ;

— при введении сульфата магния необходимо контролировать частоту дыхания (>12 в минуту), глубокие сухожильные рефлексы, диурез (>100 мл за 4 ч), терапевтический уровень магния в крови (2-4 ммоль/л);

— при снижении диуреза меньше 100 мл за 4 ч необходимо профилактическое снижение поддерживающей инфузии до 0,5 г/ч;

— при потере глубоких сухожильных рефлексов (уровень магния выше 5 ммоль/л) введение сульфата магния прекращается;

— при депрессии дыхания (уровень магния > 6 ммоль/л) введение сульфата магния прекращается, производится ингаляция кислорода, наблюдение;

— при остановке дыхания (уровень магния 6,3-7 ммоль/л) введение сульфата магния прекращается, производится интубация трахеи и ИВЛ, внутривенно вводится 10 мл глюконата кальция;

— при остановке сердца (уровень магния > 12 ммоль/л) введение сульфата магния прекращается, производятся интубация трахеи и ИВЛ, сердечно-легочная реанимация, внутривенно 10 мл глюконата кальция, немедленное родоразрешение при гипоксии/гибели плода [103].

Согласно клиническим рекомендациям, антигипертензивную терапию следует начинать при АД свыше 140/90 мм рт.ст. и придерживаться достижения целевых уровней, которые безопасны для матери и плода: 130-150/80-95 мм рт.ст. [23, 58]. Рекомендуемыми средствами являются метилдопа, нифедипин и β -адреноблокаторы, возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина [2, 20, 28, 29, 35, 49, 61, 132, 133, 146, 152, 161, 180].

При беременности противопоказаны ингибиторы АПФ, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон [23, 35, 36, 61, 123, 130]. Также следует воздержаться от атенолола и празозина.

Важное место в лечении данной категории пациенток занимает инфузионная терапия, которая состоит из разных комбинаций кристаллоидов, а также оксигенация крови. Дегидратационная терапия способствует усилению диуреза, предупреждает гипертензию и отек мозга. При отсутствии гипертензии и сохранённой выделительной функции почек используют маннитол (100-150 мл 10-15% раствора внутривенно медленно) или фуросемид (лазикс) 20-40 мг один раз в день (при необходимости дают повторно). Производят коррекцию гипопроотеинемии и гиповолемии назначением белковых препаратов (альбумин, протеин, растворы сухой плазмы) [1, 2, 20, 23, 47, 61, 135, 136, 184]. Необходимо также улучшить микроциркуляцию - глюкозо-новокаиновая смесь (100—200 мл 10—20% раствора глюкозы, 100 мл 0,5% раствора новокаина, 10—15 ЕД инсулина), реополиглюкин, а также реологию крови.

Учёными-клиницистами при лечении эндотелиальной дисфункции доказана более высокая эффективность применения длительных курсов комплексного лечения умеренной ПЭ более высокими дозировками препаратов (25%-ный раствор сернокислой магнезии по 30,0–40,0 мл ежедневно; 6%-ный раствор рефортана по 250,0 мл № 5–7 через день; актовегин по 5,0 мл в сут № 5–10 через день) в различных сочетаниях [51, 110]. Они также применяли

дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза в день в течение 2 дней с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода [110]. При этом на фоне лечения отмечено возрастание концентраций VEGF на 31%, снижение TNF- α на 14%, VCAM – на 16%, NSE – на 23%. Концентрации ICAM уменьшались незначительно – на 3,5% [110]. Сочетанная инфузионная терапия при тяжелой ПЭ, по их мнению, неэффективна и требует досрочного родоразрешения в любом сроке беременности, т.к. при этом состоянии отмечается крайне тяжелая степень выраженности эндотелиальной дисфункции [51, 110].

Пытаясь улучшить результаты лечения родильниц с гестозами, в последние годы появилось множество предложений по клиническому применению разных групп препаратов, способствующих профилактике и лечению возникающих при этих состояниях осложнений.

Например, активно обсуждается рекомендованное применение активного донатора оксида азота в виде препаратов, содержащих L-аргинин [64, 117, 121, 208], для снижения оксидативного стресса.

Как видно из вышеприведенных данных, лечению гипертензивных состояний при беременности посвящено огромное количество работ. Тем не менее, как мы уже отмечали, не снижается ни число осложнений, ни материнская и перинатальная инвалидность и смертность. Это побуждает врачей разных профилей и специальностей вновь и вновь проводить исследования в этой области, опираясь на современные достижения медицины и новые технологии. Наша работа также посвящена данному вопросу.

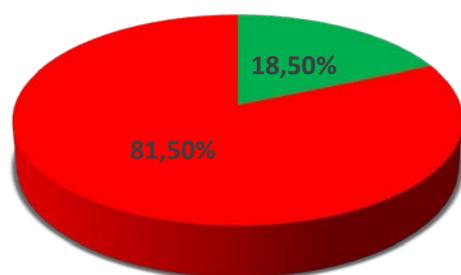
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В диссертационном исследовании проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследований 118 женщин. Из них 20 (18,5%) практически здоровых женщин (ПЗЖ) детородного возраста составили 1 контрольную группу. 98 женщин в третьем триместре беременности были подразделены на: 2 группу – 10 (10,2%) женщин с физиологическим течением беременности (ФТБ); 3 группу - 35 (35,7%) беременных с умеренной преэклампсией (УПЭ); 4 группу – 31 (31,6%) с тяжёлой преэклампсией (ТПЭ); 5 группу – 22 (22,5%) с эклампсией (ЭП) (рис. 1, 2). Обследование и лечение проведено на кафедрах акушерства и гинекологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии, базирующихся в ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗиСЗН РТ, Научном центре реанимации и детоксикации и родильном доме № 3 г. Душанбе.

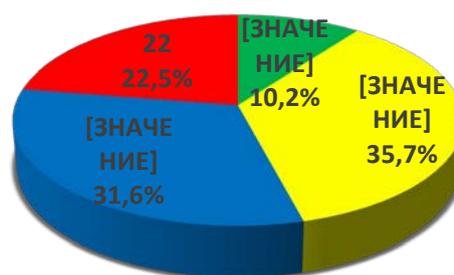
При поступлении беременных в клинику для определения степени и тяжести пре- и эклампсии использовали рекомендации ВОЗ и классификацию МКБ 10-го пересмотра (1998), где они занимают место в классификации гипертонической болезни беременных женщин, а также рекомендации Ассоциации акушеров-гинекологов Таджикистана и Российской Федерации, также основанные на этих основополагающих документах.

Диагностические критерии **умеренной преэклампсии**: повышение АД: диастолического от 90 до 110 мм рт.ст. и систолического до 160 мм рт.ст. после 20 недель беременности; уровень протеинурии до 3 г/л (за 24 часа) или в двух подряд собранных образцах мочи (интервал не менее 4 часа).



■ Контрольная ■ Обследованные пациенты

Рис. 1. Общее количество обследованных беременных (n=98) и практически здоровых женщин (n=20)



■ 2 группа ■ 3 группа ■ 4 группа ■ 5 группа

Рис. 2. 2 группа – женщины с физиологическим течением беременности; 3 группа – умеренная преэклампсия; 4 группа – тяжёлая преэклампсия; 5 группа – эклампсия

Диагностические критерии **тяжелой преэклампсии**: повышение АД: диастолического от 110 и более мм рт.ст. и систолического от 160 и более мм рт.ст. после 20 недель беременности; уровень протеинурии до 3 г/л (за 24 часа) или в двух подряд собранных образцах мочи (интервал не менее 4 часа); с присоединением одного из симптомов (гиперрефлексия, головная боль, тошнота или рвота, нарушение зрения, олигоурия – 400 мл за сутки или 100 мл за 4 часа, гемолиз эритроцитов или тромбоцитопения менее 150000/л, увеличение АЛАТ более 50 Ед/л и желтушность слизистых и кожных покровов, боль в верхней части живота, отек легких).

Диагностические критерии **эклампсии**: судороги или кома на фоне критериев преэклампсии (любой судорожный синдром расценивается как эклампсия, пока не выставлен диагноз).

Группы сравнения - 10 (10,2%) женщин с ФТБ и 20 (18,5%) ПЗЖ - были примерно одинаковы по возрасту, паритету родов и другим требованиям исследования, при этом были исключены все фоновые и сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Перед проведением исследования нами было получено письменное информированное согласие пациента для проведения диагностических манипу-

ляций, забора крови в разных бассейнах сосудистого русла, мочи, а также лечебных процедур.

Для определения тяжести и прогноза использовалась балльная оценка АРАСНЕ III, а при развитии полиорганной недостаточности - MODS (шкала полиорганной дисфункции).

Средний возраст контрольной группы ПЗЖ, беременных с ФТБ и УПЭ и ЭП составил $23,8 \pm 4,2$ года. Однако, при детальном анализе среднего возраста беременных с пре- и эклампсией он составил $27,9 \pm 2,4$ года, при ретроспективном анализе выявлено, что он на 12%-18% выше при тяжелой пре- и эклампсии, чем при умеренной.

Таблица 1

Количество больных в зависимости от возраста и течения беременности

Течение беременности	Возраст и количество больных					
	до 19 лет	20 – 24 лет	25 – 29 лет	30 – 34 лет	35 -39 лет	40 и Более
УПЭ n=(35)	6 (17,1%)	10 (28,6%)	10 (28,6%)	5 (14,3 %)	3 (8,6 %)	1 (2,8%)
ТПЭ n=(31)	3 (9,7%)	6 (19,4%)	8 (25,8%)	8 (25,8%)	5 (16,1%)	1 (3,2%)
ЭП n=(22)	2 (9,1%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)
Всего n=(88)	11 (12,5%)	19 (21,6%)	23 (26,2%)	19 (21,6%)	12 (13,6%)	4 (4,5%)

Примечание: процент по группам и к общему количеству больных

Анализ представленных в таблице 1 данных показывает, что УПЭ и ТПЭ могут развиваться в любой период репродуктивного времени, но наиболее часто в возрасте 20-34 лет, составляя 49/55,7% от общего количества больных, имея тенденцию к увеличению количества с возрастом. На самый активный репродуктивный период 20–35 лет приходится 55/62,5%. ЭП наиболее часто развивается в возрасте от 25 до 40 лет: 25–29 лет - 22,7%, 30–34 года - 27,3%, 35-39 лет - 18,2%, 40 и более лет - 9,1%.

Распределение женщин в зависимости от социального статуса и места жительства выглядело следующим образом: домохозяйек (не работают или выполняют надомную работу) было 62,6%, служащих – 10,8%, учащихся и

студентов – 11,5%, работающих на производстве и земельных хозяйствах – 15,1%. При этом 46,6% поступивших женщин были жительницами села, 53,4% - города. Такое распределение больных, по нашему мнению, определено миграцией сельского населения непосредственно в город, при этом основное количество больных составляют домохозяйки - 62,6%, что обусловлено менталитетом, экономической ситуацией, трудовой миграцией и другими социальными причинами в Республике Таджикистан.

Анализ количества предыдущих беременностей и родов, а также паритета беременных с пре- и эклампсией показал, что 1 роды отмечены у 30 (34,1%), 2-3 роды – у 35 (39,8%), 4 и более роды - у 23 (26,1%). При этом выявлено существование средней обратной связи между паритетом родов и наличием тяжелой пре- и эклампсии, что также является одним из факторов риска развития этой патологии.

Также отягчающим фактором пре- и эклампсии является экстра- и интрагенитальная патология. Нами выявлено, что у обследованных беременных с пре- и эклампсией отмечается низкий индекс здоровья, обусловленный наличием фоновой экстрагенитальной патологии у 86,0% обследованных, при этом более 35% женщин имеют сочетание двух, трех и более соматических заболеваний в анамнезе (рис. 3). Разной степени анемия была выявлена в 73,5% случаев, клинические и лабораторные проявления хронических болезней почек - в 70,6%, заболевания сердечно-сосудистой системы – в 8,7%, болезни органов дыхания – в 33,7% и различная эндокринная патология - в 9,3% случаев (рис. 3).

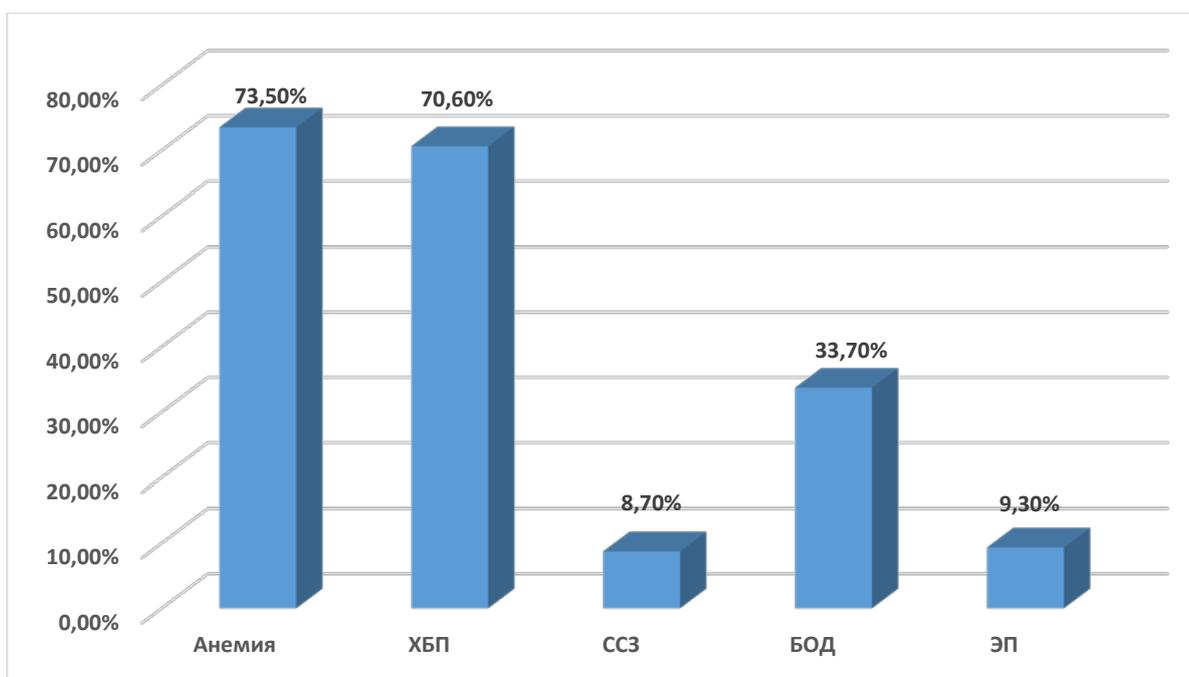


Рис. 3. Фоновая патология у беременных с пре- и эклампсией

При изучении непосредственных клинических и лабораторных симптомов гестоза была выявлена неоднородность степени их выраженности. Отмечались различные клинические варианты с преобладанием одного или двух ведущих симптомом, при этом триада Цангемейстера встречалась у 35,8% беременных при легком течении гестоза, у 45,6% - при средней степени тяжести, у 62,5% - при тяжелом течении гестоза. Практически у всех беременных при УПЭ, ТПЭ и ЭП выявлялась артериальная гипертензия, на основании чего выставлялся предварительный диагноз, однако, при этом иногда встречались незначительные отеки и различной выраженности протеинурия или наоборот. Также была выявлена патологическая прибавка массы тела при беременности, которая имела тенденцию к увеличению в зависимости от тяжести проявления: у беременных с гестозом средней степени выявлялась более чем у 55%, а при тяжелом течении - более чем у 80,1% пациентов. Патологическая прибавка массы тела от 17 до 20 кг наблюдалась более чем у четверти беременных со средним течением, а более 20 кг - у каждой пятой беременной с тяжелой степенью гестоза.

Осложнения беременности при УПЭ, ТПЭ и ЭП

Характер осложнений	УПЭ n =35	ТПЭ n =31	ЭП n =22
Рвота беременных	13 (37,1%)	16 (51,6%)	15 (68,2%)
Угроза прерывания беременности	3 (8,6%)	18 (58,1%)	16 (72,7%)
Маловодие	2 (5,7%)	3 (9,6%)	3 (13,6%)
Многоводие	3 (8,5%)	4 (12,9%)	5 (22,7%)
ФПН	8 (22,8%)	21 (67,7%)	17 (77,2%)
ЗРП	6 (17,1%)	11 (35,4%)	9 (40,9%)

Примечание: проценты к общему числу по группам

Анализ осложнений беременности при УПЭ, ТПЭ и ЭП (табл. 2) показал, что в зависимости от тяжести клинического и лабораторного течения отмечаются характерные осложнения, наиболее выраженные при ТПЭ и ЭП, проявляющиеся в виде рвоты беременных - 51,6% и 68,2%, угрозы прерывания беременности - 58,1% и 72,7%, фетоплацентарной недостаточности - 67,7% и 77,2%, задержки развития плода - 35,4% и 40,9% соответственно, также часто выявлялось маловодие либо многоводие, более выраженные при ЭП.

Таким образом, состояние беременных при поступлении на основании клинических признаков можно охарактеризовать как тяжелое или критическое с полиорганными осложнениями, поэтому им требуются специальные методы диагностики и комплексная интенсивная терапия.

2.2. Методы исследования

Исходя из целей и задач диссертации, проведены комплексные клинико-биохимические и лабораторно-инструментальные исследования, включая определение показателей гемостаза в разных бассейнах сосудистого русла, параметров гемодинамики «мать-плацента-плод», выявление фетоплацентарной недостаточности и нарушений кислородтранспортной функции крови у 3 групп беременных с умеренной, тяжелой пре- и эклампсией. Сравнение проводилось с параметрами физиологической беременности и практически здоровых женщин.

При поступлении больных анализировались: жалобы, анамнез жизни, заболевания, а также акушерский и этиопатогенетический фон и сопутствующие болезни, проведенные исследования и лечебные мероприятия на этапах беременности и др.

Исследование системы гемостаза проводили в бассейнах венозной кубитальной крови (ВКК), смешанной венозной крови (СВК), притекающей к легким, и оттекающей от лёгких артериальной крови (АК). Изучение влияния легких на гемостаз проводилось по анализу состояния ГФЛ, который основывался на В-А разнице между показателями АК и СВК. Пробы СВК забирались из правого желудочка сердца, АК - из лучевой или локтевой артерии одновременно из установленных ранее рентгеноконтрастных катетеров в правом желудочке сердца, магистральной артерии и кубитальной вене.

Заборы проб крови осуществлялись при поступлении в клинику, в процессе лечения и при выписке. Показатели гемокоагуляции в ВКК, СВК и АК оценивались с помощью коагулограммы, включающей тесты трёх фаз свёртывания: образование активной протромбиназы, тромбина и фибрина - определяли исследованием времени свертывания крови по Ли-Уайту, времени рекальцификации плазмы (ВРП) по Хауэлло и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); второй фазы свёртывания - образования тромбина - протромбиновый индекс (ПИ) по Квику-Кудряшову и международное нормализованное отношение (МНО); третьей фазы - определением количества фибриногена по Рутбергу и содержания кальция в плазме. Исследовали показатели антисвертывающей и фибринолитической систем: анти-тромбин III (АТ III), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) по Сигу, время свободного гепарина (ВСГ) по Сирмаи, фибринолитическую активность крови (ФАК) по Бизвеллу, продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) количественно по В.П. Иванову и Н.С. Ивановой в сыворотке, фибриноген "В" по Коммайну-Лайонсу. Определяли концентрацию гемоглобина и гематокрит, тромбоциты по общепринятым методикам.

Кислотно-основное состояние анализировали микрометодом Аструпа на аппарате рН/BloodGas/Electrolytes 1650 фирмы Dreger.

Гемодинамику «мать-плацента-плод», сердечную, центральную гемодинамику изучали эхокардиографическим методом (Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Feigenbaum Н., 1996); маточно-плацентарный кровоток (МПК), плодово-плацентарный кровоток (ППК), фетометрию - по общепринятым методикам в одномерном и двухмерном режимах на аппарате «Аллока-650-SSD» с доплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр Гц, конвексивный датчик 3,5 МГц). Основные измерения проводили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации Эхо-КГ по стандартным методикам, метод неинвазивный, обеспечивает полную безопасность для пациента, простой и доступный, имеет возможность динамического контроля исследования, нетрудоемкий при дополнительной информативности, что особенно важно для беременных в критических состояниях.

Показатели ЦГ оценивали:

число сердечных сокращений (ЧСС) - по R-R интервалу;

ударный объем:

УО= КДО-КСО - по доплерографическим показателям

При отсутствии возможности определения УО доплерографически мы использовали адаптированную формулу Старра, рекомендованную Зильбером А.П. для больных с тяжёлыми формами преэклампсии:

$$\mathbf{УО = 113,3 - 0,58 ПД - 0,29 ДД - 9,4 Р/В}$$

ПД - пульсовое давление, ДД - диастолическое давление, Р/В - соотношение роста (см) и массы тела (кг). Коэффициент корреляции между фактическими (эхокардиография) и ожидаемыми (формула) величинами равен 0,63.

минутный объем сердца (МОС, мл/мин) или сердечный выброс:

$$\mathbf{СВ=ЧСС \times УО}$$

сердечный индекс, л/(мин×м²):

$$\mathbf{СИ = СВ (л/мин) / поверхность тела (м^2)}$$

общее периферическое сосудистое сопротивление ($\text{дин} \times \text{см}^{-5}$):

$$\text{ОПСС} = \text{САД} \times 80 / \text{СВ}$$

работа левого желудочка ($\text{кг} \times \text{м} / \text{мин}$):

$$\text{РЛЖ} = \text{СВ} (\text{мл} / \text{мин}) \times 1,055 \times \text{АДср} (\text{мм рт.ст.}) \times 13,6 / 1000$$

где: 1,055 – удельная вязкость крови, 0,0135 – коэффициент пересчета мм рт.ст. в кгм.

$$\text{ИУРПЖ} ((\text{гм} \times \text{м}) / \text{м}^2) = \text{СИ} (\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2) \times 1,055 \times \text{ДЛА ср} (\text{мм рт. ст.}) \times 0,0136$$

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка оценивалась по Симпсону, диастолическая дисфункция - по трансмитральному кровотоку, определяли размеры левого желудочка в систолу и диастолу, диаметр левого предсердия, размеры правого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки, проводилась доплерография внутрисердечных потоков.

Для расчета объема полости ЛЖ в диастолу и систолу (КДО и КСО) применялась формула, предложенная Tetchily:

$$\text{КО} = (7 / (2,4 + \text{Д})) \times \text{Д}^3$$

где: КО - КСО или КДО в см^3 , а Д - соответственно, конечный систолический и диастолический размеры в см.

Кровоток в ЛА оценивали по методике, описанной А. Dabestani.

Среднее давление в ЛА (СрДЛА) рассчитывали по формуле А. Kitabatake и соавт.:

$$\lg (\text{СрДЛА}) = - 2,8 \times \text{АТ} / \text{ЕТ} + 2,4$$

СДЛА рассчитывали как сумму систолического транстрикуспидального градиента давления и давления в правом предсердии, которое определяли по диаметру нижней полой вены и её реакции на вдох. Так, если оно было равно 15 мм рт.ст. или меньше, к градиенту давления прибавляли 10 мм рт.ст.; при большей его величине расчет производили по формуле:

$$\text{СДЛА} = 20 + 1,1 \text{ AP}$$

где: AP- систолический градиент давления в мм рт.ст.

Нормальное СДЛА не превышало 30 мм рт.ст., умеренное повышение - до 50 мм рт.ст., значительное - выше 50 мм рт.ст.

Кислородтранспортную функцию крови (КТФК) определяли по концентрации Hb и его насыщения кислородом в АК и СВК, объемный транспорт кислорода организма - параметрическим расчетным путем по формулам:

$$\text{StaO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{St aO}_2 / 100 + \text{PaO}_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031;$$

$$\text{StvO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{StvO}_2 / 100 + \text{PvO}_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031;$$

где: StaO_2 – насыщение гемоглобина кислородом (%); 0,0031 – коэффициент Бунзена, отражающий растворимость кислорода в плазме при стандартных условиях; 1,39 – константа Хюфнера – максимальное количество кислорода, способное соединиться с наличием гемоглобина.

Содержание кислорода в артериальной крови:

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb (г\%)} \times 1,39 \times \text{SaO}_2 / 100 + 0,0031 \times \text{PaO}_2$$

Содержание кислорода в смешанной венозной крови:

$$\text{CvO}_2 = \text{Hb (г\%)} \times 1,39 \times \text{SvO}_2 / 100 + 0,0031 \times \text{PvO}_2$$

Артерио-венозная разница по кислороду:

$$\text{C} = \text{aO}_2 - \text{vO}_2$$

Реальный транспорт кислорода:

$$\text{PTO}_2 = \text{СИ} \times (\text{Ca} - \text{vO}_2)$$

Индекс кислородного потока:

$$\text{ИКП} = \text{СИ} \times \text{StaO}_2$$

Потребление кислорода:

$$\text{ПО}_2 = (\text{Sta} - \text{vO}_2) \times \text{МОС}$$

Индекс потребления кислорода:

$$\text{ИПО}_2 = \text{ПО}_2 : \text{S}$$

Индекс тканевой экстракции кислорода:

$$\text{ИТЭ}0_2 = \text{Ca} - vO_2 / \text{Ca}O_2$$

Периферическое шунтирование кислорода:

$$\text{ПШК} = \text{ОПСС} : \text{ПО}_2$$

Интенсивность сосудисто-тканевого транспорта кислорода:

$$\text{ИСТТ}0_2 = (\text{St}aO_2 - \text{St}vO_2) / \text{Ht};$$

Маточно-плацентарный кровоток определяли на обеих маточных артериях; **плодово-плацентарный** - на артерии пуповины (АрП), аорте плода (АоП) в нисходящем отделе и средней мозговой артерии плода (СМА) доплерометрией.

При доплерсонографии в импульсном режиме определяли спектр скоростей кровотока: $V_{\text{макс}}$ - максимальная систолическая скорость кровотока; $V_{\text{мин}}$ - минимальная диастолическая скорость кровотока; рассчитывали индекс резистентности Пурсело:

$$\text{ИР} = (V_{\text{макс.}} - V_{\text{к.д.}}) / V_{\text{макс.}}$$

пульсационный индекс Геслинга:

$$\text{ПИ} = (V_{\text{макс.}} - V_{\text{к.д.}}) / V_{\text{ср}}$$

систо-диастолическое отношение:

$$\text{СДО} = V_{\text{макс.}} / V_{\text{мин.}}$$

Исследование кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях осуществляли «слепым» методом; при продольном сканировании в области боковой стенки малого таза регистрировали КСК для маточных артерий. Особенностью КСК в маточных артериях являлась высокая диастолическая скорость кровотока.

Исследование КСК в артериях пуповины по возможности проводили в их средней части на достаточном удалении от места вхождения как в плаценту, так и в брюшную полость плода. После фокусировки ДП-сигнала и установления контрольного объема регистрировали типичные для артерии пупо-

вины КСК, характеризующиеся кривой зубчатой формы и сопровождающиеся отрывистым звуковым сигналом.

С целью оценки нарушений гемодинамики использовали классификацию, разработанную А.Н. Стрижаковым в модификации О.Е. Озерской (1997).

I ст: 1а – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранённом плодово-плацентарном кровотоке; 1б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранённом маточно-плацентарном кровотоке; 1аб – сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока

II ст.: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающих критических изменений (сохранен конечно-диастолический кровоток) и нарушения кровообращения в средней мозговой артерии плода

III ст.: критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохранённом либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Для оценки как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровообращения рассчитывался **плацентарный коэффициент:**

$$ПК = 1/СДОап \times СДОма$$

Полученные результаты обработаны разностной, вариационной статистикой (А.И. Ойвин, 1966) с вычислением $M \pm m$ и с определением показателя статистической значимости различий (t) с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Разница считалась достоверной, если вероятность возможной ошибки (P), определенная по таблице Стьюдента, была меньше 0,05, корреляционная связь определялась методом рангов Спирмена 0,0–0,3 – слабая, 0,3–0,7 – средняя, 0,7–1,0 – сильная связь.

ГЛАВА 3. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В РАЗНЫХ БАССЕЙНАХ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ

Исходя из целей и задач нашего исследования, нами изучены показатели гемостаза в ВКК, СВК и АК у 1 группы - 20 (18,5%) ПЗЖ и 98 пациентов: 2 группа – 10 (10,2%) женщин с физиологическим течением беременности; 3 группа- 35 (35,7%) беременных с УПЭ; 4 группа– 31 (31,6%) с ТПЭ; 5 группа – 22 (22,5%) с ЭП в третьем триместре.

На первом этапе исследования мы изучили эти показатели у практически здоровых женщин детородного возраста и у беременных с физиологическим течением беременности (исследования проводились совместно с Мурадовым А.М. - д.м.н., профессор; Рустамовой М.С. – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ АГиП МЗиСЗН РТ; Амоновой Ш.Ш. – к.м.н., научный сотрудник НИИ АГиП МЗиСЗН РТ; Рахимовым Н.Г. – ординатор анестезиолог-реаниматолог; Мурадовым А.А. - интерн анестезиолог-реаниматолог), получив предварительно информированное согласие пациентов на забор крови из бассейна ВКК, правого желудочка сердца (кубитальным доступом) и артериальной крови (лучевой артерии). В пункты забора проводили рентгеноконтрастные катетеры, определяя место расположения конца катетера УЗИ или рентгеноскопией. Забор проб осуществляли одновременно.

Сравнительный анализ показателей системы гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у ПЗЖ и ФТБ выявил, что в ВКК, СВК и АК определяются различные друг от друга параметры свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической активности (табл. 3).

ВКК отекает от кисти и предплечья и, соответственно, она в основном отражает метаболизм этого регионарного венозного кровотока. Данные по фазам свертывания крови из этого регионарного бассейна представлены в таблице 3. Полученные нами в процессе исследования статистические данные гемостаза и фаз свертывания не отличаются от показателей других авто-

ров и входят в параметры нижней и верхней границ норм в условиях Таджикистана [12, 81]. Необходимо отметить, что в повседневной практике акушерства и гинекологии, реаниматологии и интенсивной терапии именно по этому регионарному кровотоку мы судим, диагностируем и проводим лечебные мероприятия при возникновении коагулопатий, обусловленных акушерской или гинекологической патологией (ДВС, кровотечения, геморрагический синдром и др.).

Однако, наши исследования показали, что в бассейне правого желудочка сердца, где смешивается венозная кровь верхней, нижней полых вен и лимфа, гемокоагуляционный потенциал значительно выше, чем в кубитальной крови, т.к. здесь представлен метаболизм практически всего организма. Данные по фазам свёртывания, антисвертывания и фибринолиза также представлены в таблице 3. Данные оттекающей от легких АК, отобранной из магистральной лучевой артерии, являются показателями, по которым можно судить о метаболической способности легких, т.к. в магистральных сосудах при высокой скорости кровотока обменных процессов не происходит. Поэтому, по нашему мнению и данным исследований других авторов, по артерио-венозной разнице можно судить о метаболических функциях легких, головного мозга, по разнице показателей гемокоагуляции СВК и АК - о гипокоагулирующей способности легких, а по артерио-яремной разнице - о метаболизме головного мозга, т.к., как указывалось выше, эндотелий легких, головного мозга, матки и самих сосудов богат факторами свертывания, антисвертывания и фибринолиза. В связи с этим логично предположить, что он оказывает непосредственное влияние на гемостаз во время контакта с кровью.

Исследование регионарного бассейна кровотока легких по СВК и АК, а также их участия в регуляции всех трёх фаз свёртывания - образования активной протромбиназы, тромбина и фибрина - проводили исследованием ВСК по Ли-Уайту, ВРП и АЧТВ. Участие лёгких в регуляции второй фазы свёртывания - образовании тромбина - определяли исследованием ПИ и

МНО, третьей фазы - определением количества фибриногена и кальция в плазме.

Результаты исследований 1 группы (табл. 3) выявили достоверное увеличение ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 86,0% ($P < 0,001$), АЧТВ - на 24,9%, удлинение ВРП на 15,5% ($P < 0,05$). В 1 группе также отмечено недостоверное снижение в АК содержания Hb и Ht на 2% и 2,9% соответственно и тестов, характеризующих содержание факторов протромбинового комплекса. Отмечено, что в АК концентрация фибриногена больше на 10,0% ($P < 0,05$), чем в СВК, что, вероятно, обусловлено синтезом белков в лёгких. Нам представляется важным определение содержания ионов Ca^{2+} плазмы в СВК и АК, т.к., являясь IV фактором свёртывания крови, находящиеся в плазме ионы Ca^{2+} принимают участие в формировании протромбиназы, образуя комплекс с факторами VIIa, способствуют переводу фактора X в фактор Ха. Также под действием ионов Ca^{2+} и факторов Ха, V, фосфолипидов протромбин расщепляется, образуя тромбин, т.е. налицо активное участие ионов кальция в I и II фазах свёртывания крови. В 1 группе при сравнении В-А разницы достоверного различия по содержанию Ca^{2+} плазмы не выявлено.

Исследование состояния антисвёртывающей системы проводили определением ТПГ, ВСГ и уровня АТ III. У данной группы отмечено достоверное увеличение ТПГ на 11,0% и АТ III на 11,7% ($P < 0,001$) в АК, что свидетельствует о повышении антикоагулянтной активности крови лёгкими у здоровых, при отсутствии разницы по времени свободного гепарина в СВК и АК.

Исследована фибринолитическая активность легких по показателям ФАК и ПДФ. В 1 группе в СВК и АК не обнаружено достоверной разницы по этому тесту. Маркеры ПДФ исследовались определением Д-димера, который снизился в АК до $180,8 \pm 21,3$ нг/мл при его концентрации $220,6 \pm 18,6$ нг/мл в СВК.

Анализ содержания тромбоцитов в СВК и АК выявил недостоверное снижение их количества в АК на 2,2%.

Таблица 3

Показатели гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у ПЗЖ и ФТБ

Показатели	Всего исследованных n=30					
	ПЗЖ 1 группа n=20			ФТБ 2 группа n=10		
	ВКК	СВК	АК	ВКК	СВК	АК
ВСК по Ли-Уайту, сек	360,0±18,0	229,0±20,0	426,0±38,0	320,0±22,0	197,0±17,0	274,0±22,0
АЧТВ, сек	37,4±1,2	32,5±1,8	40,6±1,8	30,6±1,7	29,8±2,2	34,6±1,4
ВРП, сек	88,4±3,8	84,0±4,0	97,0±4,0	74,2±6,2	82,0±5,0	99,3±5,1
ПТИ, %	85,3±0,8	89,5±1,3	89,04±0,7	88,6±1,2	92,8±1,2	92,12±0,9
МНО	0,9±0,02	0,8±0,01	1,0±0,02	0,8±0,02	0,7±0,02	1,0±0,18
Ca²⁺, ммоль/л	2,4±0,06	2,60±0,06	2,60±0,07	2,2±0,04	2,0±0,02	2,1±0,02
Фибриноген г/л	3,2±0,16	3,70±0,10	4,09±0,18	4,2±0,3	4,60±0,2	4,54±0,2
АТ III, %	87,6±3,1	84,8±4,8	94,3±5,2	82,7±3,6	73,5±3,8	81,8±4,2
ВСГ, сек	8,3±1,2	10,30±1,40	10,20±1,50	4,1±0,8	5,50±0,5	6,8±0,7
ФАК, %	16,5±1,4	19,0±1,30	19,20±1,40	13,4±1,5	16,76±1,20	18,01±1,25
Д-димер нг/мл	200,3±20,3	220,6±18,6	180,8±21,3	380,5±24,4	400,6±18,8	340,2±16,2
Нв, г/л	125,6±5,4	140,0±1,6	138,0±1,3	112,7±4,1	108,0±1,3	104,0±1,2
Нт, %	40,2±1,2	47,6±1,0	46,2±0,9	37,5±1,2	36,0±1,2	35,7±1,4
Тромбоциты×10⁹л⁻¹	220,8±16,4	279,5±11,1	273,4±11,2	200,3±12,6	186,6±12,8	195,2±13,2

Примечание: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$;

Наши исследования подтвердили данные других авторов, что по данным ВКК у женщин с ФТБ (2 группа) определяется физиологическая гиперкоагуляция, незначительная гиперфибриногенемия и гипертромбинемия, анемия легкой степени [103] (табл. 3).

На первую фазу свертывания крови требуется 90% времени коагуляции, в ней принимают участие 9 плазменных факторов, ионы Ca^{2+} и фактор III тромбоцитов, поэтому время свертывания крови укорачивается только в результате образования кровяной протромбиназы, а не вследствие укорочения I-II фаз свертывания. При исследовании в СВК и АК ВСК Ли-Уайту выявлено, что В-А разница увеличилась на 39,1% ($P < 0,05$), т.е. кровь, протекая через легкие, достоверно гипокоагулируется. При этом, если сравнить эти показатели с 1 группой, то отмечается, что В-В разница имеет тенденцию к

снижению на 14%, А-А достоверно снижена на 35,7% ($P < 0,01$), т.е. наблюдается гиперкоагуляция при ФТБ, по сравнению с ПЗЖ. В-А разница также увеличилась по показателям ВРП и АЧТВ, составив 21,1% и 16,1% ($P < 0,05$) (табл. 3), что подтверждает состоятельность гипокоагулирующей функции легких при ФТБ, однако, она снижена, по сравнению с ПЗЖ, почти на 45%.

Интересным было определить роль ионов Ca^{2+} плазмы в процессах коагуляции по их содержанию в СВК и АК. А-А разница по этому показателю оказалась недостоверной, хотя, по сравнению с 1 группой, их концентрация снизилась в СВК на 24,4% ($P < 0,001$), в АК на 22,7% ($P < 0,001$), т.е. отмечается снижение содержания ионов Ca^{2+} при ФТБ, по-нашему мнению, как пластического из общего русла крови, легкие при этом остаются интактными к этому иону как фактору свертывания крови.

Легкие также не влияют на уровень тромбоцитов, хотя В-А разница увеличилась на 3,1%, эти данные статистически недостоверны, но их можно интерпретировать, как тенденцию. Зато, по сравнению с 1 группой, содержание тромбоцитов увеличилось на 14,7% ($P < 0,05$) и на 20,9% ($P < 0,01$) в СВК и АК соответственно, что подтверждает факт о гипертромбинемии при ФТБ, при этом легкие также интактны к этому фактору свертывания крови.

Исследование участия легких в регуляции II фазы свертывания крови - образовании тромбина - определением ПИ, который характеризует содержание протромбинового комплекса, показало, что в СВК и АК его содержание составило $92,8 \pm 1,18$ и $92,12 \pm 0,9$, т.е. В-А разница недостоверна. Однако, при анализе и сопоставлении этого показателя с аналогичными у 1 группы отмечается, что ПИ достоверно увеличен в СВК на 37% ($P < 0,05$), в АК на 3,5% ($P < 0,05$) при отсутствии достоверной разницы у здоровых. По показателям МНО отмечается гиперкоагуляция в СВК ($0,7 \pm 0,02$), после прохождения крови через легкие МНО становится равным $1,0 \pm 0,18$, т.е. норма, но легкие при этом гипокоагулируют АК, по сравнению с СВК.

При оценке третьей фазы свёртывания (содержания фибриногена) и влияния легких на этот процесс достоверной В-А разницы не отмечено, но при сравнении с 1 группой отмечается увеличение в СВК на 24,3% ($P < 0,001$), в АК имеется тенденция к увеличению на 11,0%, что еще раз подтверждает тот факт, что при ФТБ отмечается гиперфибриногенемия, легкие при этом интактны, хотя в норме они синтезируют фибриноген (табл. 4).

Исследование антикоагулянтной системы крови показало, что на фоне общего снижения времени ТПГ, по сравнению с 1 группой, в СВК на 13,1% ($P < 0,001$), в АК на 13,5% ($P < 0,001$) отмечено увеличение В-А разницы на 9,8% ($P < 0,01$) при норме 11,0% ($P < 0,001$). Данные этого теста подтверждаются показателями АТ III: в СВК он составил $73,5 \pm 3,8\%$, а в АК - $81,8 \pm 4,2\%$, это указывает, что, несмотря на небольшой дефицит содержания в СВК, в АК он компенсируется за счет антикоагуляционной функции легких. ВСГ снижено в СВК и АК на 46,6% ($P < 0,01$) и 33,3% ($P < 0,05$) соответственно, по сравнению с 1 группой. При этом активизируется участие легких в процессах синтеза гепарина: в АК его содержание увеличено на 23,6% ($P < 0,01$), по сравнению с СВК, т.е. легкие пытаются компенсировать недостаток гепарина в притекающей к ним крови. На фоне повышения антикоагулянтной активности крови и синтеза свободного гепарина отмечается гиперкоагуляция СВК и АК, которую легкие пытаются компенсировать повышенной антисвертывающей активностью.

Изучение участия легких в фибринолизе показало, что по показателям ФАК В-А разница имеет тенденцию к увеличению на 7,5% при общей активизации антикоагулянтной функции, т.е. в норме нет достоверных различий по этому показателю. При исследовании паракоагуляционных проб обнаружено, что Д-димер в бассейне ВКК был равен $380,5 \pm 24,4$ нг/мл, в СВК он имел тенденцию к повышению и составлял $400,6 \pm 18,8$ нг/мл, в АК его концентрация снизилась до $340,2 \pm 16,2$ нг/мл, что указывает на регуляцию легкими фибринолиза и реологии притекающей к ним крови.

Изучение общих показателей крови - содержания Hb и Ht - показало, что достоверных различий в СВК и АК не имеется, однако, отмечается их снижение, по сравнению со здоровыми, по Ht - в СВК на 24,4% ($P < 0,001$) и в АК на 22,7% ($P < 0,001$); по Hb - на 22,8% ($P < 0,001$) и 24,6% ($P < 0,001$) в СВК и АК соответственно.

Таким образом, при сравнительном анализе состояния системы гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у ПЗЖ и при ФТБ в последнем триместре выявлено, что лёгкие являются коагулолитическим органом, активно участвующим и регулирующим все фазы свертывания, антисвертывания и фибринолиза. В норме и при беременности природой определена гипокоагулирующая функция легких, участвующая в целостности гомеостаза организма, отекающая от легких АК получает высокий потенциал антисвертывания и фибринолиза и препятствует микротромбообразованию в сосудистой системе, этот процесс потенцируется при внутриорганном кровотоке в органах, богатых кофакторами.

При беременности отмечается физиологическая гиперкоагуляция, гиперфибриногенемия и гипертромбинемия, анемия в бассейнах кубитальной и смешанной венозной крови, однако, эти нарушения наиболее выражены в правом желудочке сердца. Легкие на этом фоне функционируют в сторону коррекции этих нарушений. При ФТБ гипокоагулирующая функция легких снижена на 45%, по сравнению с нормой, при этом отмечается активизация антисвертывающей и фибринолитической систем легких.

Результаты исследований 3 группы с УПЭ - 35 (53,1%) - выявили достоверное увеличение ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 45,5% ($P < 0,001$), АЧТВ - на 22,4% ($P < 0,01$), удлинение ВРП на 26,5% ($P < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у беременных с умеренной и тяжелой эклампсией

Показатели	Всего исследованных n=66								
	3 группа УПЭ n=35 (53,1%)			4 группа ТПЭ n=31 (46,9%)					
				4.1 подгруппа n=18 (58,1%)			4.2 подгруппа n=13 (41,9%)		
	ВКК	СВК	АК	ВКК	СВК	АК	ВКК	СВК	АК
ВСК по Ли-Уайту, сек	301,6±14,2	185,8±17,5	270,4±16,0 (+45,5%)* **	300,5±15,9	182,0±19,0	229,3±17,0 (+25,9%)*	297,3±18,3	174,0±21,0	165,0±19,0 (-5,7%)
АЧТВ, сек	29,3±1,5	26,8±1,8	32,8±1,6 (+22,4%)* **	27,6±1,8	25,6±2,2	29,6±1,6 (+15,6%)*	26,2±1,7	23,5±1,8	25,5±1,4 (+8,5%)
ВРП, сек	58,2±5,4	54,0±4,6	68,3±4,5 (+26,5%)*	55,8±5,2	51,9±4,4	62,8±4,2 (+21,0%)*	53,3±5,3	48,7±4,8	55,2±5,0 (+13,3%)
ПТИ, %	106,6±2,4	113,8±2,2	78,2±2,6 (-31,3%)* **	117,5±2,8	120,5±3,2	82,63±1,2 (-31,4%)* **	116,5±3,7	125,8±2,4	110,2±3,8 (-12,4%)* **
МНО	0,8±0,02	0,7±0,02	1,0±0,12 (+42,8%)* **	0,8±0,18	0,7±0,04	0,8±0,02 (+14,3%)	0,7±0,16	0,6±0,03	0,6±0,04 (-)
Са ²⁺ , ммоль/л	2,2±0,04	2,1±0,02	2,1±0,04 (-)	2,0±0,05	2,1±0,04	1,9±0,06 (-9,5%)* **	1,9±0,02	2,0±0,05	1,8±0,06 (-10,0%)* **
Фибриноген, г/л	4,3±0,3	4,4±0,5	4,6±0,2 (+4,5%)	3,8±0,3	4,0±0,12	4,2±0,14 (+5,0%)*	3,2±0,4	3,50±0,2	3,1±0,18 (-11,4%)*
АТ III, %	68,7±4,6	62,5±3,6	80,4±4,0 (+28,6%)* **	65,5±4,1	60,6±3,8	71,6±4,5 (+18,2%)*	60,4±4,4	50,8±2,8	53,4±3,3 (+5,1%)* **
ВСГ, сек	5,1±0,8	4,8±0,5	7,8±0,7 (+65,2%)* **	4,6±0,6	4,4±0,4	5,9±0,5 (+34,1%)* **	4,1±0,6	3,9±0,4	4,2±0,3 (+7,7%)
ФАК, %	13,6±1,4	12,2±1,2	18,0±1,3 (+47,5%)* **	11,5±1,2	9,5±0,8	15,5±1,1 (+63,2%)* **	9,0±1,2	7,2±0,5	8,8±0,6 (+22,2%)*
Д-димер, нг/мл	520,8±22,0	545,4±19,6	380,5±19,2 (-30,2%)* **	560,2±25,2	579,3±18,2	480,5±22,7 (-17,1%)* **	588,6±21,2	600,8±18,7	595,2±24,5 (-0,9%)
Нб, г/л	100,6±5,2	98,0±3,3	96,5±3,4 (-1,5%)	90,5±4,5	87,6±1,2	89,9±1,4 (+2,6%)	83,7±4,2	80,5±1,9	78,8±2,2 (-2,1%)
Нт, %	35,5±1,1	32,6±1,3	32,1±1,4 (-1,5%)	30,2±1,2	35,6±1,4	36,1±1,2 (-1,4%)	27,7±1,3	26,1±1,5	26,4±1,2 (+1,1%)
Тромбоциты × 10 ⁹ л ⁻¹	201,2±12,8	184,6±14,9	196,4±13,4 (-6,4%)	149,6±13,4	143,6±12,8	131,4±14,4 (-8,5%)	108,7±15,2	100,8±10,8	95,5±15,1 (-5,3%)

Примечание: * - P < 0,05; ** - P < 0,01; *** - P < 0,001; в скобках - В-А разница в процентах

У беременных с УПЭ отмечается достоверное снижение А-В разницы по ПТИ на 31,3% ($P < 0,001$) и увеличение МНО на 42,2% ($P < 0,01$), а также отсутствие статистически значимых изменений по содержанию Ca^{2+} и фибриногена.

При анализе показателей антисвертывания обнаружено увеличение А-В разницы АТШ на 28,6% и ВСГ на 65,2% ($P < 0,001$), а так же активация фибринолиза: увеличение ФАК в АК, по сравнению с СВК, на 47,5% ($P < 0,001$). При этом увеличено содержание продуктов деградации фибрина во всех пробах забора крови, но В-А разница показала его достоверное снижение на 30,2% ($P < 0,01$).

У данной группы беременных с УПЭ во всех бассейнах забора выявлена умеренная анемия, на которую легкие не оказывают статистически значимых изменений, как и на концентрации Ht и тромбоцитов (табл. 4).

Таким образом, анализ показателей свертывания, антисвертывания и фибринолиза у больных 3 группы с УПЭ показал, что в ВКК отмечается гиперкоагуляция, сопровождающаяся процессами активации антисвертывающей и фибринолитических систем, при которой заметна тенденция к снижению потенциала венозной крови и появлению ПДФ, что указывает на ДВС 1 стадии - гиперкоагуляцию. Однако, у данной категории больных лёгкие активно влияют на все 3 фазы свертывания, антисвертывания и фибринолиза, что подтверждается показателями А-В разницы, указывающими на активное влияние легких и эндотелия их сосудов на эти процессы (табл. 5). Но активность этих процессов значительно снижена, по сравнению с ПЗЖ и при ФТБ, что указывает на функционирование, но снижение ГФЛ у этой категории больных до стадии 1а – компенсации в начальных нарушениями ГФЛ, что требует прицельной диагностики и коррекции этих нарушений.

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ТПЭ - 31 (46,9%), выявили значительные нарушения всех фаз свёртывания, антисвертывания и фибринолиза, а также регуляции легкими этих процессов. Состояние ГФЛ претерпевало значительные разнонаправленные нарушения, в связи с чем ис-

следованных беременных с ТПЭ мы условно разделили на 2 подгруппы: 4.1. подгруппа – 18 пациенток (58,1%) и 4.2. подгруппа - 13 (41,9%) (табл. 4).

Нами выявлено, что в 4.1. подгруппе беременных с ТПЭ имеется достоверное увеличение ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 25,9% ($P<0,05$), АЧТВ - на 15,6% ($P<0,05$), удлинение ВРП на 21,0% ($P<0,05$) (табл. 5). В 4.2. подгруппе на фоне усиления процессов гиперкоагуляции в ВКК и усиливающихся в СВК не выявляется статистически достоверных изменений в АК, по сравнению с показателями при УПЭ, ФТБ и ПЗЖ, что указывает на потерю ГФЛ в этой подгруппе больных. Это отражается на тяжести течения беременности и клинических проявлениях органических осложнений у этих женщин (табл. 4).

Исследованиями 2-й и 3-й фаз (образования тромбина и фибрина) у данной категории больных в 4.1. подгруппе выявлено, что В-А разница по ПТИ достоверно снизилась на 31,4% ($P<0,001$), содержание Ca^{2+} - на 9,5% ($P<0,05$), также отмечено увеличение количества фибриногена на 5,0% ($P<0,05$) и тенденция к увеличению МНО на 14,3%. При этом в 4.2. подгруппе беременных с ТПЭ имеется достоверное снижение А-В разницы ПТИ на 12,4% ($P<0,001$), Ca^{2+} - на 10,0% ($P<0,001$) и фибриногена - на 11,4% ($P<0,05$) при отсутствии достоверной разницы по показателям МНО (табл. 4).

Результаты анализа показателей антисвертывающей системы выявили, что содержание АТШ в АК, по сравнению с СВК, достоверно увеличилось на 18,2% ($P<0,05$) и 5,1%, а ВСГ - на 34,1% ($P<0,01$) и 7,7% в 4.1. и 4.2. подгруппах соответственно.

Также активизирована фибринолитическая система у этих больных, хотя в ВКК значительно ниже, чем при ФТБ и ПЗЖ. Статистические данные указывают, что легкие активизируют ФАК, что подтверждается её достоверным увеличением в АК, по сравнению СВК, на 63,2% ($P<0,001$) и 22,2% ($P<0,05$) соответственно в 4.1. и 4.2. подгруппах. Активизация фибринолитической активности приводит к увеличению содержания ПДФ в обеих под-

группах 4 группы, но 4.1. подгруппе В-А разница достоверно снизилась на 17,1%, а 4.2. подгруппе легкие не влияют на уровень ПДФ (табл. 4).

Несмотря на то, что в обеих подгруппах во всех отобранных пробах крови имеется анемия средней степени тяжести, более выраженная во второй подгруппе, при этом достоверных статистически значимых изменений по содержанию Нв и Нт в АК, по сравнению с СВК, не выявлено. Однако, на фоне тромбоцитопении также отмечается тенденция к их потреблению, как фактора свертывания, соответственно снижению количества тромбоцитов в АК, что является одним из признаков микротромбообразования в лёгких.

Таким образом, у беременных женщин с ТПЭ в ВКК отмечена выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома и активизацией анти-свертывающей и фибринолитической систем крови, имеющих тенденцию к истощению во второй подгруппе. Процессы гиперкоагуляции усиливаются в бассейне СВК в правом желудочке сердца, и, проходя через легкие, у 58,1% беременных с ТПЭ лёгкие и эндотелий сосудов активно участвуют в гипокоагуляции притекающей к ним крови посредством активизации антисвертывающей и фибринолитических систем, но их функциональная способность значительно снижена, по сравнению с УПЭ, ФТБ и ПЗЖ. У 41,9% легкие теряют способность к регуляции гипокоагуляции, у них отмечается истощение факторов антисвертывания и фибринолиза, что способствует преципитации фибриногена легкими, потреблению его и тромбоцитов из сосудов легких, вызывая этим процессы микротромбообразования в легких, т.е. формирование локального в легких ДВС-синдрома. У беременных с ТПЭ выявляются 2 вида нарушения ГФЛ: в 4.1. подгруппе у 58,1% – 1б выраженные нарушения ГФЛ, но компенсированные, в 4.2. подгруппе у 41,9% – 2 субкомпенсированные нарушения ГФЛ. Нарушения ГФЛ коррелируют с тяжестью течения основного заболевания и его осложнений, что требует ранней диагностики и прицельной интенсивной терапии.

Исследования, проведенные в 5 группе беременных с ЭП - 22 (22,5%), также выявили значительные нарушения всех 3 фаз свёртывания, антисвер-

тивания и фибринолиза во всех бассейнах забора крови. Также имеются нарушения регуляции легкими этих процессов, в связи с чем исследованных беременных с ЭП мы условно разделили на 3 подгруппы: 5.1. подгруппа - 4 (18,2%), 5.2. подгруппа - 11 (50,0%) и 5.3. подгруппа – 7 (31,8%) (табл. 5).

Результаты исследований показателей 5.1. подгруппы обнаружили достоверное увеличение ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 24,7% ($P < 0,05$), АЧТВ - на 20,7% ($P < 0,05$), удлинение ВРП на 19,6% ($P < 0,05$), что указывает на компенсированный характер нарушения ГФЛ. В 5.2 подгруппе имеется недостоверное снижение ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 2,7%, увеличение АЧТВ - на 7,1% и ВРП - на 7,3%, что указывает на субкомпенсированный характер нарушения ГФЛ. В 5.3 подгруппе выявлена тенденция к укорочению ВСК по Ли-Уайту в АК, по сравнению с СВК, на 17,1%, АЧТВ - на 10,3% и ВРП на 12,1%, что указывает на декомпенсированный характер нарушения ГФЛ (табл. 5).

Исследованиями фазы образования тромбина и фибрина у данной категории больных в 5.1. подгруппе обнаружено, что В-А разница по ПТИ достоверно снизилась на 23,7% ($P < 0,001$), по содержанию Ca^{2+} на 13,6% ($P < 0,05$), также отмечено достоверное увеличение количества фибриногена на 9,4% ($P < 0,05$) и увеличение МНО на 14,3% ($P < 0,001$). При этом в 5.2. подгруппе беременных с ЭП выявлено достоверное снижение А-В разницы по ПТИ на 5,5% ($P < 0,05$), Ca^{2+} - на 11,5% ($P < 0,05$) и тенденция к снижению концентрации фибриногена на 11,5%, при отсутствии достоверной разницы по показателям МНО. В 5.3. подгруппе беременных с ЭП имеется недостоверное увеличение А-В разницы по ПТИ на 3,1% и статистически достоверное снижение концентрации Ca^{2+} на 10,0% ($P < 0,001$), фибриногена на 15,8% ($P < 0,05$), МНО на 16,6% ($P < 0,001$) (табл. 5).

Несмотря на достоверное снижение антитромботической активности во всех трех подгруппах 5 группы, по сравнению с УПЭ, ТПЭ, ФТБ и ПЗЖ, у

Таблица 5

Показатели гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у беременных с эклампсией

Показатели	Всего исследованных групп ЭП 5 n=22 (22,5%)								
	5.1 подгруппа n= 4 (18,2%)			5.2 подгруппа n=11 (50,0%)			5.3 подгруппа n=7 (31,8%)		
	ВКК	СВК	АК	ВКК	СВК	АК	ВКК	СВК	АК
ВСК по Ли-Уайту, сек	280,4±14,6	180,8±22,1	225,5±17,0 (+24,7%)*	277,8±18,6	176,8±23,0	172,0±21,0 (-2,7%)	230,3±17,6	169,0±16,2	140,2±21,0 (-17,1%)
АЧТВ, сек	27,9±1,6	24,2±2,1	29,2±1,5 (20,7%)*	26,4±1,7	22,6±1,6	24,5±1,4 (+7,1%)	21,5±2,1	19,4±1,9	17,4±1,5 (-10,3%)
ВРП, сек	56,3±4,9	50,9±5,1	60,9±4,6 (+19,6%)*	52,4±4,3	46,8±5,2	50,2±4,4 (7,3%)	52,7±5,2	50,3±4,8	44,2±4,4 (-12,1%)
ПТИ, %	108,5±2,7	115,8±2,9	88,4±2,6 (-23,7%)*	118,5±2,4	125,5±2,5	118,6±2,4 (-5,5%)*	126,5±3,2	128,8±2,8	132,8±3,2 (+3,1%)
МНО	0,8±0,04	0,7±0,03	0,8±0,02 (+14,3%)*	0,7±0,06	0,6±0,02	0,6±0,06 (-)	0,7±0,06	0,6±0,02	0,5±0,04 (-16,6%)*
Са ²⁺ , ммоль/л	2,0±0,08	2,2±0,06	1,9±0,06 (-13,6%)*	1,9±0,02	1,8±0,05	1,7±0,06 (-5,5%)*	1,9±0,04	2,0±0,02	1,8±0,06 (-10,0%)*
Фибриноген г/л	2,8±0,3	3,2±0,22	3,5±0,14 (+9,4%)*	2,4±0,42	2,60±0,43	2,3±0,22 (-11,5%)	2,1±0,36	1,9±0,16	1,6±0,22 (-15,8%)*
АТ III, %	64,5±5,1	61,6±4,9	72,6±5,2 (+17,8%)*	61,6±5,4	51,2±4,8	52,6±5,3 (+2,7%)	55,8±5,2	50,2±4,4	54,3±4,8 (+8,2%)
ВСГ, сек	4,8±0,4	4,2±0,6	5,7±0,3 (+35,7%)*	4,4±0,6	4,1±0,4	4,2±0,5 (+2,4%)	4,2±0,5	3,4±0,3	3,0±0,6 (-11,7%)
ФАК, %	11,2±1,3	10,2±1,2	14,6±1,3 (+43,1%)*	9,2±1,3	7,0±0,7	8,8±1,2 (+25,7%)*	9,6±1,3	7,5±0,6	5,8±0,8 (-22,6%)*
Д-димер, нг/мл	550,8±24,6	578,3±20,2	470,8±20,4 (-18,6%)*	600,2±24,2	620,4±26,3	587,5±21,5 (-5,3%)	650,4±20,2	670,8±22,4	700,6±23,3 (4,4%)
Нб, г/л	92,±3,5	87, 8±3,2	88,7±2,4 (+1,1%)	82,5±3,2	81,9±2,9	80,9±2,2 (-1,2%)	70,4±3,3	68, 8±1,4	66,6±1,2 (-3,9%)*
Нт, %	30,6±1,1	29,2±1,3	29,5±1,2 (+1,1%)	27,5±1,2	27,3±1,4	26,9±1,2 (-1,5%)	23,4±1,1	22,9±1,2	22,2±1,4 (-3,5%)
Тромбоциты×10 ⁹ л ⁻¹	109,5±14,5	103,6±16,2	108,4±16,4 (4,6%)*	108,7±18,5	105,2±14,6	95,6±15,6 (-9,1%)	95,3±14,4	94,6±16,4	80,8±12,4 (-14,6%)

Примечание: * - P < 0,05; ** - P < 0,01; *** - P < 0,001; в скобках - В-А разница в процентах

беременных 5.1. подгруппы выявляется статистически достоверное увеличение показателей А-В разницы по АТШ на 17,8% ($P<0,05$) и ВСГ на 35,7% ($P<0,01$). В 5.2. и 5.3. подгруппах не выявлено статистически достоверной А-В разницы по этим показателям, что указывает на полное истощение факторов антисвертывания и возникновение предпосылок к развитию гиперкоагуляции и микротромбообразования. Наряду с этими процессами происходит активация ФАК в АК, по сравнению СВК, в 5.1. подгруппе на 43,1% ($P<0,01$), в 5.2. подгруппе - на 25,7% ($P<0,05$). Зато в 5.3. подгруппе выявлено статистически достоверное снижение А-В разницы на 22,6% ($P<0,05$), что подтверждает развитие ДВС в легких у этой категории больных. Активизация ФАК в 5.1. подгруппе снизила количество ПДФ в АК, по сравнению с СВК, на 18,6%, что еще раз указывает на компенсаторные возможности в этой подгруппе больных и отсутствие их в 5.2 и 5.3. подгруппах.

В 5 группе больных с ЭП также отмечается анемия средней и тяжелой степеней, наиболее выраженная в 5.3. подгруппе больных. Легкие не влияют на уровни Hb и Ht - нами не обнаружено достоверных статистически значимых изменений в АК, по сравнению с СВК. Однако, на фоне тромбоцитопении также отмечается тенденция их потребления, как фактора свертывания, и снижению количества в АК, что является одним из признаков микротромбообразования в лёгких.

Таким образом, у беременных женщин с ЭП в ВКК выявлена выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома и истощением факторов антисвертывания и фибринолитической активности крови, усугубляющихся от 1 к 3 подгруппе. В бассейне СВК гемостатический потенциал крови снижается еще больше, так как в правом желудочке сердца проходит сбор крови со всего организма, при прохождении через легкие, у 18,2% беременных с ЭП лёгкие и эндотелий их сосудов активно участвуют в гипокоагуляции притекающей крови, но их функциональная способность значительно снижена, по сравнению с УПЭ, ФТБ и ПЗЖ. У 50,0% легкие и их структурные единицы теряют способность к регуляции гемокоагуляции в сторону понижения свёр-

тывающего потенциала, отмечается истощение факторов антисвертывания и фибринолиза, что также способствует потреблению легкими и их эндотелием фибриногена и тромбоцитов, вызывая тем самым процессы микротромбообразования сначала в легких, а затем и в других органах, создавая предпосылки развития синдрома острого лёгочного повреждения (СОЛП), синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), острого почечного повреждения (ОПП) и острой печёночной недостаточности (ОПечН). У 31,8% беременных с ЭП отмечаются парадоксальные нарушения гемостаза, когда сами легкие вместо гипокоагуляции притекающей к ним крови способствуют её гиперкоагуляции, что указывает на декомпенсацию ГФЛ с вытекающими последствиями в виде развития полиорганной недостаточности у данной категории больных.

Таким образом, при ЭП у беременных отмечаются 3 вида нарушений ГФЛ: в 5.1. подгруппе у 18,2% – 1б выраженные нарушения ГФЛ, но компенсированные; в 5.2. подгруппе у 50,0% – 2 субкомпенсированные нарушения ГФЛ; в 5.3. подгруппе у 31,3% больных - 3 декомпенсированные.

Дальнейший анализ степени тяжести, прогноза и летальности у больных с пре- и эклампсией обнаружил корреляционную зависимость стадий нарушения ГФЛ и летальности. У всех умерших родильниц выявлялась 3 стадия нарушения ГФЛ, но так как большинство из этой группы больных выжили, то мы условно их разделили на 3а стадию – с обратимыми изменениями и 3б – необратимыми изменениями.

Стадийность нарушений ГФЛ коррелирует с тяжестью течения основного заболевания и его осложнений, что требует ранней диагностики и прицельной интенсивной терапии.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ МАТЕРИ И ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ

4.1. Особенности центральной и легочной гемодинамики у беременных с преэклампсией и эклампсией

В клинической практике акушерства, анестезиологии и реаниматологии многими исследователями доказывается, что основой функциональных расстройств при пре- и эклампсии является генерализованный артериолоспазм, обусловленный различными патогенетическими рисками и приводящий к сложным нарушениям гемодинамики на фоне снижения ОЦК, развития интерстициальных отеков, нарушения гемостаза, реологии и других органных расстройств.

Одновременно рассматривается также вариант артериолодилатации, как компенсаторной реакции, возникающей при беременности и прогрессирующей с увеличением её срока. На основании этого исследователями отмечена стадийность изменений гемодинамики при тяжёлых формах пре- и эклампсии, а также отработано современное понимание механизма ауторегуляции системы кровообращения при беременности между нормой и патологией. Также исследования доказали гемодинамическую неоднородность среди населения, в том числе при нормально протекающей беременности и при различной патологии, что побудило нас проводить исследования, ориентируясь на три гемодинамические профиля беременных: гиперкинетический - СИ свыше $4,2 \text{ л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$ и ОПСС менее $2500 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$; эукинетический - СИ $2,5-4,2 \text{ л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$ и ОПСС в пределах $1500-2000 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$; гипокинетический – СИ до $2,0 \text{ л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$ и менее при ОПСС до $5000 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$ [47].

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы планировали выявить взаимосвязь между нарушениями ГФЛ и типами нарушения центрального, легочного и маточно-плацентарного кровообращения, а также кислородтранспортной функцией крови, что является патогенетическим звеном

развития гипоксии, а также осложнений в до-, после- и родовом периодах у этого контингента женщин.

Для исследования показателей ЦГ, ЛГ и МПК нами исследована эхокардиографическая картина системы кровообращения у беременных при пре- и эклампсии, что отражает цели и задачи нашего исследования и имеет важнейшее значение для повседневной клинической практики акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов. В связи с тем, что не во всех родовспомогательных учреждениях имеется соответствующая ультразвуковая аппаратура для оценки ЦГ, ЛГ и МПК, мы также использовали адаптированную формулу Старра для изучения УО с последующим расчетом показателей у больных с тяжёлыми формами пре- и эклампсии (глава 2).

В нашей работе мы также использовали дискриминантный анализ и классификационное правило для систематизации типа гемодинамических расстройств: гиперкинетический режим кровообращения (ГиперРК):

$$-749,2 + 11,4СК + 0,01РС + 0,4ОПСС + 3,8МТ;$$

эукинетический режим (ЭРК):

$$-712,4 + 11,2СК + 0,01 РС + 0,4ОПСС + 3,7МТ;$$

гипокинетический режим (ГипоРК):

$$- 900,5 + 12,5СК + 0,01РС + 0,4ОПСС + 4,2МТ.$$

Нами обнаружена гемодинамическая неоднородность у беременных с преэклампсией и эклампсией в 3 триместре перед родами, которая явилась базисной основой для разработки индивидуально направленной антигипертензивной терапии и дальнейшей тактики ведения родов и послеродового периода.

Исследование гемодинамики при ФТБ подтверждают данные других исследователей, что основной механизм компенсации системы кровообращения при повышенных требованиях матери и плода - это снижающееся ОПСС при увеличении СВ и при необходимости ЧСС, при этом СД, ДД и СДД остаются в пределах нормы, а в некоторых случаях отмечается тенденцию к их

снижению [35, 71, 75, 86]. Рост ОЦК во время физиологического течения беременности вследствие гемодилюции сопровождается изменением производительности сердца, увеличением УО и СВ на фоне снижения СДЛА и ЛСС, происходит расширение лёгочных сосудов и увеличение их ёмкости со снижением сопротивления кровотоку, по сравнению с практически здоровыми женщинами, что позволяет достаточно снабжать кровь кислородом, питательными веществами и доставлять их плаценте и плоду (табл. 6).

При исследовании показателей гемодинамики у 35 (53,1%) беременных 3 группы с УПЭ выявлено, что в основном нарушения протекают в виде ГиперРК - у 25 (71,4%) и ЭРК - у 10 (28,6%). ЭРК у беременных с УПЭ характеризовался недостоверным увеличением ЧСС, СИ, РЛЖ, при достоверном увеличении показателей СД на 22,6% ($P<0,001$), ДД на 22,8% ($P<0,001$), СДД на 20,5% ($P<0,001$), ОПСС на 41,8% ($P<0,001$) и снижении СВ на 14,3% ($P<0,05$), по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 7). ГиперРК характеризовался максимальными показателями работы сердца: отмечалось достоверное увеличение показателей СД на 43,2% ($P<0,001$), ДД на 39,6% ($P<0,001$), СДД на 38,6% ($P<0,001$), СИ на 20,0% ($P<0,01$), ОПСС на 52,2% ($P<0,001$) и усиление работы левого желудочка на 30,6% ($P<0,001$), по сравнению с физиологическим течением беременности. У беременных с УПЭ при ГиперРК и ЭРК имелись нарушения легочной гемодинамики в виде повышения СДЛА на 20,5% ($P<0,001$) и 42,2% ($P<0,001$) соответственно, недостоверное увеличение показателей ЛСС на 1,3% и 6,2%, а также ИУРПЖ на 13,2 и 33,7% ($P<0,05$), при том, что давление в правом желудочке,

Таблица 6

Показатели режима кровообращения и типа гемодинамики у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией

Показатели	ФТБ n=10	3 группа УПЭ n=35 (53,1%)		4 группа ТПЭ n=31 (46,9%)		
		ЭРК n = 10(28,6%)	ГиперРК n = 25 (71,4%)	ГипоРК n =20 (64,5%)	ЭРК n =7 (22,6%)	ГиперРК n =4 (12,9%)
ЧСС уд. в мин	75,5±2,2	77,4±2,2 (+2,5%)	82,3±2,6 (+9,0%)	100,3±2,4 (32,8%)*	87,2±2,8 (+15,5%)*	86,4±1,6 (+14,4%)*
СД мм рт. ст.	110,2±1,2	135,1±2,5 (+22,6%)*	157,8±1,8 (+43,2%)*	185,4±5,3 (+68,2%)*	168,0±2,7 (+52,5%)*	155,8±2,5 (+41,2%)*
ДД мм рт. ст.	70,4±1,3	86,5±2,0 (+22,8%)*	98,3±2,2 (+39,6%)*	117,6±2,2 (+67,1%)*	113,8±2,2 (+61,6%)*	108,3±1,9 (+53,8%)*
СДД мм рт. ст.	85,2±1,1	102,7±1,8 (+20,5%)*	118,1±1,6 (+38,6%)*	140,2±2,4 (+64,5%)*	131,8±2,0 (+54,7%)*	125,1±1,5 (+46,8%)*
УО мл	83,8±2,2	70,5±4,2 (-15,8%)*	75,2±3,8 (-10,3%)	42,8±3,9 (-48,9%)*	50,7±4,3 (-39,5%)*	57,3±3,2 (-31,6%)*
СВ л/мин	6,3±0,3	5,4±0,2 (-14,3%)*	6,1±0,3 (-3,2%)	4,2±0,25 (-33,3%)*	4,4±0,24 (-30,2%)*	5,1±0,28 (-19,1%)*
СИ л/(мин×м ²)	3,5±0,12	3,3±0,14 (-5,7%)	4,2±0,28 (+20,0%)*	1,9±0,26 (-45,7%)*	2,7±0,14 (-22,8%)*	4,1±0,16 (+17,2%)*
ОПСС дин×см ⁻⁵	1082,8±11,2	1535,5±44,6 (+41,8%)*	1648±56,2 (+52,2%)*	2666±94,4 (+146,2%)*	2081,5±105,7 (+92,2%)*	1960,8±36,8 (+81,1%)*
РЛЖ кг/м/мин	7,5±0,14	7,7±0,24 (+2,6%)	9,8±0,23 (+30,6%)*	8,3±0,5 (+10,6%)	8,2±0,37 (+9,3%)	9,1±0,24 (+21,3%)*
СДЛА мм рт. ст.	23,5±1,3	33,4±3,2 (+42,2%)*	28,31±2,8 (+20,5%)*	52,8±3,6 (+124,7%)*	48,4±3,2 (+105,9%)*	37,4±2,8 (+59,2%)*
ЛСС, дин×см ⁻⁵	128,5±2,1	136,4±3,4 (+6,2%)	130,2±2,3 (+1,3%)	205,6±6,6 (+60,0%)*	178,5±5,3 (+38,9%)*	145,4±5,4 (+13,2%)*
ИУРПЖ, гм×м/м ²	17,5±1,3	23,4±2,1 (+33,7%)*	19,8±2,4 (+13,2%)	14,4±2,2 (-17,7%)	26,4±2,3 (+50,8%)*	22,9±2,4 (+30,8%)

Примечание: * - P< 0,05; ** - P< 0,01; *** - P< 0,001; проценты группы ФТБ и группам больных

лёгочной артерии и лёгочных капиллярах снижается при ФТБ и остаётся без изменений в течение всей беременности.

Исследования, проведенные у 31 (46,9%) пациентки в 4 группе беременных с ТПЭ выявили значительные нарушения центральной и легочной гемодинамики: у 20 (64,5%) отмечен ГипоРК; у 7 (22,6%) - ЭРК; у 4 (12,9%) - ГиперРК с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца.

При тяжелом течении эклампсии у значительного количества беременных отмечается гиподинамический тип кровообращения, которого при умеренной преэклампсии мы не диагностировали. При этом снизилось количество беременных с ЭРК и ГиперРК. ГиперРК выявлен в 12,9% случаях у беременных с ТПЭ, характеризовался достоверным увеличением СД на 41,2% ($P<0,001$), ДД на 53,8% ($P<0,05$), СДД на 46,8%, по сравнению с ФТБ. Выявлены компенсаторные механизмы в виде достоверного увеличения ЧСС на 14,4% ($P<0,05$), ОПСС на 81,1% ($P<0,001$) и РЛЖ на 21,3% ($P<0,01$), также отмечено снижение УО на 31,6% ($P<0,01$), СВ на 19,1% ($P<0,05$) и увеличение СИ на 17,2% ($P<0,05$), по сравнению с ФТБ. При ГиперРК у беременных с ТПЭ отмечается повышение СДЛА на 59,2% ($P<0,001$), ЛСС на 13,2% ($P<0,05$) и ИУРПЖ на 30,8%, по сравнению с ФТБ, а также достоверное повышение в сравнении с УПЭ с данным режимом кровообращения (табл. 6).

ЭРК выявлен у 22,6% беременных ТПЭ, характеризовался достоверным увеличением СД на 52,5% ($P<0,001$), ДД на 61,6% ($P<0,05$), СДД на 54,7%, по сравнению с ФТБ. Отмечено компенсаторное статистически достоверное увеличение ЧСС на 15,5% ($P<0,05$) и ОПСС на 92,2% ($P<0,001$), снижение УО на 48,9% ($P<0,001$), СВ на 33,3% ($P<0,05$) и СИ на 22,8% ($P<0,001$), по сравнению с ФТБ, на фоне повышенной контрактильной работы левого желудочка сердца - на 9,3%. При ЭРК у беременных с ТПЭ выявляется повышение СДЛА на 105,9% ($P<0,001$), ЛСС на 38,9% ($P<0,001$) и ИУРПЖ на 50,8%, по сравнению с ФТБ, также отмечено более достоверное повышение этих показателей, в сравнении с УПЭ (табл. 6).

ГипоРК диагностирован у 64,5% беременных с ТПЭ. Он характеризовался значительным повышением СД на 68,2% ($P<0,001$), ДД на 67,1% ($P<0,05$), СДД на 64,5%, значимым снижением УО на 48,9% ($P<0,001$), СВ на 33,3% ($P<0,001$) и СИ на 45,7% ($P<0,001$) при увеличении ОПСС на 146,2%, по сравнению с ФТБ. Выявляется усиление РЛЖ на 10,6%, что выше, чем при УПЭ и Гипер РК и ЭРК у беременных с ТПЭ.

При ГипоРК у беременных с ТПЭ обнаруживается значительное повышение СДЛА на 124,7% ($P<0,001$), ЛСС на 60,0% ($P<0,001$) и снижение ИУРПЖ на 17,7%, по сравнению с ФТБ, что достоверно выше, чем при УПЭ с аналогичным режимом кровообращения (табл. 6).

Исследования, проведенные в 5 группе беременных с ЭП - 22 (25,0%), показали глубокие нарушения центральной и легочной гемодинамики: ГипоРК отмечен у 13 (59,1%); ЭРК - у 5 (22,7%); ГиперРК - у 4 (18,2%), что сопровождалось повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца, а при ГипоРК - их недостаточностью.

При эклампсии также имеется значительное количество беременных с гиподинамическим типом кровообращения, который чаще выявляется при тяжелой преэклампсии. При этом ЭРК и ГиперРК встречаются примерно в статистически одинаковых пропорциях (табл. 7).

Таблица 7

Показатели режимов кровообращения и типов гемодинамики у беременных эклампсией

Показатели	ФТБ n=10	Всего исследованных 5 группы с ЭП n=22 (25,0%)		
		ГипоРК n=13 (59,1%)	ЭРК n=5 (22,7%)	ГиперРК n =4 (18,2%)
ЧСС уд. в мин	75,5±2,2	105,5±4,5 (+39,7%)* **	90,4±4,8 (+19,7%)*	96,5±3,6 (+27,8%)* **
СД мм рт. ст.	110±1,2	188,5±6,3 (+71,3%)* **	160,6±4,7 (+46,0%)* **	150,8±5,5 (+37,5%)* **
ДД мм рт. ст.	70,4±1,3	116,6±2,2 (+65,6%)* **	113,8±4,5 (+61,6%)* **	110,5±3,8 (+56,9%)* **
СДД мм рт. ст.	85,2±1,1	141,1±2,2 (+65,6%)* **	128,8±2,6 (+51,7%)* **	124,2±2,5 (+45,8%)* **
УО мл	85,6±2,2	40,1±3,9 (-53,1%)* **	45,8±4,3 (-46,5%)* **	50,5±3,2 (-41,0%)* **
СВ л/мин	6,4±0,3	3,8±0,22 (-40,6%)* **	4,1±0,24 (-35,9%)* **	4,9±0,28 (-23,4%)* **
СИ л/(мин×м ²)	3,5±0,12	2,0±0,18 (-42,8%)* **	2,5±0,16 (-28,6%)* **	4,0±0,22 (+14,3%)
ОПСС дин×см ⁻⁵	1082,8±11,2	2686±105,2 (+148,1%)* **	2455,6±98,6 (+126,8%)* **	2070,4±86,6 (+91,2%)* **
РЛЖ м/мин	7,5±0,14	7,6±0,21 (+1,3%)	7,2±0,26 (-4,0%)	8,6±0,24 (+14,7%)* **
СДЛА мм рт. ст.	23,5±1,3	62,2±4,7 (+164,7%)* **	53,4±3,8 (+127,2%)* **	47,5±3,6 (+102,1%)* **
ЛСС, дин×см ⁻⁵	128,5±2,1	225,6±7,2 (+75,6%)* **	182,5±6,3 (+42,0%)* **	157,4±4,8 (+22,5%)* **
ИУРПЖ, гм×м/м ²	17,5±1,3	13,7±2,2 (-21,7%)	25,4±2,6 (+45,1%)*	23,5±2,3 (+34,3%)*

Примечание: * - P< 0,05; ** - P< 0,01; *** - P< 0,001; проценты группы ФТБ и группам больных

ГиперРК выявлен в 18,2% случаях у беременных с ЭП, характеризовался достоверным увеличением СД на 37,5% ($P<0,001$), ДД на 56,9% ($P<0,001$), СДД на 45,8%, СИ на 14,3%, по сравнению с ФТБ. Отмечено снижение УО на 41,0% ($P<0,001$), СВ на 23,4% ($P<0,01$). Проявляются компенсаторные механизмы в виде достоверного увеличения ЧСС на 27,8% ($P<0,001$), ОПСС на 91,2% ($P<0,001$) и РЛЖ на 14,7% ($P<0,01$). Также при ГиперРК у беременных с ЭП значительно повышаются СДЛА на 102,1% ($P<0,001$), ЛСС на 22,5% ($P<0,001$) и компенсаторно контрактильная работа правого желудочка, что выражается в увеличении ИУРПЖ на 34,3%, по сравнению с ФТБ (табл. 7).

ЭРК выявлен у 22,7% беременных с ЭП, который характеризовался достоверным увеличением СД на 46,0% ($P<0,001$), ДД на 61,6% ($P<0,001$), СДД на 51,7%, по сравнению с ФТБ. Отмечено снижение УО на 46,5% ($P<0,001$), СВ на 35,9% ($P<0,05$) и СИ на 28,6% ($P<0,001$), по сравнению с ФТБ. Компенсаторные механизмы реализуются за счет статистически достоверного увеличения ЧСС на 19,7% ($P<0,05$) и ОПСС на 126,8% ($P<0,001$), но также выявлено снижение сократительной способности левого желудочка на 4,0%, по сравнению с ФТБ. При ЭРК у беременных с ЭП повышены СДЛА на 127,2% ($P<0,001$), ЛСС на 42,0% ($P<0,001$), по сравнению с ФТБ, что достоверно выше, чем при УПЭ, а также увеличился ИУРПЖ на 45,1% ($P<0,05$), но ниже, чем при УПЭ с данным режимом кровообращения (табл. 7).

ГипоРК имелся у 59,1% беременных с ЭП, характеризуется значительным повышением давления СД на 71,3% ($P<0,001$), ДД на 65,6% ($P<0,001$), СДД на 65,6%, по сравнению с ФТБ. Отмечено более значительное снижение УО на 40,6% ($P<0,001$), СВ на 40,6% ($P<0,001$) и СИ на 42,8% ($P<0,001$) при увеличении ОПСС на 148,1%, по сравнению с ФТБ. Выявляется недостоверное увеличение РЛЖ на 1,3% и достоверное снижение ИУРПЖ на 21,7%, по сравнению с ФТБ, что является следствием выраженного повышения СДЛА на 164,7% ($P<0,001$), ЛСС на 75,6% ($P<0,001$) (табл. 7).

Таким образом, проведенные исследования показали, что ФТБ вызывает в системе кровообращения многообразные изменения для обеспечения

нормального развития плода и матери. При ФТБ резко увеличивается преднагрузка, что приводит к увеличению СВ и УО, что связано с увеличением скорости кровотока в матке, который в третьем триместре составляет 700-800 мл/мин, объёма внутрисосудистой жидкости и ОЦК, а также снижение ОПСС, направленных на поддержание нормальных функций матери и растущего плода.

У беременных с пре- и эклампсией выявляются нарушения центральной и легочной гемодинамик, имеющую прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения основного заболевания и влияющие на регуляцию регионарного и маточно-плацентарного кровотока. Одним из патогенетических звеньев нарушения ЦГ и ЛГ являются нарушения ГФЛ, которые также имеют стадийность нарушения. В 3 триместре беременных с ТПЭ у 41,9% и с ЭП у 50,0% имеются субкомпенсированные, у 31,3% - декомпенсированные нарушения ГФЛ, что лабораторно и клинически проявляется ДВС-синдромом и микротромбообразованием в легких и в бассейне легочных сосудов, по тяжести проявления зависящих от многих факторов. Нарушения ЦГ, ЛГ и ГФЛ имеют прямую корреляционную зависимость, эти нарушения взаимно зависимы и взаимно отягощают друг друга, что ухудшает течение и лечение пре- и эклампсии, а также перинатальные исходы и материнскую смертность. Поэтому беременным с пре- и эклампсией при определении степени тяжести и выборе тактики ведения необходимо определять реальный тип гемодинамики, уровень её нарушения, так как в зависимости от типа нарушения гемодинамики необходим индивидуальный целевой подбор антигипертензивных лекарственных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения - возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др. Эти исследования будут представлены в следующей главе данной диссертационной работы.

4.2. Особенности маточно-плацентарного кровотока у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией в зависимости от режима гемодинамики

Нормальное развитие плода, состояние матери и возможность безопасных родов обеспечиваются многообразными изменениями во время беременности, которые происходят в системе кровообращения «мать-плацента-плод». Претерпевают компенсаторную реакцию не только центральная, легочная гемодинамика, но и почечный, а также печёночный кровотоки, которые возрастают примерно в полтора раза. В это же время скорость кровотока в матке в третьем триместре ФТБ составляет 700-800 мл/мин, в этом периоде её называют «периферическим сердцем», т.к. получая в обычном состоянии менее 3% всего объёма крови, перед родами она «забирает» на себя до 20-25% сердечного выброса [47].

По данным исследователей, если беременность сопровождается гипокинетическим типом гемодинамики, артериальной гипертензией или иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, то отмечается значительный процент патологического течения беременности с достоверными признаками синдрома задержки развития плода, осложнениями до, во время и после родов, если своевременно не предпринять целевые корригирующие меры. Изначально всё это связано с фетоплацентарной недостаточностью, нарушением кислородно-транспортной функции крови и гипоксией матери, а также плода.

В некоторых исследованиях, проведенных в Таджикистане, указывается, что частота нарушений в системе «мать-плацента-плод» возросла по мере увеличения срока беременности: во II триместре обнаружена у 18,1% пациенток с тяжелым гестозом, в III - у 41,4% [31]. Анализ характера изменений в системе «мать-плацента-плод» при сочетании преэклампсии с экстрагенитальной патологией показал, что у пациенток во II-III триместрах беременности у 42% появились нарушения кровотока в маточных артериях, а с 25 недели наряду с ними обнаруживались нарушения кровотока в пуповинной

артерии, у 4,2% выявлен нулевой кровоток в пуповинной артерии с последующей антенатальной гибелью плода. «Изолированные» нарушения в маточно-плацентарном кровотоке наблюдались в 52,3%, плодово-плацентарном кровотоке - в 21,4% и маточно-плодово-плацентарном кровотоке - в 26,2% случаев [31].

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы выявляли взаимосвязь между нарушениями ГФЛ, центральной, легочной гемодинамики, МПК и КТФ у беременных женщин с пре- и эклампсией в зависимости от типа нарушения гемодинамики (глава 2).

Исследование показателей центральной и регионарной гемодинамики при ФТБ показало, что основной механизм компенсации системы кровообращения при повышенных требованиях матери и плода - это снижающееся ОПСС при увеличении СВ, при этом СД, ДД и СДД остаются в пределах нормы, а в некоторых случаях отмечается тенденцию к их снижению. Рост ОЦК во время ФТБ вследствие гемодилюции сопровождается изменением производительности сердца, увеличением УО и СВ, на фоне снижения СДЛА и ЛСС происходит расширение лёгочных сосудов и увеличение их ёмкости со снижением сопротивления кровотоку, по сравнению с практически здоровыми женщинами, что позволяет достаточно снабжать кровь кислородом, питательными веществами и доставлять их плаценте и плоду.

Однако, как мы указывали выше, нарушения ЦГ и ЛГ в зависимости от тяжести течения пре- и эклампсии клинически проявлялись в виде Гипер РК, ЭРК и ГипоРК, последний из которых преобладал по мере усугубления тяжести больных. Эти нарушения в конечном итоге приводят к регионарным сбоям, вызывая гипоксию матери и плода. В связи с этим в нашей работе мы попытались выявить взаимосвязь между стадийностью нарушения ГФЛ, ЦГ и ЛГ, а также маточно-плацентарно-плодовым кровотоком в зависимости от вида нарушения кровообращения.

При доплерометрическом исследовании кровотока у женщин с ФТБ МПК и ППК в обеих маточных артериях, артериях пуповины, аорте и сред-

ней мозговой артерии плода все значения определяемых показателей находились в пределах нормативных данных (табл. 8).

Исследования показателей гемодинамики у 35 (53,1%) беременных 3 группы с УПЭ выявили, что в основном нарушения протекают в виде ГиперРК - у 25 (71,4%) и ЭРК - у 10 (28,6%), а у 31 (46,9%) больной 4 группы беременных с ТПЭ ГипоРК выявлен у 20 (64,5%); ЭРК - у 7 (22,6%); ГиперРК - у 4 (12,9%) из них с повышением внутрилегочного давления и усилением производительности работы левого и правого желудочков сердца.

Исследование показателей маточно-плацентарного кровотока в 3 группе беременных женщин с УПЭ, по сравнению с ФТБ, показало, что в правой и левой МА нет статистически значимых достоверных различий по показателям ИР и СДО, которые отражают степень убывания пульсовой волны и состояние периферического сосудистого сопротивления (табл. 8). Анализ показателей маточно-плацентарного кровотока в 4 группе беременных с ТПЭ выявил достоверное повышение показателей ИР и СДО при всех видах нарушения кровообращения как в правой, так и в левой маточной артериях: При ГипоРК – ИР на 80,4% и на 63,8% ($P < 0,001$), СОД на 70,3% и 85,7% ($P < 0,001$); при ЭРК – ИР на 43,5% ($P < 0,01$) и на 44,7% ($P < 0,001$), СДО на 48,9% ($P < 0,001$) и 20,8% ($P < 0,05$); при ГиперРК - ИР на 117,4% и 70,2%, СДО на 64,8% и 53,0% ($P < 0,001$) соответственно (табл. 8).

У беременных с УПЭ маточно-плацентарный кровоток в общем компенсируется центральными и регионарными регуляторными механизмами. У беременных с ТПЭ выявляются грубые нарушения МПК, особенно при гипер- и гипокинетическом режимах кровообращения, что приводит к снижению диастолического компонента и появлению дикротической выемки в фазу ранней диастолы, статистически достоверному увеличению ИР и СОД, указывающих на нарушения в системе «мать-плацента» и плацентарную недостаточность.

Таблица 8

Параметры маточно-плацентарного-плодового кровотока у беременных УПЭ и ТПЭ в зависимости от типа гемодинамики

Показатели		ФТБ n=10	3 группа УПЭ n = 35 (53,1%)		4 группа ТПЭ n = 31 (46,9%)		
			ЭРК n = 10(28,6%)	ГиперРК n = 25 (71,4%)	ГипоРК n =20 (64,5%)	ЭРК n =7 (22,6%)	ГиперРК n =4 (12,9%)
Мат. ар. маточно- плацентар- ный кровото- к	Правая ИР	0,46±0,05	0,47±0,04 +2,2%	0,5±0,03 +8,7%	0,83±0,02 +80,4%***	0,66±0,02 +43,5%**	1,0±0,02 +117,4%***
	Левая	0,47±0,01	0,46±0,07 -2,1%	0,62±0,04 +31,9%***	0,77±0,03 +63,8%***	0,68±0,02 +44,7%***	0,8±0,03 +70,2%***
	Правая СДО	1,82±0,14	1,75±0,13 -3,8%	1,99±0,03 +9,3%	3,1±0,01 +70,3%***	2,71±0,08 +48,9%***	3,0±0,08 +64,8%***
	Левая	1,83±0,16	1,74±0,06 -4,9%	1,82±0,04 -0,5%	3,4±0,01 +85,7%***	2,21±0,01 +20,8%*	2,8±0,02 +53,0%***
Ар. пуп. плодово- плацентар- ный кровото- к	ИР	0,55±0,03	0,63±0,08 +14,5%	0,61±0,02 +10,9%	0,68±0,02 +23,6%***	0,62±0,02 +12,7%*	0,9±0,02 +63,6%***
	СДО	2,43±0,16	2,25±0,21 -7,4%	2,75±0,07 +13,2%*	2,4±0,02 -1,2%	2,49±0,1 +2,5%	2,9±0,1 +19,3%*
АоП плодовый кровоток	ИР	0,78±0,02	0,81±0,02 +3,8%	0,84±0,05 +7,7%	0,92±0,02 +17,9%***	0,85±0,01 +9,0%**	0,9±0,01 +15,4%***
	СДО	5,2±0,3	5,5±0,1 +5,8%	5,6±0,2 +7,7%	7,9±0,2 +51,9%***	7,3±0,1 +40,4%***	7,7±0,1 +48,1%***
СМА плодовый кровоток	ИР	0,71±0,02	0,67±0,02 -5,6%t	0,69±0,03 -2,8%	0,52±0,04 -26,8%***	0,63±0,02 -11,3%**	0,59±0,02 -16,9%***
	СДО	1,9±0,03	1,81±0,04 -4,7%*	1,78±0,03 -6,3%**	1,25±0,02 -34,2%***	1,36±0,04 -28,4%***	1,51±0,02 -20,5%***
Плацентарный коэффициент		0,22±0,01	0,24±0,01 +9,1%t	0,20±0,01 -9,1%t	0,14±0,03 -36,4%**	0,15±0,03 -31,8%*	0,12±0,03 -45,5%**
Церебро-плацентарное отношение		1,29±0,04	1,06±0,03 -17,8%***	1,13±0,02 -12,4%***	0,76±0,05 -41,1%***	1,02±0,04 -20,9%***	0,66±0,03 -48,8%***

Примечание: * - P < 0,05; ** - P < 0,01; *** - P < 0,001; проценты группы ФТБ и группам больных

Анализ показателей плодово-плацентарного кровотока в 3 группе беременных женщин с УПЭ, по сравнению с ФТБ, также выявил тенденцию к повышению сосудистого сопротивления в артериях пуповины. У беременных с УПЭ при ЭРК и ГиперРК отмечалась тенденция к повышению ИР на 14,5% и 10,9% соответственно, что является следствием процессов компенсации плодово-плацентарной недостаточности вследствие нарушения насосной функции сердца плода и емкости артериальных сосудов, а также нарастания периферического сопротивления, по сравнению с ФТБ. При этом СДО при ЭРК снизилось на 7,4%, при ГиперРК достоверно увеличилось на 13,2% ($P < 0,05$).

У 4 группы беременных с ТПЭ обнаруживается статистически достоверное увеличение ИР при ГипоРК на 23,6% ($P < 0,001$), ЭРК на 12,7% ($P < 0,05$) и ГиперРК 63,6% ($P < 0,001$) (табл. 9). При этом СДО было достоверно снижено на 1,2% ($P < 0,001$) при ГипоРК, недостоверно повышено при ЭРК на 2,5%, а при ГиперРК достоверно увеличено на 19,3% ($P < 0,05$) (табл. 8). Повышение ИР и СДО в артерии пуповины свидетельствует о нарушении кровотока, централизации кровообращения плода (защитный механизм, проявляющийся перераспределением кровотока от менее функционально значимых к более жизненно важным органам - головной мозг, сердце, почки) и плодово-плацентарной недостаточности в 4 группе беременных с ТПЭ.

В трех случаях в 4 группе беременных с ТПЭ обнаружен отрицательный диастолический кровоток в артериях пуповины, что указывает на критическое состояние кровотока и плода.

Оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения дополнительно проводилась по показателю ПК. Выявлена тенденция к увеличению на 9,1% при ЭРК и к снижению на 9,1% при ГиперРК у беременных с УПЭ 3 группы, по сравнению с ФТБ, что указывает на компенсированную работу регулирующих систем у этого контингента больных. У 4 группы беременных женщин с ТПЭ ПК достоверно снизился: при ГипоРК на 36,4% ($P < 0,01$), при ЭРК на 31,8% ($P < 0,05$), при ГиперРК на 45,5% ($P < 0,01$),

по сравнению с ФТБ, что еще раз подтверждает выводы о фетоплацентарной недостаточности разной степени выраженности у этих больных, что важно для своевременного подключения патогенетического лечения и коррекции тактики ведения беременности и родов.

Исследования последних лет показали, что АП, АоП, СМА плода отражают состояние компенсаторно-приспособительного механизма как периферического, так и центрального кровообращения плода и имеют особое значение для диагностики, профилактики, прогноза и лечения пре- и эклампсии беременности.

Результаты оценки плодового кровотока в АоП и СМА плода свидетельствуют о достоверном увеличении сосудистого сопротивления по показателям ИР и СДО в 4 группе беременных с ТПЭ и статистически недостоверном в 3 группе беременных женщин с УПЭ (табл. 8). ИР и СДО при ЭРК недостоверно увеличились на 3,8% и на 5,8%; при ГиперРК - на 7,7% и 7,7% соответственно в 3 группе больных, по сравнению с ФТБ. Выводы, подтверждающие активизацию компенсаторных возможностей у этого контингента больных, также вытекают из показателей ИР и СДО СМА плода, которые имеют тенденцию к снижению у беременных 3 группы с УПЭ на 5,6% и 4,7% при ЭРК, на 2,8%, 6,3% - при Гипер РК, но статистически недостоверны, по сравнению с ФТБ (табл. 9).

Показатели периферического сопротивления сосудов ИР и СОД в 4 группе беременных с ТПЭ значительно увеличились на 17,9% ($P < 0,001$) и 51,9% ($P < 0,001$) при ГипоРК, на 9,0% ($P < 0,01$) и 40,4% ($P < 0,001$) при ЭРК, на 15,4% ($P < 0,001$) и 48,1% ($P < 0,001$) при ГиперРК, по сравнению с ФТБ, что указывает на развитие у этого контингента больных нарушений плодового кровообращения и выраженной гипоксии плода. Эти выводы также подтверждаются тем, что ИР и СДО статистически достоверно снизились на 26,8% ($P < 0,001$) и 34,2% ($P < 0,001$) при ГипоРК, 11,3% ($P < 0,01$) и 28,4% ($P < 0,001$) при ЭРК, на 16,9% ($P < 0,001$) и 20,5% ($P < 0,001$) при ГиперРК у беременных 4 группы с ТПЭ, по сравнению с ФТБ.

Церебро-плацентарное отношение, отражающее соотношение ИР СМА к ИР АрП дополнительно свидетельствует о достоверном снижении данного коэффициента у беременных 4 группы с ТПЭ: при ГипоРК на 41,1% ($P < 0,001$), ЭРК на 20,9% ($P < 0,001$) и ГиперРК на 48,8% ($P < 0,001$), по сравнению с ФТБ (табл. 8).

Таким образом, у беременных с УПЭ и ТПЭ выявляются разной степени выраженности нарушения МПК и ППК, имеющие прямую корреляционную зависимость от режима кровообращения матери, тяжести состояния и течения основного заболевания.

У беременных с УПЭ с ЭРК и ГиперРК выявленные изменения МПК и ППК компенсируются регулируемыми механизмами, но у 28,6% с эукинетическим типом гемодинамики отмечается I ст.: 1а – компенсированные нарушения маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке, у 71,4% больных с гиперкинетическим типом гемодинамики II ст.: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, имеющее компенсированный характер без значительных критических изменений.

У беременных с ТПЭ отмечены значительные нарушения МПК и ППК, выраженные во всех подгруппах больных: у 22,6% ЭРК и 12,9% с ГиперРК – выявляется в основном II ст. с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающих критических изменений, но регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока «матери и плода» находятся в состоянии субкомпенсации; у 64,5% с ГипоРК существует критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (появление реверсного диастолического кровотока) при глубоких нарушениях маточно-плацентарного кровотока и декомпенсации регулирующих механизмов центральной и регионарной гемодинамики. В связи с тем, что нарушения ЦГ, ЛГ, МПК и ППК имеют взаимозависимый и взаимотягущающий характер, то выявление режима кровообращения, состояния регионарной гемодинамики, МПК и ППК должно стать неотъемлемой ча-

стью в протоколах диагностики и лечения беременных с пре- и эклампсией, что даст возможность ранней диагностики, профилактики, прицельной коррекции нарушений у этого контингента больных.

4.3. Кислородтранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией в зависимости от режима кровообращения

Необходимым условием функционирования организма как при физиологическом течении беременности, так и во время пре- и эклампсии является адекватное кровообращение, которое обеспечивает доставку кислорода матери и плоду. Важную функцию в управлении параметрами центральной, легочной и регионарной гемодинамики, маточно-плацентарного кровотока играет сосудистый тонус, который регулируется центральными и периферическими механизмами: автономной нервной системой, гуморальными биологически активными веществами и медиаторами (катехоламины, вазоконстрикторы), а также эндокринной системой (антидиуретический гормон), на местном уровне происходит ауторегуляция сосудистого тонуса.

У исследованной категории больных выявлено несколько критериев нарушения: во-первых, повышение сосудистого тонуса, САД, ДАД, СДД и ОПСС, снижение СВ и СИ, УО, повышение ЛСС, СДЛА, РЛЖ и РПЖ вплоть до развития недостаточности; во-вторых, анемия разной степени выраженности; в-третьих, нарушение ГФЛ с развитием микротромбозов в сосудах легких, преципитацией легкими фибриногена и интерстициальным отеком; в-четвертых, нарушение коллоидно-онкотического давления, осмолярности крови, водно-электролитного и кислотно-основного состояния крови; в-пятых, другие причины - повышенный обмен и катаболизм, соматические нагрузки, сопутствующие заболевания и осложнения и др. Поэтому вышеуказанные причины являются непосредственными факторами, нарушающими КТФ крови, что в конечном итоге вызывает гипоксию матери и плода, СЗРП, различные осложнения до, во время и после родов. Поэтому, изучая показатели кровообращения, в частности СВ и др., сатурацию, количество Нв, рО₂,

параметрическим расчетным путем можно оценить состояние процессов доставки и потребления кислорода, что имеет важное научно-клиническое и практическое значение для диагностики, выбора тактики профилактики и лечения беременных с пре- и эклампсией.

При сопоставлении данных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований у беременных с пре- и эклампсией выявлена разнонаправленность изменений КТФ крови: содержания O_2 , доставки O_2 к тканям, потребления и степени утилизации O_2 в зависимости от вида гемодинамических нарушений, тяжести основного заболевания и развития его осложнений (табл. 9, 10).

Исследованиями показателей КТФ крови у беременных 3 группы с УПЭ 35 (53,1%) определено, что в зависимости от нарушения гемодинамики, которые протекают в основном в виде ГиперРК у 25 (71,4%) и ЭРК у 10 (28,6%) отмечается достоверное снижение Hb на 12,2% ($P<0,01$) и 19,1% ($P<0,05$), PaO_2 на 10,2% ($P<0,01$) и 23,4% ($P<0,001$), по сравнению с ФТБ, что снизило $StaO_2$ на 2,4% ($P<0,01$) и 5,3% ($P<0,001$) соответственно. При этом отмечалось статистически недостоверное снижение насыщения гемоглобина O_2 в венозной крови. В-А разница $Ca-vO_2$ в при ГиперРК достоверно увеличилась на 9,9% ($P<0,01$) и при ЭРК снизилась на 14,2% ($P<0,01$).

Реальный транспорт кислорода (PTO_2) зависит от сердечного индекса и артерио-венозной разницы по кислороду. Выявлено, что PTO_2 при ГиперРК выше, чем при ЭРК, так, при первом режиме СИ выше, чем при втором типе, поэтому при ЭРК PTO_2 достоверно снизился на 18,7% ($P<0,001$) и статистически достоверно повышен на 32,6% ($P<0,001$) при ГиперРК, по сравнению с ФТБ (табл. 9). В связи с этим индекс кислородного потока, также зависящий от СИ и сатурации кислорода, при ГиперРК повысился на 20,7% ($P<0,001$), при ЭРК имелась тенденция к его снижению на 5,4%.

Исследования параметров потребления кислорода у беременных с умеренной преэклампсией показали, что они зависят от СВ и разницы содержания кислорода в артериальной и венозной крови, что при ЭРК достоверно

снизилось на 19,2% ($P < 0,001$) и достоверно увеличилось, по сравнению с ФТБ, у беременных с гиперкинетическим режимом кровообращения на 5,6% ($P < 0,05$). Эти данные подтверждаются показателями ИПО₂, который также достоверно снизился на 19,3% ($P < 0,01$) и недостоверно на 1,0% при ГиперРК, по сравнению с ФТБ.

В связи с тем, что у беременных с УПЭ нарушения гемодинамики связаны с повышением ОППС, то периферическое шунтирование кислорода (ПШК) увеличилось при ГиперРК на 44,2% ($P < 0,001$), а при ЭРК на 64,9% ($P < 0,001$). Усиление ПШК приводит к нарушению тканевой экстракции кислорода ИТЭО₂ и достоверному увеличению индекса ИСТТО₂ на 22,4% ($P < 0,001$) при ГиперРК и на 12,4% при ЭРК ($P < 0,001$) (табл. 9).

Таким образом, у беременных с УПЭ выявлены нарушения всех звеньев КТФ крови: насыщения гемоглобина кислородом, транспорта, экстракции и утилизации, одной из причин которых являются гемодинамические нарушения. Однако, независимо от причин, при снижении содержания кислорода в артериальной крови важное значение имеет не только его количество, но и состоятельность компенсаторных механизмов. При их несостоятельности возникают признаки гипоксии тканей, степень выраженности которых зависит от тяжести основного патологического процесса. Нарушения режимов кровообращения (ГиперРК, ЭРК), приводящие к патологическим изменениям КТФ, являются патогенетическими звеньями в утяжелении состояния беременных с УПЭ, перехода их в тяжелую эклампсию и развития осложнений при несвоевременной диагностике и коррекции.

Кислородтранспортная функция крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией в зависимости от типа гемодинамики

Показатели	ФТБ n=10	3 группа УПЭ n=35 (53,1%)		4 группа ППЭ n=31 (46,9%)		
		ЭРК n = 10 (28,6%)	ГиперРК n = 25 (71,4%)	ГипоРК n =20 (64,5%)	ЭРК n =7 (22,6%)	ГиперРК n =4 (12,9%)
Нв, г/л	118,2±3,6	102,6±5,2 (-19,1%)*	103,8±4,3 (-12,2%)**	82,5±4,5 (-30,2%)*	84,4±3,8 (-28,6%)*	86,6±3,1 (-26,7%)*
РаО ₂ , мм рт.ст.	89,3±2,6	68,4±2,8 (-23,4%)*	80,2±2,6 (-10,2%)*	56,3 ±3,2 (-36,9%)*	62,2±2,8 (-30,3%)*	75,4±2,5 (-15,6%)*
РvО ₂ , мм рт.ст.	46,6±1,2	44,3±0,6 (-4,9%)	48,4±0,7 (+3,8%)	43,2±0,7 (-7,3%)*	43,8±0,6 (-6,0%)*	48,3±0,8 (+3,6%)
StaO ₂ , %	96,3±0,6	91,2±0,7 (-5,3%)*	94,0±0,6 (-2,4%)*	84,6±0,8 (-12,2%)*	87,3±0,7 (-9,3%)*	92,6±0,8 (-3,8%)*
StvO ₂ , %	74,0±0,7	68,8±0,5 (-7,0%)*	69,7±0,7 (-5,8%)*	63,4±0,6 (-14,3%)*	65,7±0,5 (-11,2%)*	70,7±0,6 (-4,5%)*
CaO ₂ , мл/л	157,8±6,4	130,3±6,6 (-17,4%)*	135,3±7,2 (-14,3%)*	97,2±5,6 (-38,4%)*	102,6±6,5 (-35,2%)*	111,7±7,3 (-29,2%)*
CvO ₂ , мл/л	121,3±7,3	98,2±5,6 (-19,0%)*	94,2±6,4 (-22,3%)*	72,8±5,7 (-40,0%)*	77,2±6,1 (-36,3%)*	85,2±6,4 (-29,8%)*
Ca-vO ₂ , мл/л	37,4±1,2	32,1±1,1 (-14,2%)*	41,1±0,7 (+9,9%)*	24,4±0,6 (-34,8%)*	25,4±0,5 (-32,1%)*	26,5±0,7 (-29,1%)*
PTO ₂ , мл/мин ⁻¹ /м ²	130,2±3,1	105,9 ±3,3 (-18,7%)*	172,6±2,6 (+32,6%)*	46,4±3,2 (-64,4%)*	68,6±2,1 (-47,3%)*	108,6±4,1 (-16,6%)*
ИКП, мл/мин ⁻¹ /м ²	327,1±10,2	309,4±12,2 (-5,4%)	394,8±12,6 (+20,7%)*	160,7±13,4 (-50,9%)*	235,7±10,8 (-27,9%)*	379,7±15,1 (+16,1%)*
ПО ₂ мл/мин. м ²	140,4±3,3	120,9±2,6 (-19,2%)*	148,2±3,2 (+5,6%)*	89,0±4,1 (-36,6%)*	95,0±3,1 (-41,4%)*	118,8±4,2 (-32,3%)*
ИП O ₂ усл. ед.	93,6±4,3	75,6±3,8 (-19,3%)*	92,6±4,2 (-1,0%)	55,6±4,8 (-40,6%)*	59,4±3,8 (-36,5%)*	74,3±4,3 (-20,6%)*
ПШК	7,7±0,14	12,7±0,16 (+64,9%)*	11,1±0,12 (+44,2%)*	29,9±0,14 (+288,3%)*	21,9±0,12 (+184,4%)*	16,5±0,16 (+114,3%)*
ИТЭO ₂ , усл. ед.	0,23±0,014	0,24±0,012 (+4,3%)	0,30±0,013 (+30,4%)*	0,25±0,015 (+8,7%)	0,25±0,012 (+8,7%)	0,24±0,014 (+4,3%)
ИСТТО ₂ , усл. ед	0,58±0,012	0,65±0,014 (+12,1%)*	0,71±0,016 (+22,4%)*	0,77±0,014 (+32,8%)*	0,77±0,017 (+32,8%)*	0,76±0,015 (+31,1%)*

Примечание: * - P< 0,05; ** - P< 0,01; *** - P< 0,001; проценты группы ФТБ и группам больных

Исследования, проведенные у 31 (46,9%) беременной в 4 группе с ТПЭ, выявили значительные нарушения центральной и легочной гемодинамики: ГипоРК отмечен у 20 (64,5%); ЭРК у 7 (22,6%); ГиперРК у 4 (12,9%) пациенток, с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочка сердца, а также с наличием у беременных с ТПЭ анемии тяжелой степени, нарушений ГФЛ компенсированного характера с выраженными проявлениями и субкомпенсированных с развитием ДВС и микротромбообразования в легких, приводящих к повышению внутрилегочного давления и усилению работы левых и правых отделов сердца с клиническими проявлениями их недостаточности. При этом становятся клинически значимыми и видимыми нарушения КТФ, приводящие к более тяжелым осложнениям течения беременности и родов у беременных с ТПЭ. Наиболее клинически выраженные тяжелые нарушения отмечаются при ГипоРК, так как, по сравнению с ЭРК и ГиперРК, нарушения КТФ при нём более глубокие. Как видно из таблицы 10, $StaO_2$ снижена на 12,2% ($P<0,001$), на 9,3% ($P<0,001$) и на 3,8% ($P<0,01$), парциальное напряжение кислорода также достоверно снижено на 36,9% ($P<0,001$), 30,3% ($P<0,001$) и на 15,6% ($P<0,01$) соответственно по подгруппам при ГипоРК, с ЭРК и ГиперРК, по сравнению с ФТБ. Также падает содержание O_2 в артериальной и венозной крови по сравнению с ФТБ: CaO_2 на 38,4% ($P<0,001$), на 35,2% ($P<0,001$) и 29,2% ($P<0,001$); CvO_2 на 40,0% ($P<0,001$), 36,3% ($P<0,01$) и на 29,8% ($P<0,01$) соответственно по подгруппам (табл. 9).

В связи с этим у беременных с ТПЭ значительно снизился PTO_2 : при ГипоРК на 64,4% ($P<0,001$), ЭРК на 47,3% ($P<0,001$) и ГиперРК на 16,6% ($P<0,001$), по сравнению с ФТБ, связано это, в первую очередь, с тем, что СИ при ГипоРК $1,9\pm 0,26$ л/мин/м² (снизился на 45,7%, по сравнению с ФТБ), при ЭРК $2,7\pm 0,14$ л/мин/м² (снизился на 22,8%, по сравнению с ФТБ) и ГиперРК $4,1\pm 0,16$ л/мин/м² (увеличился на 17,2%, по сравнению с ФТБ), имеется значительное снижение А-В разницы по кислороду во всех подгруппах. Соответственно этому, ИКП, также зависящий от СИ и сатурации кислорода, при

ГипоРК достоверно снизился на 50,9% ($P < 0,001$), при ЭРК на 27,9% ($P < 0,001$), а при ГиперРК имело место достоверное повышение на 16,1% ($P < 0,001$).

Исходя из снижения реального транспорта и артерио-венозной разницы содержания кислорода, выявлено статистически достоверное снижение показателей PO_2 и IPO_2 при ГипоРК на 36,6% ($P < 0,001$) и на 40,6% ($P < 0,001$), при ЭРК на 41,4% ($P < 0,001$) и на 36,5% ($P < 0,001$), при ГиперРК на 32,3% ($P < 0,001$) и на 20,6% ($P < 0,01$) соответственно, по сравнению с ФТБ.

Значительное повышение ОПСС при ГипоРК и снижение потребления кислорода у этих беременных достоверно увеличило ПШК на 288,3% ($P < 0,001$), при ЭРК на 184,4% ($P < 0,001$) и при ГиперРК на 114,3% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с ФТБ. Выявлены нарушения тканевой экстракции кислорода и сосудисто-тканевого транспорта по показателям $IT\dot{E}O_2$ и $ISTT\dot{O}_2$, которые значительно увеличились: при ГипоРК на 8,7% ($P < 0,05$) и 32,8% ($P < 0,001$), ЭРК на 8,7% и 32,8% ($P < 0,001$), ГиперРК на 4,3% и 31,1% ($P < 0,001$). Необходимо отметить, что утилизация и усвояемость тканями кислорода снизились в связи с внутриклеточным нарушением метаболизма, развитием синдрома больной клетки и трансминерализации, нарушением калий-натриевого насоса, внутриклеточным отеком органелл и внутриклеточным ацидозом, а также другими причинами, связанными с нарушением микроциркуляции, реологии с развитием порочного круга шунтирования и сброса крови в микроциркуляторном русле. Полученные данные позволили заключить, что низкие величины доставки и потребления кислорода у беременных во всех подгруппах с ТПЭ, особенно выраженных при ГипоРК, свидетельствуют о гипоксическом повреждении тканей и переходе к анаэробному метаболизму.

Таким образом, у беременных с ТПЭ отмечаются более глубокие нарушения КТФ крови, которые напрямую зависят от типа гемодинамических сдвигов, требуют ранней диагностики и своевременной коррекции у этого тяжелого контингента больных.

Исследования, проведенные у 22 (25,0%) пациенток 5 группы с ЭП, вскрыли глубокие нарушения центральной и легочной гемодинамики: ГипоРК выявлен у 13 (59,1%); ЭРК у 5 (22,7%); ГиперРК у 4 (18,2%), что сопровождалось повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца, а при ГипоРК - и их недостаточностью.

Также как и у беременных с ТПЭ, при ЭП отмечается выраженная анемия тяжелой степени, нарушения ГФЛ, в основном протекающие в виде субкомпенсированных и декомпенсированных сдвигов с локальным микротромбообразованием, преципитацией фибриногена и интерстициальным отеком в легких, приводящих к легочной гипертензии и усилению работы левых и правых отделов сердца с клиническими проявлениями их недостаточности. Поэтому нарушения КТФ крови становятся неизбежными и приводят к более тяжелым осложнениям беременности и родов у этого контингента больных женщин. Клинически выраженные тяжелые нарушения гомеостаза протекают при всех видах нарушения кровообращения, но наиболее ярко при ГипоРК, так как нарушения КТФ при этом наиболее глубокие.

Как показано в таблице 10, по подгруппам при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК $StaO_2$ снижена на 16,3% ($P<0,001$), на 11,3% ($P<0,001$) и на 6,1% ($P<0,001$), при этом PaO_2 также достоверно снижено на 41,4% ($P<0,001$), на 31,6% ($P<0,001$) и на 21,2 % ($P<0,001$) соответственно при сравнении с показателями при ФТБ. Статистически достоверно падает содержание O_2 в артериальной и венозной крови, по сравнению с ФТБ (табл. 11): CaO_2 на 48,7% ($P<0,001$), на 39,3% ($P<0,001$) и на 27,9% ($P<0,001$); CvO_2 - на 52,3% ($P<0,001$), 41,2% ($P<0,001$) и 30,2% ($P<0,01$) соответственно по подгруппам, по сравнению с ФТБ. Вследствие этого достоверно снижаются показатели В-А разницы по кислороду во всех подгруппах (табл. 10). У беременных с ЭП значительно снизился PTO_2 : при ГипоРК на 64,2% ($P<0,001$), ЭРК на 52,9% ($P<0,001$) и ГиперРК на 10,6% ($P<0,01$), по сравнению с ФТБ. Падение реального транспорта кислорода связано со значительным снижением CaO_2-CvO_2 и СИ, составляющего при ГипоРК $2,0\pm 0,18$ л/(мин \times м²) (снизился на 42,8%, по

сравнению с ФТБ), при ЭРК $2,5 \pm 0,16$ л/(мин \times м²) (снизился на 28,6%, по сравнению с ФТБ) и ГиперРК $4,0 \pm 0,22$ л/(мин \times м²) (увеличился на 14,3%, по сравнению с ФТБ). Поэтому ИКП, также зависящий от СИ и StO₂, при ГипоРК достоверно снизился на 50,7% (P<0,001), при ЭРК на 34,6% (P<0,001), при ГиперРК достоверно повысился на 10,5% (P<0,05). Вследствие снижения показателей реального транспорта O₂ и содержания вено-артериальной разницы по кислороду выявлено статистически достоверное снижение показателей PO₂ и ИПО₂: при ГипоРК на 37,2% (P<0,001) и на 41,1% (P<0,001), при ЭРК на 35,1% (P<0,001) и на 39,2% (P<0,001) и при ГиперРК на 19,7% и на 24,8% (P<0,01) соответственно к данным показателям при ФТБ. Полученные показатели связаны с изменениями СВ (при ГипоРК снизился на 42,8% (P<0,001), при ЭРК на 35,9% (P<0,001) и при ГиперРК на 23,4% (P<0,001), по сравнению с ФТБ) и разницей сатурации кислорода по артериальной и венозной крови, которая также достоверно снизилась по подгруппам в зависимости от типа гемодинамики (табл. 10). Повышение ОПСС и снижение потребления кислорода у беременных с ЭП достоверно увеличило ПШК при ГипоРК на 296,1% (P<0,001), при ЭРК на 249,3% (P<0,001) и при ГиперРК на 138,9% (P<0,001) соответственно, по сравнению с показателями при ФТБ. Выявлены нарушения тканевой экстракции кислорода и сосудисто-тканевого транспорта, которые значительно увеличились по показателям ИТЭO₂ на 26,1% (P<0,001), 13,0% и 13,3% и ИСТТО₂ на 65,5% (P<0,001), 39,7% (P<0,001) и 32,7% (P<0,001) соответственно при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК по сравнению с ФТБ.

Таким образом, у беременных с ЭП выявлены более глубокие нарушения КТФ крови, чем при УПЭ и ТПЭ, что имеет прямую корреляционную зависимость от типа гемодинамических нарушений, свидетельствует о гипоксическом повреждении тканей и переходе к анаэробному метаболизму, особенно выраженных при ГипоРК. Все вышеуказанные нарушения КТФ крови требуют ранней диагностики и своевременной коррекции регуляторных механизмов у этого тяжелого контингента больных.

Кислородотранспортная функция крови у беременных эклампсией в зависимости типа гемодинамики

Показатели	ФТБ n=10	5 группа ЭП n=22 (25,0%)		
		ГипоРК n=13 (59,1%)	ЭРК n=5 (22,7%)	ГиперРК n=4 (18,2%)
Нв, г/л	118,2±3,6	72,4±3,8 (-38,7%)*	80,5±5,2 (-31,9%)*	90,3±4,5 (-23,6%)*
РаО ₂ , мм рт. ст.	89,3±2,6	52,3±2,6 (-41,4%)*	61,1±2,4 (-31,6%)*	70,4 ±2,2 (-21,2%)*
РvО ₂ , мм рт. ст.	46,6±1,2	39,1±0,7 (-16,1%)*	40,7±0,8 (-12,7%)*	47,2±0,6 (+7,7%)
StaО ₂ , %	96,3±0,6	80,6±0,8 (-16,3%)*	85,5±0,7 (-11,2%)*	90,4±0,8 (-6,1%)*
StvО ₂ , %	74,0±0,7	57,4±0,6 (-22,4%)*	63,6±0,6 (-14,1%)*	67,4±0,7 (-8,9%)*
СаО ₂ , мл/л	157,8±6,4	81,2±5,6 (-48,7%)*	95,8±6,1 (-39,3%)*	113,7±7,2 (-27,9%)*
СvО ₂ , мл/л	121,3±7,3	57,9±5,3 (-52,3%)*	71,3±4,8 (-41,2%)*	84,6±5,2 (-30,2%)*
Са-vО ₂ , мл/л	37,4±1,2	23,3±0,6 (-37,7%)*	24,5±0,5 (-34,5%)*	29,1±0,7 (-22,2%)*
РТО ₂ , мл/мин ⁻¹ /м ²	130,2±3,1	46,6±3,2 (-64,2%)*	61,3±2,9 (-52,9%)*	116,4±2,8 (-10,6%)*
ИКП, мл/мин ⁻¹ /м ²	327,1±10,2	161,2±14,2 (-50,7%)*	213,8±12,5 (-34,6%)*	361,6±15,3 (+10,5%)*
ПО ₂ , мл/мин. м ²	140,4±3,3	88,2±3,4 (-37,2%)*	91,0±2,6 (-35,1%)*	112,7±3,6 (-19,7%)*
ИПО ₂ усл. ед.	93,6±4,3	55,1±3,8 (-41,1%)*	56,9±4,2 (-39,2%)*	70,4±4,5 (-24,8%)*
ПШК	7,7±0,14	30,5±1,2 (+296,1%)*	26,9±1,1 (+249,3%)*	18,4±0,85 (+138,9%)*
ИТЭО ₂ , усл. ед.	0,23±0,014	0,29±0,016 (+26,1%)*	0,26±0,014 (+13,0%)	0,26±0,016 (+13,0%)
ИСТТО ₂ , усл.ед	0,58±0,012	0,96±0,014 (+65,5%)*	0,81±0,012 (+39,7%)*	0,77±0,013 (+32,7%)*

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ. СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И КРОВООБРАЩЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»

5.1. Общие принципы и особенности интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии

На современном этапе развития акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии, а также смежных дисциплин, занимающихся патогенетическим обоснованием лечения пре- и эклампсии, за последние десятилетия сделан большой скачок в снижении материнской и перинатальной смертности, но еще остаются нерешенными многие проблемы, что является причиной развития тяжёлых осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Несмотря на разработанные международные рекомендации по классификации, диагностике и лечению: МКБ-10, Российской ассоциации акушеров-гинекологов и ассоциации акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, статические показатели материнской и перинатальной смертности, развивающиеся осложнения во время беременности, родов и послеродового периода не удовлетворяют специалистов и современное общество. Одной из причин этого, во-первых, является то, что практическое здравоохранение функционирует при постоянно растущем и меняющемся потоке методических рекомендаций, приказов по лечению пре- и эклампсии, а также достижений фармакологии и фармации на фоне всё возрастающего количества нового поколения медикаментозных средств и антигипертензивных препаратов. При этом не отработаны четкие общепринятые рекомендации по выбору групп и дозировок антигипертензивных препаратов на основе доказательной медицины, и каждое профессиональное сообщество или клиника имеют свои схемы лечения. Во-вторых, наиболее весомыми причинами являются до конца не изученные этиология и патогенез эклампсии, которые в 30% случаев возникают внезапно при любой степени тяжести преэклампсии: по данным

Савельевой Г.М. с соавт. [102, 103], у 20-38% пациенток с эклампсией развитие судорог было неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов гестоза; повседневно используемые, ежедневные рутинные и научные методы диагностики и профилактики имеют низкую прогностическую ценность в отношении развития эклампсии. В-третьих, судорожный приступ при эклампсии, приводящий к развитию органических осложнений, материнской и перинатальной смертности и инвалидности, связан с нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения, повышением тонуса мозговых сосудов, гиперперфузией и вазогенным отёком головного мозга с развитием СПОН, которые взаимосвязаны с эндотелиальной дисфункцией сосудов системы мать-плацента-плод, взаимно отягощают процесс беременности, родов и послеродового периода. В-четвертых, исследования, проведенные Савельевой Г.М. с соавт. [102, 103] для определения путей снижения частоты эклампсии и ее тяжелых осложнений на ретроспективном анализе 113 историй родов пациенток с этой патологией, показали, что имеются системные ошибки как в диагностике, так и в лечении этих пациенток: недооценка состояния, отсутствие учета симптомов преэклампсии – 85,2%; недостаточная и неадекватная противосудорожная терапия – 50,5%, полипрагмазия – 56%; большие объемы вводимой жидкости с преобладанием коллоидов (в том числе в послеродовом периоде) – 25,4%; неадекватное обезболивание в родах – 82,7%, неадекватная терапия в послеродовом периоде – 87%. Особое внимание обращала на себя полипрагмазия, т.к. применялись следующие препараты: сернокислая магнезия, седативные, антигипертензивные препараты (до 10 наименований), кортикостероиды, дезагреганты, диуретики, свежезамороженная плазма, коллоидные растворы [103]. Имеются и другие причины, рассмотренные в обзоре литературы.

Основным и базисным компонентом лечения является магниевая терапия. Однако наряду с использованием сульфата магния рекомендуют применять и другие антигипертензивные средства, а также в зависимости от выявленных нарушений гемодинамики, волевических, изменений осмотиче-

ского и коллоидно-онкотического давления плазмы - различные комбинации инфузионной терапии. Так, некоторыми исследователями проведена коррекция АД в соответствии с выявленным типом гемодинамики: гиперкинетический тип - пропранолол - 2 мг/кг в сутки; нормокинетический – допегит - 12,3 мг/кг/сутки; гипокинетический – клофелин - 0,00375 мг/кг/сутки, дополнительно при всех нарушениях применяли нифедипин - 0,05 мг/кг/сутки [47].

В нашей диссертационной работе при лечении мы руководствовались рекомендациями Национального руководства «Интенсивная терапия» (2011), Ассоциации акушеров-гинекологов Российской Федерации и Таджикистана, основанных на рекомендациях ВОЗ.

Показания к родоразрешению: тяжёлый гестоз и преэклампсия. Пролонгация беременности проводится до тех пор, пока сохраняется адекватное состояние внутриматочной среды, необходимое для поддержания роста и развития плода без опасности для здоровья матери. Лечение рекомендуется проводить в специализированном отделении реанимации или интенсивной терапии совместными усилиями акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога.

Основные принципы лечения тяжёлого гестоза: 1. профилактика судорожного синдрома; 2. антигипертензивная терапия; 3 инфузионно-трансфузионная терапия.

Для профилактики эклампсических судорог у беременных с тяжёлой преэклампсией применяют $MgSO_4$ (при непереносимости или магниевой интоксикации - диазепам): первоначальная доза 4 г в/в в течение 10-15 мин, в дальнейшем терапевтическая концентрация $MgSO_4$ равная 4-6 ммоль/л поддерживается внутривенной инфузией со скоростью 1-2 г/ч, при этом следует контролировать коленный рефлекс (исчезновение коленного рефлекса - признак гипермагниемии) и диурез (нарушение функции почек - диурез менее 35 мл/ч). В обоих случаях инфузию $MgSO_4$ необходимо прекратить до появления коленного рефлекса. Период полувыведения у здоровых составляет около 4 ч.

Эффекты $MgSO_4$ в зависимости от концентрации в плазме крови представлены в таблице 11. В терапевтической концентрации происходит угнетение нейромышечной передачи и ЦНС путём влияния на рецепторы глутаминовой кислоты, а в высоких - нарушение проводимости сердца и брадикардия. Наиболее опасный жизнеугрожающий эффект $MgSO_4$ - угнетение дыхания и остановка сердца. Антидотом является кальций, и при передозировке вводят 1 г глюконата кальция или 300 мг кальция хлорида внутривенно. Противосудорожную терапию проводят в течение 24 ч после родов.

Таблица 11

Эффекты сульфата магния*

Эффекты	Концентрация Mg^{2+} в плазме
Нормальный уровень в плазме	1,5-2,0 ммоль/л
Терапевтический диапазон	4,0-8,0 ммоль/л
Электрокардиографические изменения (удлинение интервала P-Q, расширение комплекса QRS)	5,0-10,0 ммоль/л
Потеря глубоких сухожильных рефлексов	10,0 ммоль/л
Депрессия дыхания	10,0-15,0 ммоль/л
Остановка дыхания и синоатриальная и АВ блокада	15,0 ммоль/л
Остановка сердца	20,0-25,0 ммоль/л

Примечание: * Национальное руководство «Интенсивная терапия»

Ассоциация акушеров-гинекологов Таджикистана на основании рекомендации ВОЗ кроме этого рекомендует обязательный мониторинг каждый час: оценка количества выделенной мочи; частоты дыхательных движений; наличие коленного рефлекса; обязательный осмотр старшего дежуранта каждые 4 часа. При появлении ранних признаков и симптомов магниевой интоксикации (тошнота, рвота, чувство жара, покраснение лица, нарушение зрения и моторная афазия, нарастание общей слабости) рекомендуют: инфузию $MgSO_4$ прекратить и перейти на диазепам (олигоурия менее 100 мл за 4 часа и частота дыхания 16 и менее в минуту, снижение коленного рефлекса); при снижении частоты дыхания менее 16 в минуту ввести антидот – глюко-

нат кальция или хлористый кальций 10% - 10,0 мл в/в медленно.

В таблице 12 представлена схема применения $MgSO_4$ при тяжелой преэклампсии и эклампсии, применяемая в Республике Таджикистан.

Таблица 12

Схема применения $MgSO_4$ при тяжелой преэклампсии и эклампсии**

Метод введения	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Примечание
в/м в каждую ягодицу (предварительно в/м лидокаин 2% - 1 мл)	10 г: по 5 г (20 мл 25% р-ра $MgSO_4$ или 10 мл 50% р-ра $MgSO_4$	5 г $MgSO_4$ (предварительно в/м лидокаин 2% - 1 мл)	Поддерживающая доза используется в амбулаторных условиях (при транспортировке). Целесообразно применять 50% раствор $MgSO_4$
в/в дозу растворить в растворе лактата Рингера	4-6 г (16 - 24 мл 25% р-ра) $MgSO_4$; при повторении судорог ввести еще 2 г в/в дополнительно	1 - 2 грамма - за час до родов, в родах и в течение 48 часов после родов! Разводить в растворе Рингера 10 г сухого вещества $MgSO_4$ в 500 мл	Нельзя вводить чистый 50% р-р $MgSO_4$, обязательно развести до концентрации 20%; скорость введения жидкости составляет 50 мл; для уменьшения объема вводимой жидкости можно приготовить более концентрированный р-р $MgSO_4$

Примечание: ** Национальные стандарты диагностики и лечения гипертензии беременных РТ

Схема применения диазепама при тяжелой преэклампсии и эклампсии**

Нагрузочная доза: 10 мг диазепама в/в медленно в течение 2 мин.

Поддерживающая доза: 40 мг диазепама растворить в 500 мл раствора лактата Рингера и вводить в/в капельно для поддержания женщины в состоянии седации, но оставляя её в сознании. При возобновлении судорог повторно ввести нагрузочную дозу: 10 мг диазепама в/в медленно в течение 2 мин.

При угнетении дыхания, которое может наступить, если доза превысит

30 мг за 1 час: провести ИВЛ; не использовать более 100 мг диазепама в течении 24 часов; использовать диазепам только при отсутствии, передозировке или непереносимости $MgSO_4$.

Примечание: ** Национальные стандарты диагностики и лечения гипертензии беременных РТ

Антигипертензивное лечение* рекомендуют, если систолическое АД превышает 140 и диастолическое 90 мм рт.ст. Во избежание нарушения кровоснабжения плаценты не рекомендуется резкое снижение диастолического артериального давления. Для выбора препаратов и контроля адекватности терапии целесообразно определение параметров ЦГ (ЭхоКГ, реовазография), суточный мониторинг АД. Диуретики показаны только для лечения отека легких.

В таблице 13 представлены рекомендуемые классы антигипертензивных препаратов, их дозы, действие и осложнения. Многими исследованиями доказано, что препаратами первого ряда являются нифедипин, клонидин, анаприлин. Необходимо отметить, что применение нитратов - нитроглицерина и нитропрусида натрия - имеет серьёзные осложнения, внутриутробную задержку роста плода оказывает атенолол, поэтому эти препараты не рекомендованы к использованию. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали, что антигипертензивная терапия у женщин с гестозом или преэклампсией не улучшает перинатальные исходы.

По мнению многих исследователей, а также и по нашему мнению, антигипертензивная терапия преэклампсии должна быть подобрана индивидуально для каждой больной в соответствии с выявленным типом гемодинамических нарушений и направлена на физиологическую нормализацию гемодинамики как при нормально протекающей беременности. Определив гемодинамический режим кровообращения, необходимо применять индивидуально подобранные лекарственные антигипертензивные средства, воздействующие преимущественно на конкретный механизм нарушения - возбуди-

мость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др.

Таблица 13

**Антигипертензивные препараты в терапии
тяжелого гестоза и преэклампсии***

Препараты	Класс	Терапия пре-эклампсии	Терапия тяжелого гестоза	Побочные эффекты
Метилдопа	Блокатор центральных адренорецепторов		250 мг внутрь 3-4 раза	Седативный
Клонитидин	α -адреномиметик	100-300 мг в/в	до 300 мг/сутки в/м или энтерально	седативный, синдром отмены
Гидралазин	Периферический вазодилататор	5-10 мг в/в, можно ввести повторно	20-40 мг	рефлекторная тахикардия
Нифедипин	Блокатор медленных кальциевых каналов	10 мг per os каждые 15-20 мин до достижения эффекта. Парентерально медленно 6-10 мкг/кг и далее с помощью инфузомата 6-14,2 мкг/кг в минуту	10-30 мг per os	головная боль, рефлекторная тахикардия
Лабетол	α , β -адреноблокатор	5-10 мг в/в, можно ввести повторно удвоенную дозу через 15 мин до максимальной дозы 300 мг	100-400 мг внутрь через 8 часов	брадикардия матери и плода
Пропранолон	Неселективный β -адреноблокатор	10-20 мг внутрь	10-20 мг внутрь	брадикардия матери и плода

Примечание: * «Интенсивная терапия» - Национальное руководство РФ

При проведении инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ)* рекомендуется воздерживаться от введения больших объемов жидкости, так как возможна гипергидратация и отек легких по причине повышения ОППС и ва-

зоспазма, у этих больных снижен сосудистый объём, организм остро реагируют на перегрузку жидкостью. В то же время полностью отказаться от введения инфузионных растворов невозможно. Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация, т.е. «лучше недолить, чем перелить».

ИТТ рекомендована в объеме 1-1,2 л/сут.; темп инфузии не более 40-45 мл/ч (максимальный – 80); предпочтение отдают кристаллоидным растворам; диурез должен быть положительным (отрицательный баланс жидкости); ЦВД - 3-4 см водн.ст. Диуретики применяют только при отеке легких. Трансфузия альбумина рекомендуется при гипоальбуминемии (менее 25 г/л), лучше после родоразрешения.

Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной анестезии, парентеральной антигипертензивной терапии, внутривенном введении сульфата магния, при олигурии или признаках центральной дегидратации (при низком ЦВД).

В Национальном руководстве «Интенсивная терапия» (2011) рекомендованы следующие подходы к лечению эклампсии: 1. стабилизация состояния; 2. достижение противосудорожного эффекта; 3. снижение АД.

Во-первых, немедикаментозное лечение: оценка проходимости дыхательных путей, давление на перстневидный хрящ (для предотвращения аспирации желудочного содержимого), кислородотерапия; поворот на левый бок; неинвазивный мониторинг: АД, ЧСС, сатурации кислорода, контроль диуреза.

Во-вторых, медикаментозное лечение: противосудорожная и антигипертензионная терапия. Для противосудорожной терапии по показаниям применяют несколько лекарственных средств: $MgSO_4$ - 5 г внутривенно за 10-15 мин, затем - 2 г/ч капельно дозатором; бензодиазепины (диазепам) - 20 мг в/м или в/в; барбитураты (фенобарбитал) - 0,2 г/сутки внутрь.

При неэффективности и повторных судорогах рекомендуется дополнительное введение 2 г $MgSO_4$, диазепама, а также внутривенное применение общих анестетиков, миорелаксантов и перевод на ИВЛ.

Антигипертензивную терапию эклампсии рекомендуется проводить в соответствии с региональными стандартами, так как нет единых стандартов и не доказано преимуществ какого-либо гипотензивного препарата при этой патологии. Рекомендации по классу, показаниям и осложнениям представлены в таблице 13.

**Национальные стандарты диагностики и лечения гипертензии беременных Республики Таджикистан, составленные по рекомендациям ВОЗ и утвержденные МЗиСЗ РТ, представлены в следующей редакции:

антигипертензивная терапия проводится с целью профилактики кровоизлияния в мозг, гипертензивной энцефалопатии;

при критическом уровне АД 160/105 мм рт.ст. и выше;

необходим строгий контроль динамики снижения АД (при быстром снижении диастолического артериального давления развивается угроза гибели плода);

рекомендуется снижать АД ниже критического и сохраняя при этом адекватный объем кровотока в системе мать-плацента-плод;

рекомендуется АД диастолическое поддерживать на уровне 90-100 мм рт.ст. и АД систолическое не выше 160 мм рт.ст.;

во время беременности следует использовать один препарат;

при возникновении пре- и эклампсии рекомендуется использовать препараты короткого действия (нифедипин, лабетолол, гидралазин и др.), для безопасности плода - метилдопа.

Методика введения гидралазина: по 5 мг в/в медленно каждые 5 мин. до снижения АД; при необходимости можно повторять введение каждый час; можно вводить каждые 2 часа 12,5 мг в/м.

Методика введения нифедипина: дать 10 мг внутрь, при отсутствии эффекта (АД диастолическое выше 110 мм рт.ст. и выше) через 10 мин. дать дополнительно еще 10-20 мг; максимальная доза 160 мг; в сочетании с фентанилом и MgSO₄ мониторинг АД и гиповолемии, ЧД и коленного рефлекса.

Так же как в рекомендациях РФ, в стандартах РТ абсолютно противопоказаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину (каптоприл, эналаприл и др.). Учитывая все неблагоприятные эффекты, не рекомендованы к применению диазоксид®, кетансерин® и ателолол. Также не рекомендуют любые диуретики.

Инфузионно-трансфузионная терапия*. Современными исследованиями не доказано преимуществ ни одного из плазмозаменителей во время интенсивной терапии эклампсии на исход беременности и родов. Однако, отмечено, что ограничение вводимой жидкости положительно влияет на результат, и в первую очередь это касается прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома. Инфузию (только кристаллоиды) проводят в объёме до 80 мл/ч, оптимально — 40-45 мл/ч. Контроль проводимой ИТТ осуществляют по темпу диуреза: менее 30 мл/ч — олигурия; 30-50 мл/ч — сниженный диурез; 50-60 мл/ч и более — адекватный диурез.

Протокол медикаментозной терапии эклампсии до родов*

Внутривенно магния сульфат 5 г в течение 5-10 мин., далее со скоростью 2 г/ч.; диазепам 20 мг; фенобарбитал 0,2 мг. При сохранении судорожной готовности - тиопентал натрия 100-200 мг внутривенно капельно и ИВЛ. Инфузионная терапия в объёме до 40-45 мл/ч (только кристаллоиды). Гипотензивная терапия.

При сохранённом сознании после приступа судорог следует продолжать консервативную терапию в течение 1-4 ч с насыщением магния сульфатом и наблюдением за неврологическим статусом. В эти же сроки необходимо произвести родоразрешение.

При отсутствии сознания после приступа судорог (коме) необходимо начать проведение ИВЛ в условиях вводного наркоза тиопенталом натрия с последующим срочным родоразрешением.

Кроме представленных в рекомендациях и регионарных стандартах схем лечения, в комплексную терапию тяжёлых форм преэклампсии и эклампсии включают применение антиоксидантов, мембраностабилизаторов,

инфузионную, седативную и эфферентную терапии и многое другое, так как эта патология протекает как полиорганная или полисистемная недостаточность с глубокими нарушениями гомеостаза – ДВС в разных стадиях, ОПечН или HELP-синдром, ОПП, СОЛП, энцефалопатия, сердечно-сосудистая недостаточность и др., что требует особого подхода в диагностике, профилактике и лечения этих осложнений.

В стандарты лечения не включены некоторые важные патогенетические звенья, например эндотелиальная дисфункция, которая, по мнению многих исследователей, является ключевым звеном в развитии критического круга патологических нарушений органов и систем с развитием СПОН.

Также одним из ключевых звеньев, по нашему мнению, являются нарушения ГФЛ, регулирующие систему гемостаза и фибринолиза, приводящие к развитию ДВС-синдрома в легких и в последующем во всем организме, а также легочной гипертензии и нарушений ЦГ, протекающие в различных режимах кровообращения - гипо-, гипер-, эукинетическом и приводящие к нарушениям МПК, кислородтранспортной функции крови и неблагоприятным исходам беременности, родов и послеродового периода при пре- и эклампсии, что подтверждено нашими исследованиями, представленными в главах 3 и 4.

В связи с этим кроме применения стандартов лечения пре- и эклампсий многие исследователи проводят изучение других различных препаратов, схем лечения и диагностики, направленных на выявление новых звеньев в патогенезе развития и утяжеления этого контингента больных.

Исходя из целей и задач нашего исследования, на основании изучения статистических данных исследований, проведенных различными авторами, а также клинического материала, полученного в процессе собственных исследований, мы изучили 2 группы беременных с пре- и эклампсией, получивших лечение 2 схемами на основе патогенетических нарушений.

1 группа беременных с пре- и эклампсией – проведен ретроспективный анализ историй болезней и собственных исследований, которые получали

стандартное лечение: магнизиальная терапия (по рекомендациям Российской ассоциации акушеров-гинекологов и ассоциации акушеров-гинекологов Республики Таджикистана); гипотензивную терапию в зависимости от типа нарушения кровообращения (гипо-, гипер-, эукинетический); ацетилсалициловую кислоту 60 – 80 мг в сут. в сочетании с курантилом по 25–50 мг 3 раза; низкомолекулярные антикоагулянты (фраксипарин по 0,3–0,6 мл или клексан по 0,4–0,6 мл в сут п/к); инфузионную терапию - 6% раствор рефортана по 250,0 мл; с плацентарной недостаточностью - 20% актовегин по 5,0 мл в растворе NaCl 0,9% 250,0 мл; дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома у матери и плода.

Дополнительно к стандартной схеме по показаниям применяли симптоматическую с использованием бронхолитиков и улучшающих функцию почек препаратов (эуфиллин по 0,1–0,2 г 2–3 раза в день и канефрон по 2 табл. 3 раза *res os*); печени (эссенциале по 2 капс. 3 раза или хофитол по 2 табл. 3 раза *res os*), метаболизм (цитофлавин, АТФ и рибоксин) и витаминотерапию (поливитамины для беременных).

2 группа беременных с пре- и эклампсией – в стандартное лечение дополнительно включено применение L-аргинина, гелиокислородной терапии и ингаляции гепарина по разработанной нами схеме.

Наряду с общими рекомендованными методами интенсивной терапии пре- и эклампсий, мы особое значение уделяли медикаментозной коррекции синтеза тромбоксана и простаглицлина. Уменьшение синтеза тромбоксана за счет подавления активности циклооксигеназы в тромбоцитах - ацетилсалициловая кислота 60 – 80 мг в сут. в сочетании с курантилом - оказывает положительное влияние на течение преэклампсии и при задержке внутриутробного развития плода, также возможно использование индометацина, фенилбутазона и др. по показаниям.

Для профилактики и лечения производили стимуляцию синтеза простаглицлина (дипиридамола) или замедление метаболизма простаглицлина (небольшие дозы фуросемида по показаниям). Также возможно проведение за-

местительной терапии синтетическими простациклинами (эпопростенол, Pgl₂), которые обладают свойствами активного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов, но при рандомизации групп не были включены в перспективное исследование, так как рассматриваются в другой научно-исследовательской работе, разрабатываемой на кафедре.

При умеренной преэклампсии у 10 беременных применялась водно-иммерсионная компрессия, как метод противоотёчной терапии и нормализации гемодинамики.

При поступлении беременных в клинику, исходя из целей и задач нашего исследования, мы изучили гемодинамику матери и определили, что: в 3 группе с УПЭ из 35 (53,1%) больных ЭРК отмечен у 10 (28,6%), Гипер РК - у 25 (71,4%); в 4 группе с ТПЭ из 31 (46,9%) ЭРК выявлен у 7 (22,6%), Гипер РК – у 4 (12,9%), ГипоРК – у 20 (64,5%); в 5 группе из 22 (25,0%) беременных с эклампсией ЭРК отмечен у 5 (22,7%), Гипер РК – у 4 (48,2%), ГипоРК - у 13 (59,1%). В связи с наличием 3 видов нарушения кровообращения у беременных с пре- и эклампсией лечение АГ нами проводилось в зависимости от выявленного типа нарушения на основании методов, представленных выше.

Лечение гиперкинетического варианта АД. У беременных с тяжелой пре- и эклампсией с ГиперРК вариантом АГ (глава 4) препаратом выбора для коррекции АД служили β-блокаторы, в частности пропранолол или обзидан, эффективность которых обусловлена их отрицательным хроно- и инотропным действием (уменьшают СВ увеличивают ОППС вследствие сокращения гладкой мускулатуры артериол). Для нивелирования нежелательных эффектов мы комбинировали их с нифедипином.

Также при тяжёлых формах преэклампсии отмечается противорвотный эффект пропранолола (обусловленный адреноблокадой триггерной зоны дна IV желудочка) в комбинации с нифедипином (снижается потребность миокарда в кислороде без нарушений маточно-плацентарного кровотока и частоты сердцебиения плода), выражен токолитический эффект (для лечения

преждевременных родов и снятия гипертонуса матки), снижается синтез тромбоксана и уменьшается агрегация тромбоцитов, увеличивается анальгетический эффект наркотических анальгетиков без влияния на их метаболизм, отмечается положительная динамика роста плода и снижение частоты развития СОЛП.

В течение 7 суток после рождения мы контролировали не только ЦГ, ЛГ и гемостаз, но также уровень глюкозы крови матери и плода в связи с воздействием этих препаратов на гемодинамику и углеводный обмен.

Комбинированное использование пропранолола с нифедипином при АГ с ГиперРК вариантом кровообращения и активное динамическое наблюдение за параметрами ЦГ, ЛГ и МПК в процессе терапии показало клиническую эффективность в снижении систолического и диастолического давления, уменьшении отёчности, увеличения скорости диуреза, облегчения течения и прогноза заболевания, что свидетельствует об улучшении функции ССС и приближении параметров гемодинамики к нормокинетическому типу, характерному для физиологического течения беременности.

Лечение эукинетического варианта АД. У беременных с тяжелой пре-и эклампсией с ЭРК вариантом кровообращения отмечалась гипертензия, протекавшая на фоне повышенного ОПСС при нормальных величинах СВ и клинически более тяжелом течении беременности. При ЭРК в течении артериальной гипертензии преобладает сосудистый механизм, в связи с чем мы использовали стимуляторы центральных α -адренорецепторов - допегит (метилдопа) в сочетании с блокатором медленных кальциевых каналов нифедипином (коринфар), которые снижают ОПСС, АДС и АДД, а также СДД (не снижается до показателя ФТБ), не влияя на величину СВ, не вызывают уменьшения почечного и маточного кровотока и поддерживают адекватный кровоток в системе мать-плод, улучшают микроциркуляцию.

По нашему мнению, при преэклампсии и эклампсии применение допегита в монотерапии и при комбинации с нифедипином даёт возможность значительно уменьшить материнскую и перинатальную смертность.

Лечение гипокINETического варианта АД. У беременных с тяжелой пре- и эклампсией при АГ с ГипоРК клинические проявления протекают значительно тяжелее, чем при ЭРК и ГиперРК, так как процесс идет на фоне низкого СВ при высоких показателях ОПСС, значительном уровне СДД, снижении сократительных свойств миокарда левого желудочка и значительной тахикардии. Поэтому для снижения АД и коррекции ЦГ у этой категории больных мы использовали клофелин в сочетании с нифедипином, что увеличивает СВ, умеренно снижает ОПСС, отличается безопасностью для матери и плода, комбинация обладает способностью уменьшать стрессовый выброс адренокортикотропного гормона, а также блокировать высвобождение кортизола и норадреналина, обладает выраженным токолитическим действием для лечения и предупреждения преждевременных родов.

Таким образом, лечение артериальной гипертензии у беременных с пре-эклампсией и эклампсией нами осуществлялось на основании режима нарушения кровообращения и гемодинамики и по полученным результатам сравнимо с полученными данными других авторов [35, 65].

Как указывалось выше, в базисный стандарт терапии пре- и эклампсии не входят препараты, воздействующие непосредственно на эндотелиальную дисфункцию, регулирующие нарушения ГФЛ и кислородтранспортную функцию крови, хотя в конечном итоге вся проблема сводится к гипоксии плода и матери, при которой возникают проблемы недоразвития, гипоксии и антенатальной гибели плода, что в свою очередь запускает и замыкает патологический круг критического состояния.

В связи с тем, что барьерная роль эндотелия сосудов, как активного органа, давно известна, это определяет его главную роль в организме человека для поддержания гомеостаза: вазодилатация и вазоконстрикция; синтез и ингибирование факторов пролиферации; гемостаз – синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов; местного воспаления – выработка про- и противовоспалительных факторов. Эндотелиальная дисфункция – дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных,

антипролиферативных факторов с одной стороны (NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора и др.) и вазоактивных, протромбических, пролиферативных факторов с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена). На современном этапе также большое значение отводится снижению эндотелий-зависимой вазодилатации - внутриклеточному свободнорадикальному окислению, которое нарушено при пре- и эклампсии.

Поэтому у беременных с пре- и эклампсией без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции проблема развития осложнений не может быть успешно решена. Для медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции необходимо создание равновесия описанных выше факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсация дефицита других. Исследования некоторых авторов показали, что нитраты восстанавливают нехватку NO, ингибиторы АПФ блокируют синтез АТ III и препятствуют разрушению кининов; антагонисты кальция тормозят активность АТ III и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилатирующий эффект NO; ингибиторы эндотелинпревращающего фермента и блокаторы эндотелиновых рецепторов тормозят действие этого пептида [100]. Однако необходимо отметить, что ингибиторы АПФ и нитраты противопоказаны при беременности, как указывалось выше.

Поэтому на основании проведенных рандомизированных исследований для коррекции вышеуказанных нарушений у 10 беременных с умеренной, 10 с тяжелой преэклампсией и 10 с эклампсией в комплексе лечения мы использовали L-аргинин, цитофлавин, вобэнзим и гелиокислородную терапию.

Эффективность применения L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких рандомизированных исследованиях [177], обследовавших 28 пациенток с преэклампсией и 46 пациенток с гестационной гипертензией, 61 беременную с преэклампсией [208], 62 беременных с гестационной гипертензией. При этом отмечено достоверное снижение

САД и ДАД, среднего АД на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO^{2-} и NO^{3-}) и уровня L-цитруллина в плазме крови.

L-аргинин вводили внутривенно 20 г/сут. в течение 7 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут. в течение 2–3 недель, на фоне стандартизированной диеты с пониженным содержанием азота в дополнение к стандартной терапии. L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии, что доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием 83 беременных с преэклампсией. K. Rytlewski и соавторы (2006) установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии, СДО, повышение индекса пульсации средней мозговой артерии и церебро-плацентарного коэффициента, при этом отмечалось значительное повышение NO в крови матери и плода, по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию [177].

Для антиоксидантной терапии ФПН плода и матери мы использовали метаболический антигипоксикант цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12-24 часа, всего 5 инфузий. Наши исследования подтвердили данные о положительном влиянии цитофлавина, как на мать, так и на плод, за счет снижения активности ПОЛ и нормализации гемокоагуляционных свойств крови, стабилизации мембран нервных и глиалиновых клеток к воздействию ишемии, улучшения коронарного и мозгового кровотока, что дает возможность пролонгирования беременности, улучшения и снижения СЭИ и адаптационной реакции в системе мать-плацента-плод, профилактики дальнейшего усугубления ФПН. Янтарная кислота улучшает клеточное дыхание, её выраженный антиоксидантный эффект предотвращает образование ПОЛ и улучшает энергетический обмен; инозин–нуклеозид, предшественник АТФ, стимулирует окислительно-восстановительные процессы и метаболизм клеток, нормализует тканевое дыхание и повышает активность ферментов цикла Кребса, улучшает коронарное кровообращение и силу сокращения миокарда, снижает агрегацию тромбоцитов, проявляются также другие положительные

эффекты метаболизма; никотинамид стимулирует синтез никотинадениндинуклеотида и никотинадениндинуклеотидфосфата, акцептирует и переносит протоны в многочисленных окислительно-восстановительных реакциях, обеспечивает нормальный ход многих видов обмена, в т.ч. энергетического; рибофлавин регулирует окислительно-восстановительные процессы, поддерживает процессы фагоцитоза, играет важную роль в синтезе эритропоэтина и гемоглобина, способствует улучшению функций печени и микрофлоры кишечника и др.

Вобэнзим – комбинация высокоактивных ферментов, оказывающих противовоспалительное, фибринолитическое, противотёчное, антиагрегантное и вторично анальгезирующее действие. Ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма, уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими клетками, повышает элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления и ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ и отмирающих тканей, нормализует проницаемость сосудистой стенки, снижает концентрацию тромбосана и агрегацию тромбоцитов, регулирует адгезию клеток крови, повышает способность эритроцитов изменять свою форму и эластичность, нормализует вязкость крови и снижает общее количество микроагрегатов, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также снабжение тканей кислородом и питательными веществами, имеет противовирусное и противомикробное действие, а также повышает эффективность антибиотикотерапии. При средней активности течения заболевания принимается по 5-7 таблеток 3 раза в сутки в течение 2-3 недель, затем по 3-5 таблеток 3 раза в сутки 2 недели. При высокой активности заболевания по 7-10 таблеток 3 раза в сутки 2-3 недели, затем по 5 таблеток 3 раза в сутки 2-3 месяца.

Кроме этого, для коррекции четырех форм смешанной гипоксии как у матери, так и плода: гипоксической, гемической, циркуляторной и тканевой, выявленных нами и представленных в главе 4, вызванных нарушениями раз-

личных звеньев гомеостаза и в том числе ГФЛ, гемостаза и реологии, а также кислородтранспортной функции крови - нами 10 беременным с тяжелой преэклампсией и 10 с эклампсией в комплексное лечение включена гелиокислородная терапия.

Респираторную терапию проводили в комплексе стандартного лечения пре- и эклампсии. В связи с токсическим действием O_2 , обусловленным денитрогенацией и задержкой элиминации CO_2 из организма, а также образованием гиалиновых мембран, вызванных нарушением ГФЛ, протекающим с преципитацией фибрина и фибриногена в сосудах лёгких и альвеолах с их реакцией с сурфактантом; раздражением нервных окончаний, находящихся в альвеолярной стенке, получающих сильное раздражение и рефлекторное действие на ЦНС, синокаротидную зону и различные периферические центры вегетативной нервной системы при длительной ингаляции, нами в клинике для лечения гипоксических состояний чистый кислород не применялся. Применялась гелиокислородная терапия. Обоснование лечебного применения гелия основано на его физико-химических свойствах и проведенных исследованиях [12, 81, 82, 116, 139].

Гелий обладает низкой плотностью (меньше, чем у кислорода и азота), меньшей растворимостью, чем эти газы; смесь кислорода с гелием также имеет более низкую плотность, чем чистый кислород, что вызывает уменьшение сопротивления при турбулентном течении; обладает высокой диффузионной способностью и теплопроводимостью; значительно снижает аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и тем самым облегчает работу дыхательной мускулатуры; размеры молекул гелия малы, имеют высокую текучесть и диффузионную способность, поэтому они легко проникают в ранее невентилируемые или плохо вентилируемые альвеолы, эффективно их расправляют и удерживают в таком состоянии; являются не только своеобразным "проводником" для кислорода, но и чисто механическим фактором, способствующим удалению внутритрахеального секрета (при вдыхании гелиокислородной смеси снижается нагрузка на дыхательные движения, что

значительно экономит энергию больного; позволяет эффективнее, чем при инсуффляции кислорода, выводить больного из тяжелого состояния.

Для лечения гипоксических состояний гелий-кислородная смесь подавалась по методике, разработанной и внедренной в клинике НЦРиД г. Душанбе М.К. Мурадовым и А.А. Аминовым (1968) через спирограф СГ-1М. У беременных с пре- и эклампсией - по оптимизированной методике Мурадова А.М. [81, 82].

Ингаляция гелий-кислородной смеси через спирограф СГ-1М имеет ряд преимуществ: способ основан на закрытом контуре дыхания; расход гелия 3–4 л для 20 ± 7 -минутного сеанса; не снижает температуры ингалируемой смеси; снижается нагрузка на дыхательные мышцы благодаря работе воздуходувки спирографа; отдых между сеансами гелио-кислородной терапии; возможность подключения системы спирографа при переводе больных на ИВЛ.

Суть способа такова: после предварительной дезинфекции пневмосистемы спирографа СГ-1М и стерилизации загубника в цилиндры СП1 и СП2 заливаем дистиллированную воду до уровня, обеспечивающего сохранение водяного замка при максимальном подъеме колокола. Ведерко поглотителя заполняется химическим поглотителем углекислого газа, и гнездо закрывается крышкой. Правый колокол заполняем смесью кислорода и гелия через штуцер пневмосистемы при включенном электродвигателе, штуцер закрывается. Через 10-15 секунд после заполнения аппарата смесью гелия и кислорода выключается электродвигатель. Открывается левый кран, и выпускается воздух из мертвого пространства аппарата, придавливая пальцами дно правого колокола спирографа, в связи с чем освобождается от гелий-кислородной смеси правый колокол и заполняется мертвое пространство спирографа смесью гелия и кислорода. Повторно заполняется правый колокол необходимым количеством кислорода и гелия для достижения желаемой концентрации газов (табл. 14).

**Зависимость концентрации гелия в спирографе СГ-1М
от количества введенного гелия и кислорода в подколокольное
пространство после предварительного заполнения мертвого
пространства 2 700 мл гелия и 2 700 мл кислорода**

Количество He, мл	Количество O ₂ , мл	Концентрация в спирографе, % (МП = 5 400)
2 000	2 000	37±2,3
2 500	1 500	49±2,7
3 200	2 200	53±3,1
3 400	2 000	56±3,6
3 100	1 300	76±3,2
3 000	1 000	67±2,9

Левый колокол заполняется кислородом через пневмокран К-1. Включаем правый электродвигатель воздуходувки. Для точной регуляции концентрации гелия и кислорода необходимо предварительно определить объем мертвого пространства спирографа СГ-1М, через которое производится гелий-кислородная ингаляция. Количество вводимого кислорода и гелия в подколокольное пространство аппарата для достижения желаемой концентрации газов зависит от мертвого пространства каждого отдельного аппарата. Мертвое пространство спирографа определяется согласно инструкции, прилагаемой к аппарату ПООЛ-1.

На свободный конец лицевого крана надевается резиновый загубник и, введя его в рот пациента, подключается к системе. Для прекращения носового дыхания накладывается носовой зажим, затем открывается лицевой кран. По окончании сеанса гелий-кислородной терапии отключаем пациента от спирографа, приводя лицевой кран в положение "закрыто" и снимаем носовой зажим. При таком способе ингаляции необходимо через каждые 1,5-2 часа работы аппарата сливать воду конденсата и заменять поглотитель углекислого газа. Начало интенсивной гелий-оксигенотерапии сопровождается за-

метным облегчением дыхания, но на 3 или 4 минуте может возникнуть и затруднение дыхания, которое ликвидируется быстрой сменой гелия и кислорода в спирографе. Для этого открываем лицевой клапан и легким надавливанием на дно первого колокола выпускаем наружу содержимое (гелий, кислород и углекислый газ) мертвого пространства. Смена гелий-кислородной смеси производится быстро и легко за 5-8 секунд. В последующем продолжаем терапию, через каждые 8-10 минут производим смену смеси новыми порциями гелия и кислорода. Клинический эффект от первого, основного, сеанса гелийоксигенотерапии мы наблюдали на 75 ± 7 минуте. Для этого приходится обновлять смесь в аппарате 5-6 раз. Продолжающиеся сеансы терапии продолжительностью 20 минут проводятся через каждые $90 \pm 5,2$ минут от основного сеанса. При проведении второго сеанса гелий-кислородной терапии на 8-10 минуте ингаляции возможно повторное появление затруднения дыхания, которое также ликвидируется сменой гелий-кислородной смеси в правом подколольном пространстве. При проведении дальнейших сеансов облегченное дыхание держится до конца ингаляции гелиокислородной смеси. Затрудненное дыхание может возникнуть в связи с накоплением азота и углекислого газа в пневмосистеме спирографа из невентилируемых или плохо вентилируемых участков легких, а это уже зависит от физических свойств гелиокислородной смеси, содержащей высокие концентрации гелия до 70%. Возможно, эффект гелиокислородной терапии в начале лечения связан с освобождением плохо вентилируемых и невентилируемых участков от накопления азота и углекислого газа. Через каждые $90 \pm 5,2$ минут больные охотно дышат через спирограф. Нами установлено, что продолжительность эффекта зависит от своевременных повторных сеансов, обязательным условием интенсивной гелиокислородной терапии считаем повторение сеанса приема гелия через каждые 90 минут [82].

Согласно протоколу медикаментозной терапии эклампсии, до родов при сохранении судорожной готовности при неэффективности внутривенно введенного магния сульфата 5 г в течение 5-10 мин и далее со скоростью 2

г/ч.; диазепам 20 мг; фенобарбитал 0,2 мг; мы вводили тиопентал натрия 100-200 мг внутривенно капельно; 10 больных вынужденно перевели на ИВЛ. Также при отсутствии сознания после приступа судорог (коме) начинали или продолжали проведение ИВЛ в условиях вводного наркоза тиопенталом натрия с последующим срочным родоразрешением. Вводный наркоз проводили с учётом риска развития высокой АГ: тиопентал натрия - 6-7 мг/кг и фентанил - 50-100 мкг.

Для предотвращения прогрессирования АГ на этапе операции до извлечения плода использовали ингаляционный анестетик севофлуран - до 1,5 об %.

После окончания кесарева сечения в условиях общей анестезии больным проводили продлённую ИВЛ в режиме нормовентиляции в условиях седатации тиопенталом натрия и тотальной миоплегии. Показания к продлённой ИВЛ: кома; кровоизлияние в мозг; коагулопатическое кровотечение; шок (геморрагический, септический, анафилактический и т.д.); СОЛП; нестабильная гемодинамика; прогрессирующая ПОН.

Длительность ИВЛ определялась в каждом конкретном случае и колебалась от нескольких часов до нескольких суток и недель.

Особенностью коррекции ГФЛ в субкомпенсированных и декомпенсированных стадиях нарушения, кроме клексана и гелиотерапии, мы использовали ингаляцию гепарина в суточной дозе от 250 до 750 ЕД/кг (300-500 ЕД/кг при субкомпенсированной стадии нарушения ГФЛ и 500-750 - при декомпенсированной стадии ГФЛ). Ингаляцию производили через ультразвуковой аппарат UsI-50, размер аэрозольных частичек не превышал 10 мкм. Суточную дозу делили на 2 приема. Гепарин разводили дистиллированной водой 1:4. Противопоказанием являлось снижение протромбина менее 50%, фибриногена менее 1 г/л и тромбоцитопения менее 100 г/л (табл. 15).

Таблица 15

Лекарственные препараты, рекомендуемые при стандартной, патогенетической и симптоматической терапии пре- и эклампсии

Лекарственные препараты	3 группа УПЭ n=35		4 группа ТПЭ n=31			5 группа ЭМ n=22		
	ЭРК	ГиперРК	ГипоРК	ЭРК	ГиперРК	ГипоРК	ЭРК	ГиперРК
Стандартные, базисные препараты								
Сульфат магния 25% по схеме	+	+	+	+	+	+	+	+
Лабетол +нифидипин	-	+	-	-	+	-	-	+
Допегит+нефидипин	+	-	-	+	-	-	+	-
Клонитидин+нифедипин	-	-	+	-	-	+	-	-
Гидралазин	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Дополнительные препараты патогенетического и симптоматического действия								
Аспирин 60-80 мг/сут + курантил по 25–50 мг 3 р.	+	+	+	+	+	+	+	+
Клексан 0,4–0,6 мл в сут п/к	-	-	+	+	+	+	+	+
Эуфиллин по 0,1–0,2 г 2–3 раза в день	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Канефрон по 2 табл. 3 раза в день	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Хофитол по 2 табл. 3 раза	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
АТФ или рибоксин в больших дозах	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Вобэнзим	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Инфузионная, трансфузионная и ингаляционная терапия								
6% раствор рефортана по 250,0 мл	-	-	+	+	+	+	+	+
20% актовегин по 5,0 мл + р-р NaCl 0,9% 250,0 мл.	-	-	+	+	+	+	+	+
L-аргинин 20 г/сут	-	-	+	+	+	+	+	+
Гелиокислородная терапия (70% на 30%) по схеме	+	+	+	+	+	+	+	+
Ингаляция гепарина 250-750 Ед/кг 2 раза в сутки	+	+	+	+	+	+	+	+

Таким образом, после проведения лечения по представленным выше схемам мы обследовали ГФЛ и оценивали её влияние на систему гемостаза в СВК и АК, показатели ЦГ, ЛГ и МПК после лечения, а также на развитие осложнений до, во время и после родов, исходы у матери и плода.

5.2. Состояние свертывания, антисвертывания и фибринолиза в венозной кубитальной, смешанной венозной и артериальной крови у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной стандартной и модифицированной интенсивной терапии

Анализ показателей свертывания, антисвертывания и фибринолиза у больных 3 группы с УПЭ при поступлении показал, что в ВКК отмечается гиперкоагуляция, сопровождающаяся процессами активации антисвертывающей и фибринолитических систем при снижении потенциала венозной крови. По показателями В-А разницы обнаружено активное влияние легких и эндотелия их сосудов на эти процессы, но они значительно снижены по сравнению с ПЗЖ и при ФТБ, что указывает на функционирование, но снижение ГФЛ у этой категории больных до стадии 1а – компенсации с начальными нарушениями ГФЛ, что требовало прицельной диагностики и коррекции этих нарушений (табл. 4).

Результаты исследований показателей гемостаза после КИТ у 31 беременной женщины с УПЭ 1 группы и 30 пациенток 2 группы показали положительную динамику не только в ВКК, но и улучшение состояния ГФЛ, выразившееся в повышении гемокоагуляционного потенциала как в СВК, так и в АК, но более высокого в отекающей артериальной крови от легких.

В бассейне ВКК выявлено удлинение ВСК по Ли-Уайту: в 1 группе на 12,9% ($P < 0,05$), во 2 группе на 31,2% ($P < 0,001$), по сравнению с показателями до КИТ. Необходимо отметить, что при сравнении ВСК по Ли-Уайту при УПЭ с ФТБ у 1 группы не выявлено достоверной разницы, но отмечено его увеличение на 6,4%, а во 2 группе оно достоверно увеличилось на 23,7% ($P < 0,01$), что свидетельствует о гипокоагуляции в этой группе больных после

КИТ. При межгрупповом сравнении ВСК по Ли-Уайту удлинилось во 2 группе на 16,3% ($P<0,05$), по сравнению с 1 группой больных, что свидетельствует в пользу модифицированной схемы лечения.

Анализ состояния ГФЛ по ВСК по Ли-Уайту у больных 1 и 2 групп выявил достоверное увеличение А-В разницы на 59,8% ($P<0,001$) и на 71,0% ($P<0,001$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ, что указывает на значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, по сравнению с 1-ой, на 18,7% ($P<0,01$). Сравнение ВСК по Ли-Уайту после КИТ и при ФТБ выявило, что АК гипокоагулировалась более чем на 52,9% к 1 группе ($P<0,001$) и на 81,6% ко 2 группе ($P<0,001$), что свидетельствует об эффективности КИТ, подобранной для обеих групп, но 2 схема оказалась более эффективной (рис. 4).

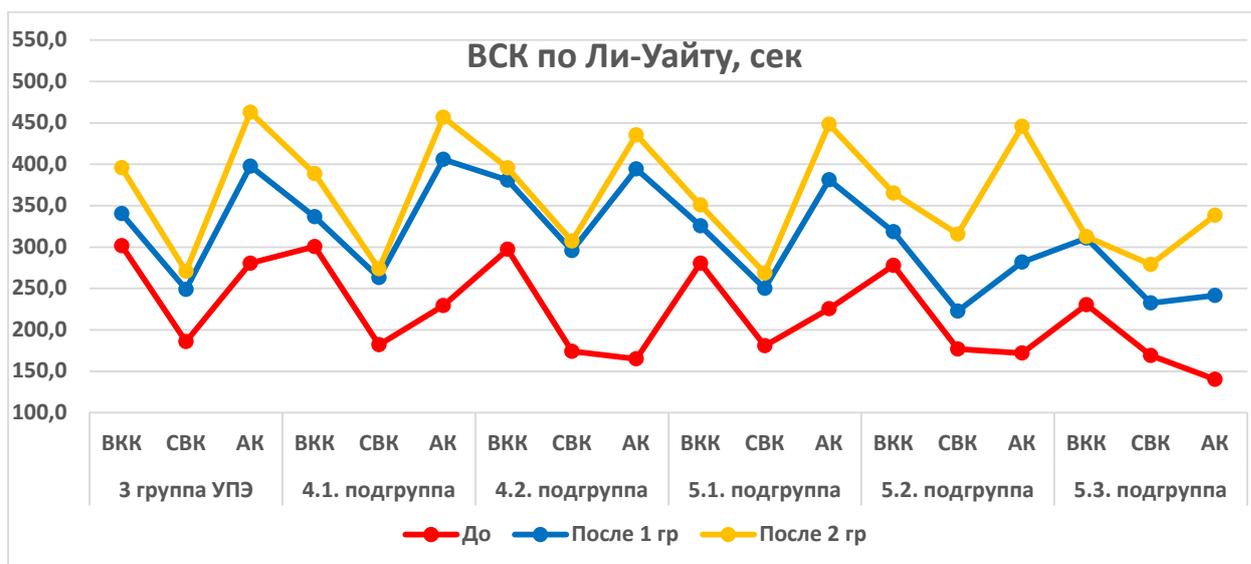


Рис. 4. ВСК по Ли-Уайту (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

В бассейне ВКК выявлено удлинение АЧТВ: в 1 группе на 16,4% ($P<0,01$), во 2 группе на 37,9% ($P<0,001$), по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение АЧТВ с этим показателем при ФТБ: у 1 группы показало тенденцию к его увеличению на 11,4%, во 2 группе - достоверное увеличение на 32,0% ($P<0,001$), что свидетельствует о значительной гипокоагуляции в этой группе больных после КИТ. Сравнение АЧТВ 1 группы ко 2 группе по-

сле КИТ показало увеличение его во 2 группе на 18,5% ($P<0,05$), по сравнению с 1 группой больных, что также свидетельствует о гипокоагуляции, более выраженной во 2 группе больных, т.е. более лучшим восстановлении ГФЛ.

Анализ В-А разницы по АЧТВ у больных 1 и 2 групп выявил достоверное увеличение на 22,4% ($P<0,01$) и на 18,9% ($P<0,01$), по сравнению с показателем до КИТ, при этом сравнение данных после КИТ к показателям при ФТБ показало увеличение на 88,2% к 1 группе ($P<0,001$) и на 17,4% ко 2 группе ($P<0,05$) (рис. 5).

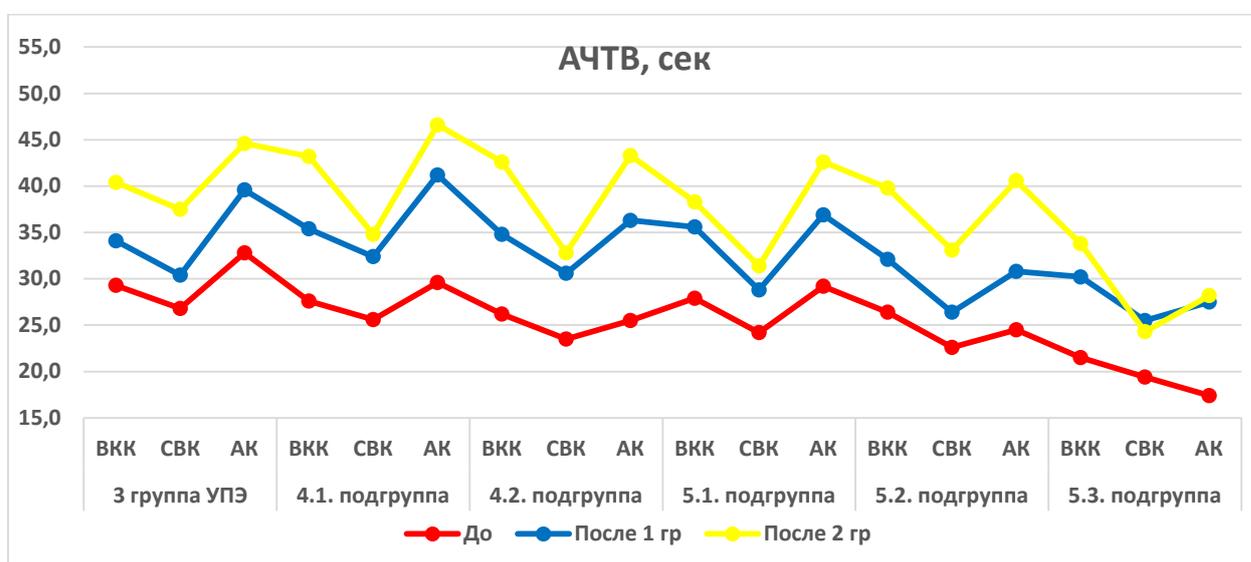


Рис. 5. АЧТВ (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

В бассейне ВКК отмечено снижение ПТИ в 1 группе на 21,5% ($P<0,001$), во 2 группе - на 24,7% ($P<0,001$), по сравнению с показателем до КИТ; сопоставление этого показателя с данными при ФТБ показало, что у 1 группы выявлено его снижение на 5,5% ($P<0,05$), во 2 группе - на 9,4% ($P<0,05$), что также свидетельствует о значительной гипокоагуляции в этих группах больных после КИТ. Анализ А-В разницы по ПТИ у больных 1 и 2 групп выявил его достоверное снижение на 33,4% ($P<0,001$) и на 34,5% ($P<0,001$), что указывает на значительное улучшение ГФЛ, по сравнению с показателями до КИТ. Сравнение ПТИ после КИТ к данным при ФТБ обна-

ружило его снижение в артериальной крови на 26,8% к 1 группе ($P<0,001$) и на 31,4% ко 2 группе ($P<0,001$), что указывает на усиление гипокоагуляции в оттекающей от лёгких артериальной крови, по сравнению с СВК в этих группах больных (рис. 6).

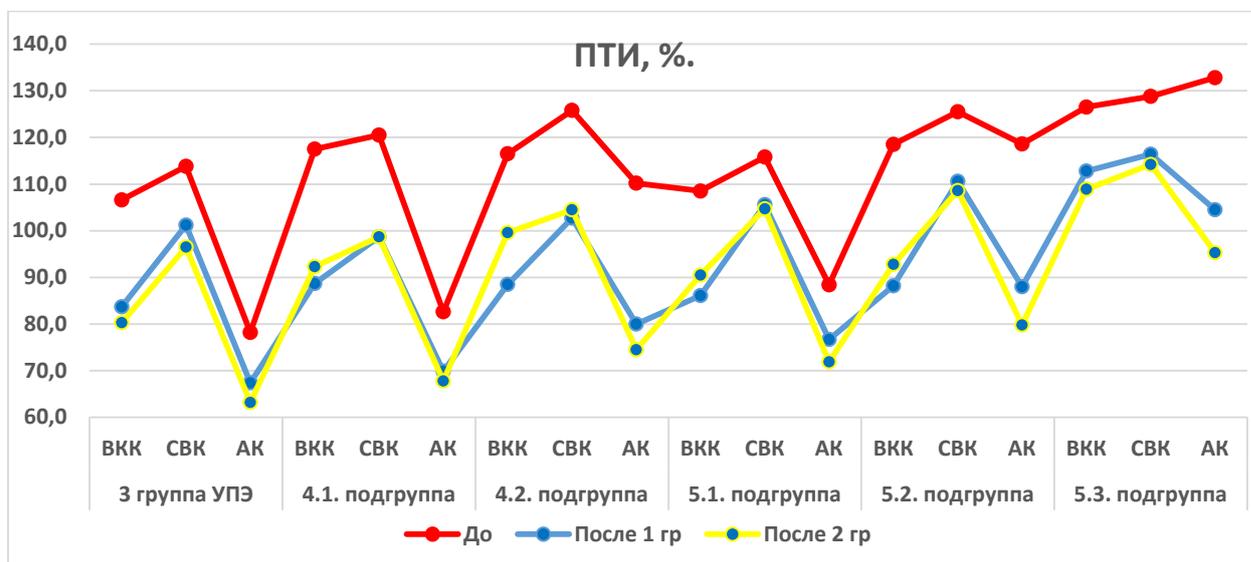


Рис. 6. ПТИ (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

При исследовании показателя МНО в бассейне ВКК обнаружено его увеличение в 1 группе на 12,5% ($P<0,001$) и во 2 группе на 25,0% ($P<0,001$), по сравнению с показателем до КИТ. Сравнительный анализ МНО до КИТ с этим показателем при ФТБ показал, что у 1 группы отмечено увеличение на 12,5% ($P<0,001$), а во 2 группе - на 25,0% ($P<0,001$), что также свидетельствует о значительной гипокоагуляции в этой группе больных после КИТ. Сравнение МНО 1 группы ко 2 группе после КИТ показало увеличение его во 2 группе на 11,5% ($P<0,05$), что также свидетельствует о более выраженной гипокоагуляции во 2 группе больных. Анализ В-А разницы по МНО у больных 1 и 2 групп выявил достоверное увеличение на 37,5% ($P<0,001$) и на 22,2% ($P<0,01$), что указывает на значительное улучшение ГФЛ, по сравнению с показателем до КИТ (рис. 7). При этом сравнение МНО после КИТ по группам к ФТБ выявило отсутствие статистически значимых данных, что является положительным признаком КИТ обеих схем лечения.

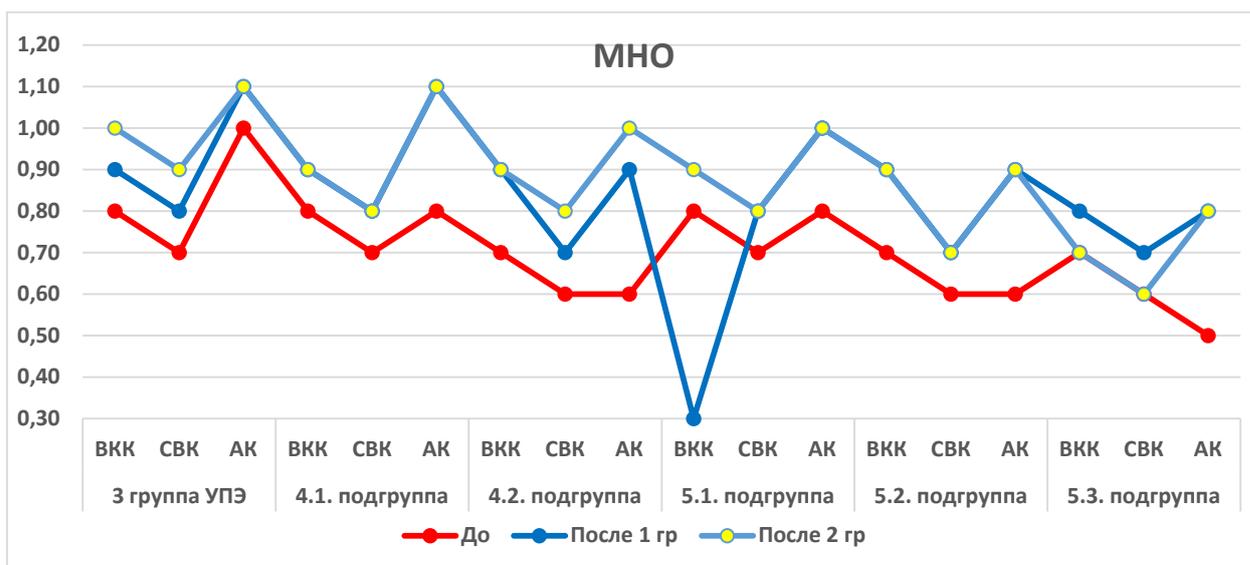


Рис. 7. МНО (BKK, SVK и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

Исследования, проведенные по исследованию концентрации Ca^{2+} в бассейнах BKK, SVK и АК, у беременных с УПЭ после КИТ показали отсутствие достоверных статистических изменений концентрации этого фактора свёртывания как по В-А разнице, так и по сравнению с ФТБ, что указывает на достаточный лечебный эффект у этих больных (рис. 8).

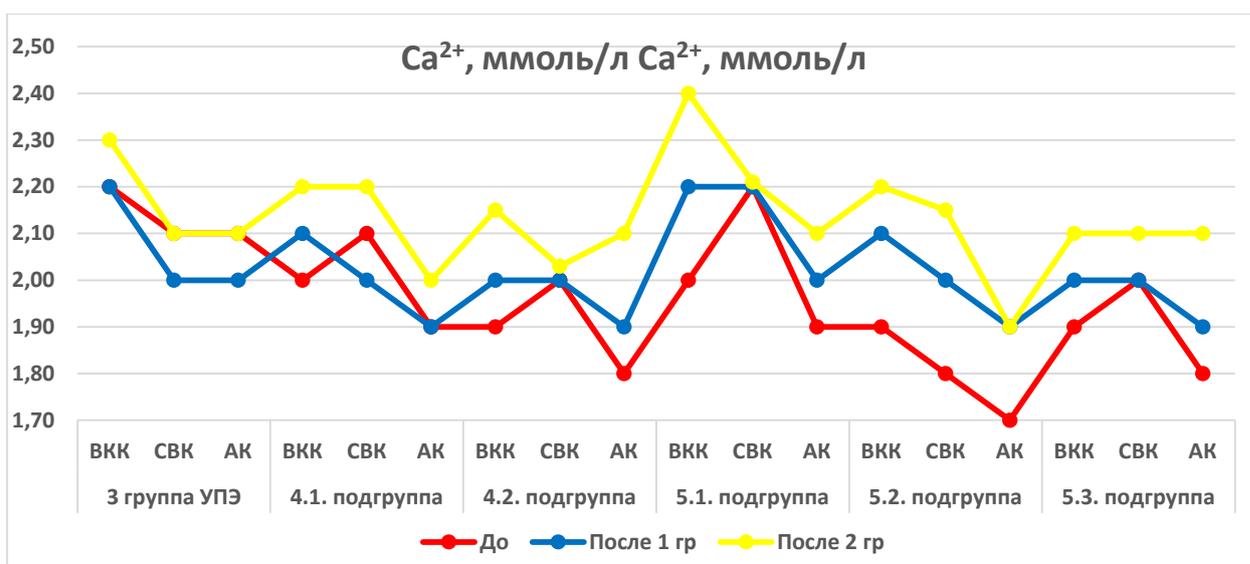


Рис. 8. Содержание Ca^{2+} (BKK, SVK и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

При исследовании содержания фибриногена в бассейне ВКК выявлена тенденция к его увеличению в 1 группе на 2,4%, во 2 группе на 7,0%, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение после КИТ по группам и при ФТБ показало также тенденцию к его увеличению в 1 группе на 4,8% и во 2 группе на 9,5%, что свидетельствует об отсутствии его потребления, как фактора свертывания, в этих группах больных после КИТ. Анализ В-А разницы по содержанию фибриногена у больных 1 и 2 групп отметил тенденцию к его увеличению на 4,4% и 6,7%, что указывает на восстановление белковообразовательной функции легких, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение уровня фибриногена после КИТ к данным при ФТБ показало отсутствие достоверных различий (рис. 9).

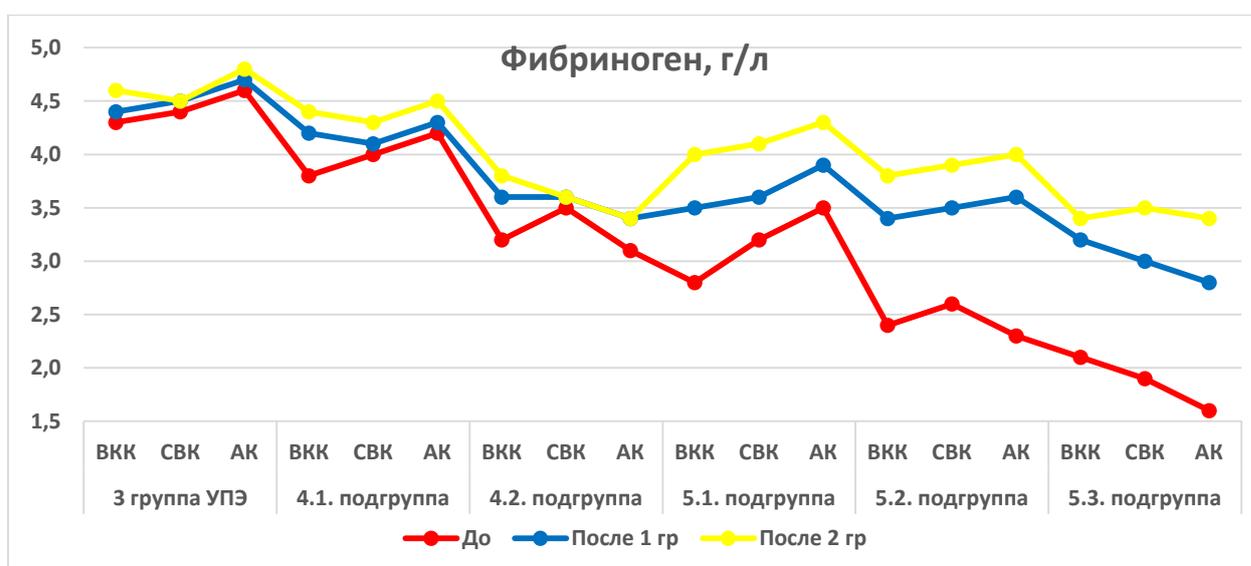


Рис. 9. Уровень фибриногена (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

Анализ показателей антисвёртывания (АТШ) в ВКК после КИТ в обеих группах выявил: в 1 группе тенденцию к увеличению его содержания на 13,0%, во 2 группе достоверное увеличение на 17,6%, хотя при поступлении больных он был ниже, чем при ФТБ, на 16,9% ($P < 0,05$). После КИТ эти показатели стали статистически недостоверны к данным при ФТБ. Анализ показателей антисвертывания в СВК и АК, а также влияния легких и эндотелия сосудов на этот процесс после КИТ обнаружил увеличение А-В разницы по

АТШ на 30,9% ($P<0,001$) и на 29,9% ($P<0,001$) в 1 и во 2 группах соответственно. При этом сравнение к показателю при ФТБ показало его увеличение на 173,4% и 164,6% соответственно, что указывает на активацию антисвертывающей системы легких и их эндотелия после КИТ (рис. 10).

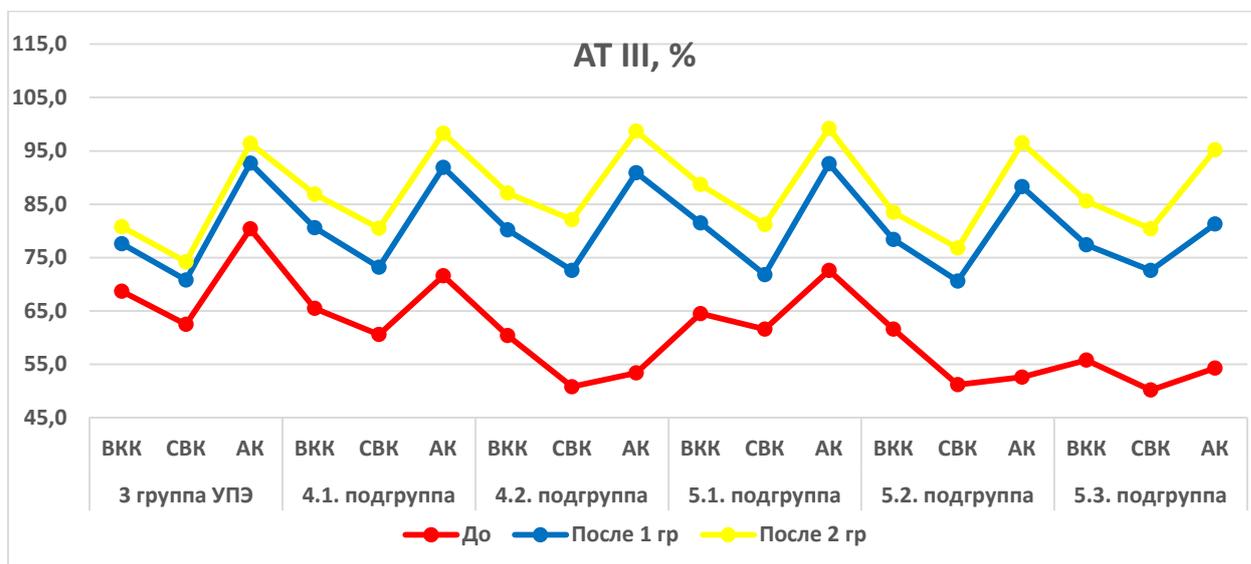


Рис. 10. АТ Ш (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

При поступлении у беременных с УПЭ отмечалось снижение фибринолитической активности в ВКК и увеличение компенсаторной активации фибринолиза в легких и их эндотелии. После КИТ отмечено увеличение ФАК в 1 группе на 5,1% и во 2 группе на 22,1% соответственно к показателям до лечения, при этом сравнение его с показателями при ФТБ обнаружило тенденцию к увеличению на 6,7% и 23,9% соответственно в 1 и 2 группах.

Анализ ФАК по В-А разнице показал её активацию в 1 группе на 15,8%, во 2 группе на 15,2%, при отсутствии достоверных статистически значимых показателей при ФТБ, что свидетельствует о стабилизации фибринолитической системы после КИТ у этого контингента больных.

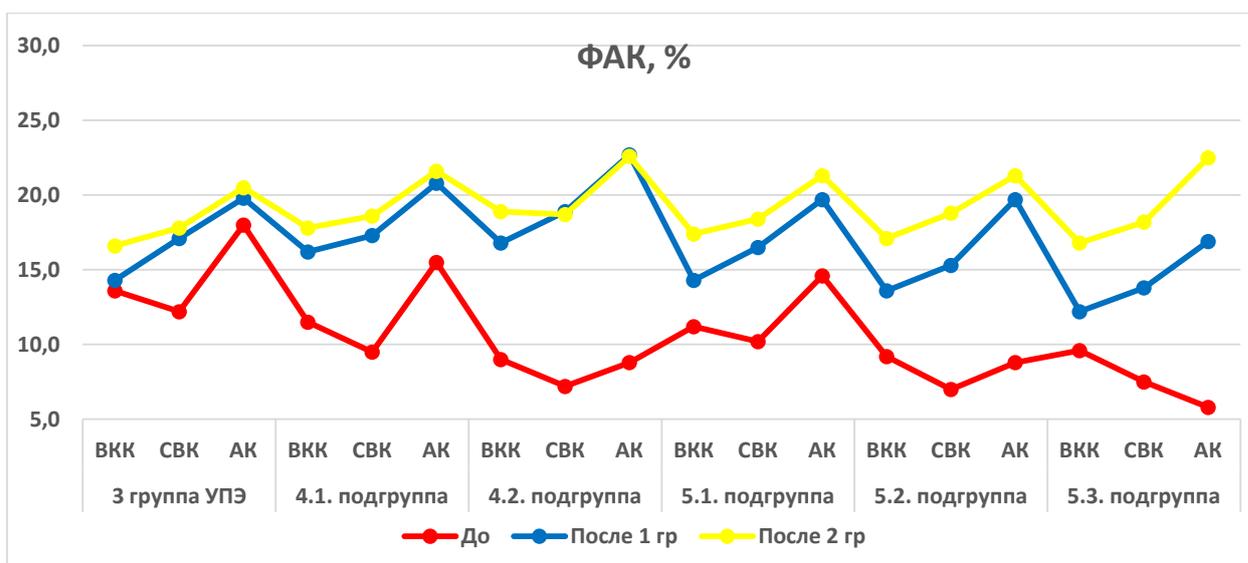


Рис. 11. ФАК (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

Интересные данные получены по содержанию продуктов деградации фибрина и фибриногена после КИТ. Так как до лечения содержание Д-димера в ВКК было увеличено на 36,9% ($P < 0,001$), по сравнению с данными при ФТБ, при этом в АК оно снижалось на 30,2% ($P < 0,001$), что указывало на активизацию ФАК в легких и эндотелии их сосудов, т.е. срабатывал компенсаторный регулирующий механизм коррекции начинающегося ДВС-синдрома. После КИТ в бассейне ВКК показатели Д-димера снизились в 1 группе на 52,8% ($P < 0,001$), во 2 группе на 42,8% ($P < 0,001$), по сравнению с данными до лечения. При сравнении этих показателей после КИТ с показателем при ФТБ выявлено, что они снижены на 35,5% ($P < 0,001$) и 21,7% ($P < 0,001$) соответственно в 1 и 2 группах, т.е. у этих больных концентрация Д-димера в ВКК после КИТ намного меньше, чем при ФТБ, что положительно влияет на гемостазиологический статус этих больных. На фоне общего снижения ПДФ после КИТ В-А разница по Д-димеру также снизилась в 1 группе на 13,4% и 19,1% соответственно, что является следствием активизации и восстановления ГФЛ у этого контингента больных.

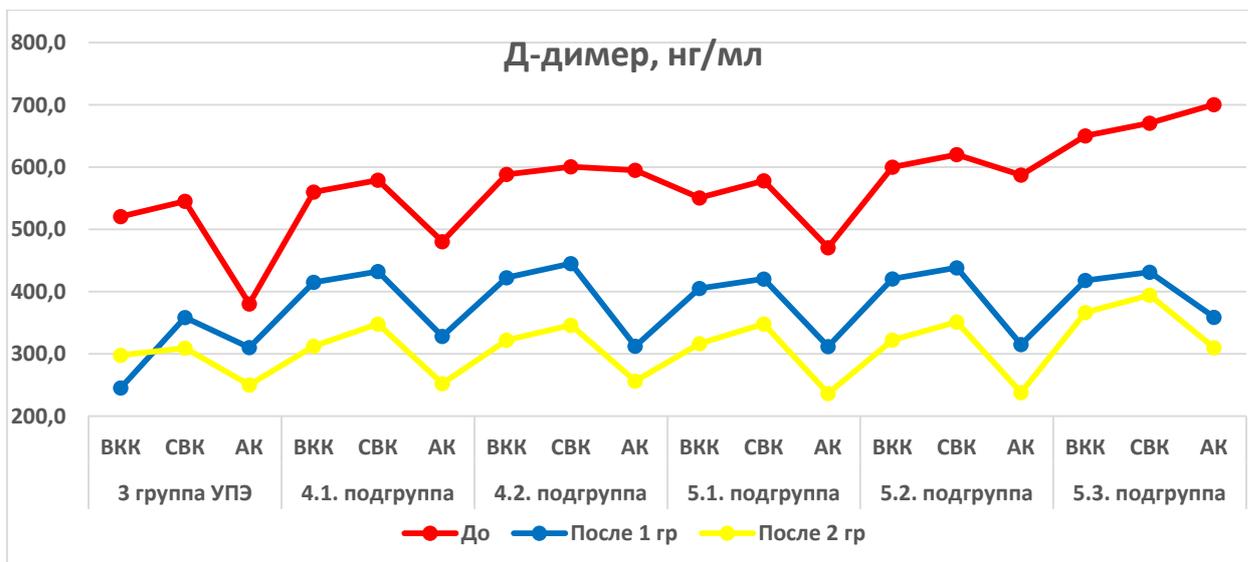


Рис. 12. Содержание Д-димера (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

У данной группы беременных с УПЭ до лечения во всех бассейнах за-бора выявлена умеренная анемия, снижение Ht и содержания тромбоцитов, на которые легкие не оказывают статистически значимых изменений. После КИТ и проведенной коррекция этих показателей их сравнение с показателями при ФТБ не выявило статистически значимых изменений как в ВКК, так и по В-А разнице, что свидетельствует о положительном эффекте лечения в обеих группах больных (рис. 13-15).

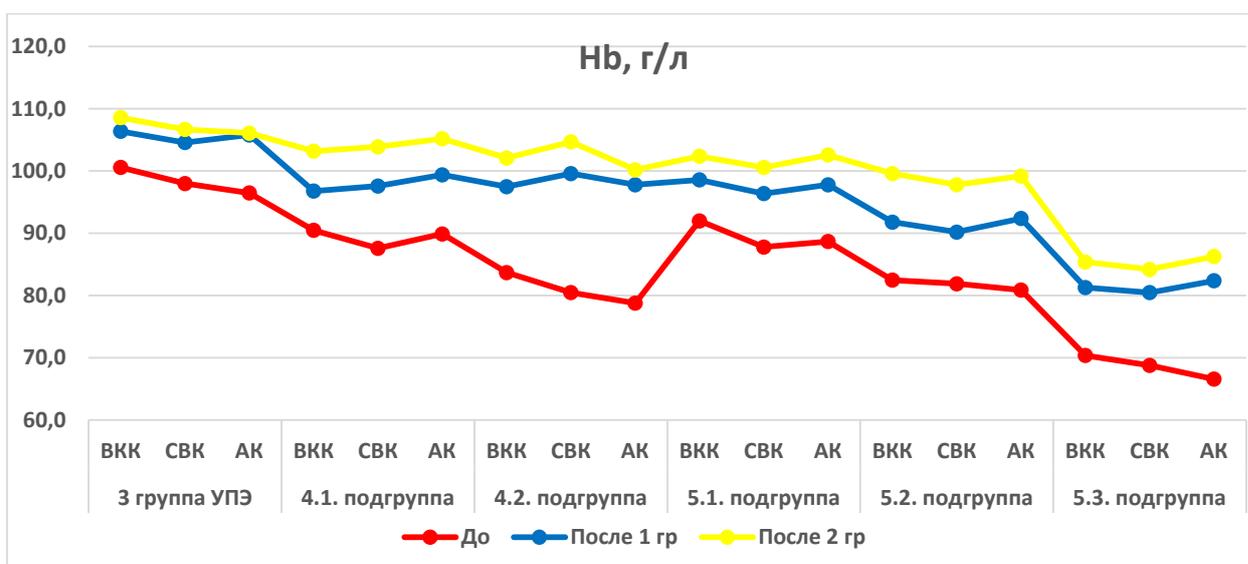


Рис. 13. Содержание Hb (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

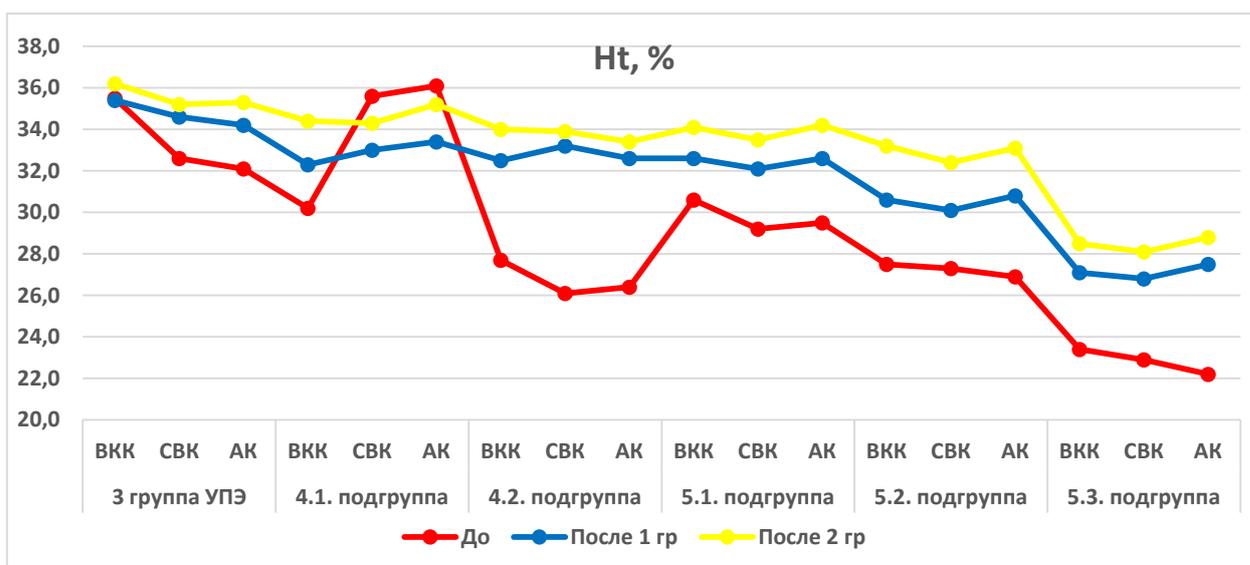


Рис. 14. Концентрация Ht (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

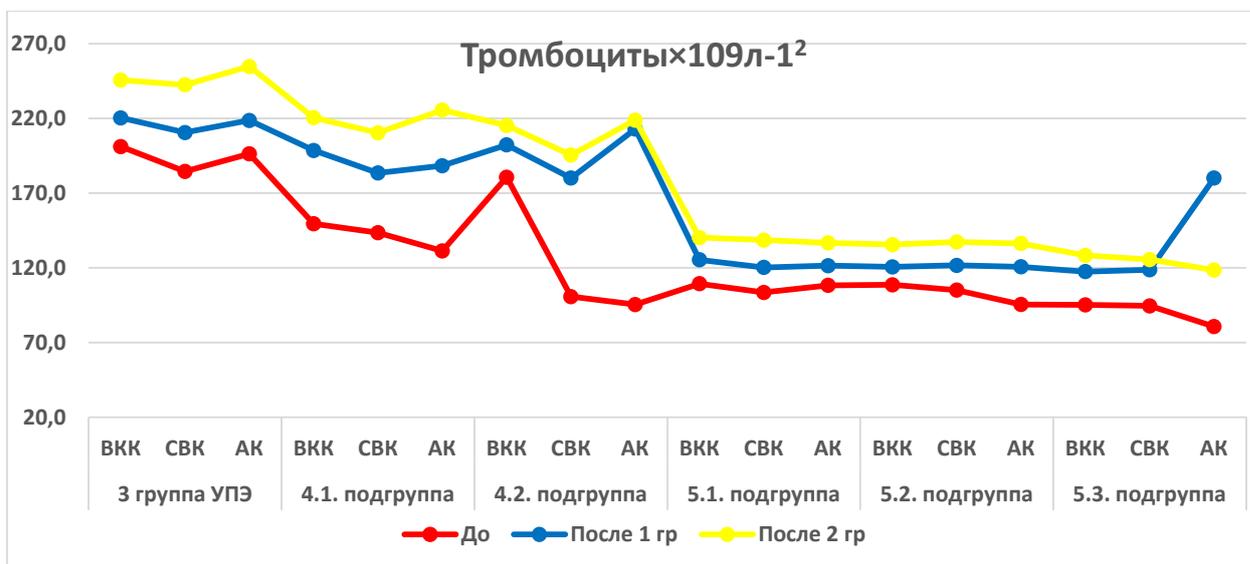


Рис. 15. Содержание тромбоцитов (ВКК, СВК и АК) до и после лечения у беременных с УПЭ, ТЭП, ЭП

Таким образом, обнаружено, что КИТ, проведенная беременным с УПЭ, положительно повлияла на состояние гемостаза и компоненты анти-свертывающей и фибринолитической систем. Произошло восстановление нарушений ГФЛ с активизацией её антисвертывающего и фибринолитического потенциала, более выраженной во 2 группе больных, получивших модифицированную схему лечения. Следствием этого стала гипокоагуляция АК, по сравнению со СВК, снижение содержания продуктов деградации фибрина и

фибриногена, вязкости и повышение её потенциала, аналогичного физиологическому течению беременности.

У 4 группы беременных женщин с ТПЭ до лечения выявлено, что в бассейне ВКК отмечена выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома с активизацией антисвертывающей и фибринолитической систем крови, которые имеют тенденцию к истощению в 4.2. подгруппе больных. У них обнаружены 2 вида нарушений ГФЛ: в 4.1. подгруппе у 58,1% – 1б компенсированная стадия с выраженными нарушениями ГФЛ и в 4.2. подгруппе у 41,9% – 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями ГФЛ, что коррелирует с тяжестью течения основного заболевания и его осложнений.

Нами у беременных с ТПЭ проанализировано состояние гемостаза в разных бассейнах сосудистого русла в зависимости от состояния ГФЛ, а также оценено влияние 2 схем лечения на эти процессы.

У беременных с ТПЭ в 4.1. подгруппе в бассейне ВКК выявлено удлинение ВСК по Ли-Уайту: в 1 группе на 12,0% ($P < 0,05$), во 2 группе на 29,3% ($P < 0,001$); 4.2. подгруппе - на 28,1% ($P < 0,001$) и на 33,1% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение с ВСК по Ли-Уайту при ФТБ в 4.1. подгруппе показало, что у 1 группы нет достоверной разницы, но отмечена тенденция к его увеличению на 5,2%, во 2 группе оно достоверно увеличилось на 21,4% ($P < 0,01$); в 4.2. подгруппе у 1 группы произошло увеличение на 19,0% ($P < 0,05$), во 2 группе - на 26,4% ($P < 0,01$), что свидетельствует о гипокоагуляции в этих группах больных после КИТ, более выраженной во 2 группах. Анализ состояния ГФЛ по В-А разнице ВСК по Ли-Уайту в 4.1. подгруппе показал, что у больных 1 и 2 групп она достоверно увеличилась на 53,3% ($P < 0,001$) и на 66,8% ($P < 0,001$), по сравнению с показателем до КИТ, что указывает на значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, чем в 1-ой группе, на 25,3% ($P < 0,01$). В-А разница в 4.2. подгруппе показала, что у больных 1 и 2 групп она достоверное увеличилась на 33,3% ($P < 0,001$) и на 41,7% ($P < 0,001$), по сравнению с показателем до КИТ, что также указывает на значительное улучшение ГФЛ, более выражен-

ное во 2 группе в сравнении с 1-й, на 25,3% ($P<0,01$). Но при сравнении 4.1. и 4.2. подгрупп видно, что ГФЛ лучше восстановилась в 4.1. подгруппе до уровня ФТБ, а в 4.2. из 2 стадии - до 1а стадии нарушения ГФЛ, что требовало дальнейшей коррекции до уровня ФТБ (рис. 5).

Данные о гипокоагуляции крови после КИТ в бассейнах ВКК, СВК и АК у беременных с ТПЭ, статистически более выраженные в артериальной крови, подтверждаются показателями АЧТВ, ПТИ и МНО.

Исследования, проведенные в бассейне ВКК, выявили удлинение АЧТВ: в 4.1. подгруппе в 1 группе на 28,3% ($P<0,01$) и во 2 группе на 56,6% ($P<0,001$); 4.2. подгруппе на 32,8% ($P<0,001$) и на 62,6% ($P<0,001$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение АЧТВ после КИТ с показателями при ФТБ в 4.1. подгруппе у 1 группы выявило его достоверное увеличение на 15,7% ($P<0,05$) и во 2 группе на 41,2% ($P<0,001$); в 4.2. подгруппе 1 группы на 13,7% ($P<0,05$) и 2 группы на 39,2% ($P<0,001$) соответственно, что также свидетельствует о гипокоагуляции в этих группах больных после КИТ, более выраженную во 2 группах. Анализ состояния ГФЛ по В-А разнице АЧТВ в 4.1. подгруппе показал, что у больных 1 и 2 групп она достоверно увеличилась на 27,5% ($P<0,001$) и на 33,9% ($P<0,001$), по сравнению с показателем до КИТ. Это также указывает на значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, чем в 1-ой, на 23,3% ($P<0,01$). Исследование АЧТВ по В-А разнице в 4.2. подгруппе показало, что у больных 1 и 2 групп она также достоверно увеличилась на 18,6% ($P<0,05$) и на 32,0% ($P<0,001$), по сравнению с показателем до КИТ, также отмечается значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, чем в 1 группе, на 72,0% ($P<0,01$) (рис. 5).

Исследования, проведенные в бассейне ВКК, определили увеличение МНО: в 4.1. подгруппе - в 1 группе на 12,5% ($P<0,05$) и во 2 группе - на 12,5% ($P<0,05$); в 4.2. подгруппе на 26,6% ($P<0,01$) и на 28,6% ($P<0,01$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ. При сравнении МНО после КИТ с данными при ФТБ в 4.1. и 4.2. подгруппах - в 1 и во 2 группах вы-

явлена тенденция его увеличения на 12,5%, что свидетельствует о гипокоагуляции в этих группах больных после лечения. Анализ МНО по В-А разнице в 4.1. подгруппе показал, что у больных 1 и 2 групп оно достоверно увеличилось на 37,5% и на 37,5%; в 4.2. подгруппе на 28,6% и на 25,0%, по сравнению с показателем до КИТ, что указывает на значительное улучшение ГФЛ в этих группах больных (рис. 7).

Исследования 2-ой и 3-ей фаз (образование тромбина и фибрина) у данной категории больных, проведенные в бассейне ВКК, выявили снижение ПТИ: в 4.1. подгруппе у 1 группы на 24,5% ($P < 0,001$) и у 2 группы на 21,4% ($P < 0,001$); в 4.2. подгруппе - на 24,0% ($P < 0,001$) и на 14,5% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение ПТИ после КИТ с данными при ФТБ обнаружило, что только у больных 2 группы 4.2. подгруппы ПТИ достоверно увеличился на 12,4% ($P < 0,05$), а у остальных беременных с ТПЭ не выявлено статистически значимых изменений. Анализ ПТИ по В-А разнице в 4.1. подгруппе показал, что у больных 1 и 2 групп он достоверно снизился на 29,2% ($P < 0,001$) и на 31,3% ($P < 0,001$); в 4.2. подгруппе - на 22,1% ($P < 0,01$) и на 28,7% ($P < 0,001$), по сравнению с показателем до КИТ. Эти данные указывают на значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, чем в 1-й (рис. 6).

Исследования 3-й фазы (образование фибрина) у данной категории больных, проведенные в крови бассейна ВКК, обнаружили тенденцию к увеличению количества фибриногена: в 4.1. подгруппе у 1 группы на 10,5% и у 2 группы на 15,8%; в 4.2. подгруппе - на 12,5% и на 18,8% соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение количества фибриногена после КИТ у беременных с ТПЭ с данными при ФТБ не обнаружило статистически значимых изменений, что указывает на положительный эффект лечения в обеих группах. Необходимо отметить, что анализ количества фибриногена по В-А разнице в 4.1. подгруппе показал тенденцию к увеличению у больных 1 и 2 групп на 4,9% и на 4,7%, по сравнению с показателем до КИТ, что указывает на частичное восстановление белковообразовательной функции легких в

данной подгруппе. Но в 4.2. подгруппе имеется тенденция к его снижению на 5,6%, по сравнению с показателем до КИТ, указывающая, что в легких все еще продолжается процесс потребления фибриногена, как фактора свертывания в сосудистом русле легочной ткани, и требуется дальнейшая коррекция ГФЛ и продолжающегося локального ДВС (рис. 9).

При поступлении у беременных с ТПЭ в обеих подгруппах в бассейнах ВКК, СВК и АК отмечалась гипокальциемия, но при прохождении через легкие концентрация Ca^{2+} имела тенденцию к снижению, более выраженную при субкомпенсированном характере нарушения ГФЛ, так как он расходовался как фактор свертывания при локально развивающемся в легких ДВС-синдроме.

Исследования концентрации Ca^{2+} в бассейне ВКК выявили увеличение: в 4.1. подгруппе у 1 группы на 5,0% ($P<0,001$) и у 2 группы на 10,0% ($P<0,001$); в 4.2. подгруппе - на 5,3% и 2 группе на 13,2% ($P<0,001$), по сравнению с показателями до КИТ. Сравнение количества Ca^{2+} после КИТ у беременных с ТПЭ с данными при ФТБ не выявило статистически значимых изменений, что является следствием положительного эффекта лечения у этих больных. Однако, при анализе концентрации Ca^{2+} по В-А разнице выявлено: в 4.1. подгруппе его снижение у больных 1 и 2 групп на 5,0% ($P<0,01$) и на 9,1% ($P<0,01$); в 4.2. подгруппе отмечена тенденция к его снижению на 5,0% и отсутствие А-В разницы во 2 группе, по сравнению с показателем до КИТ.

Исследования антисвертывания, проведенные в бассейне ВКК, обнаружили увеличение АТШ: в 4.1. подгруппе у 1 группы на 23,1% ($P<0,01$) и у 2 группы на 32,7% ($P<0,001$); в 4.2. подгруппе - на 32,8% ($P<0,001$) и на 44,2% ($P<0,001$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ. Необходимо также отметить, что сравнение АТШ после КИТ и при ФТБ в 4.1. и 4.2. подгруппах у беременных с ТПЭ не обнаружило достоверно значимых показателей антисвёртывающей системы, что также свидетельствует о положительном эффекте лечения в этих группах больных. Анализ антисвёртывающего компонента ГФЛ по В-А разнице АТШ показал, что в 4.1. подгруп-

пе у 1 и 2 групп он достоверно увеличился на 25,5% ($P < 0,001$) и на 22,1% ($P < 0,001$); в 4.2. подгруппе - на 25,% ($P < 0,01$) и на 20,2% ($P < 0,01$), по сравнению с показателем до КИТ, что указывает на значительное улучшение состояния ГФЛ и её антисвертывающего компонента после лечения (рис. 10).

Исследования, проведенные по показателям ФАК, в бассейне ВКК выявили повышение: в 4.1. подгруппе у 1 группы на 40,9% ($P < 0,01$) и у 2 группы на 54,8% ($P < 0,001$); в 4.2. подгруппе - на 86,7% ($P < 0,001$) и на 110,0% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Сравнение ФАК после КИТ и при ФТБ показало её повышение: в 4.1 подгруппе у 1 группы на 20,9% и у 2 группы на 32,8% ($P < 0,05$); в 4.2. подгруппе - на 25,4% и на 41,0% ($P < 0,01$), что свидетельствует о положительном эффекте лечения, повышении фибринолитического потенциала крови и легких в этих группах больных. Анализ состояния фибринолитического компонента ГФЛ по В-А разнице ФАК показал, что в 4.1. подгруппе в 1 и 2 группах она достоверно повысилась на 20,2% ($P < 0,05$) и на 16,1%; в 4.2. подгруппе - на 20,1% ($P < 0,05$) и на 20,9% ($P < 0,05$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Эти данные указывают на значительное улучшение фибринолитического компонента ГФЛ после лечения (рис. 11).

Изучение полученных данных по содержанию продуктов деградации фибрина и фибриногена - Д-димера - до лечения показало, что в бассейне ВКК он был увеличен на 47,2% ($P < 0,001$), в СВК еще больше, по сравнению с показателем при ФТБ, но в АК он снижался на 17,1% ($P < 0,001$), что указывало на активную работу компенсаторных регулирующих механизмов легких и их эндотелия в коррекции начинающегося ДВС-синдрома у этих больных. После КИТ содержание Д-димера снизилось в 1 группе на 25,9% ($P < 0,001$) и во 2 группе на 44,2% ($P < 0,001$), по сравнению с данными до лечения в ВКК. При сравнении этих показателей с показателем при ФТБ они снижены на 25,9% ($P < 0,001$) и 17,8% ($P < 0,05$) соответственно в 1 и 2 группах, что является следствием активизации и восстановления ГФЛ у этого контингента больных, более выраженных во 2 группе. Анализ В-А разницы по Д-димеру пока-

зал, что, несмотря на достаточное высокое его количество в СВК, легкие снижают его концентрацию в АК, она становится меньше в 4.1. подгруппе у 1 группы на 24,1% ($P < 0,01$) и у 2 группы на 25,9% ($P < 0,01$), по сравнению с показателем до КИТ. Таким образом, после КИТ легкие снижают количество Д-димера в оттекающей артериальной крови и способствуют профилактике развития ДВС-синдрома в других органах и системах.

Несмотря на то, что в обеих подгруппах беременных с ТПЭ до лечения во всех заборах крови выявлена анемия средней степени тяжести, более выраженная во второй подгруппе, при этом достоверных статистически значимых изменений Hb и Ht в АК, по сравнению с СВК, не выявлено. Однако, на фоне тромбоцитопении также отмечается тенденция к их потреблению, как фактора свертывания, соответственно - снижению количества в АК, что является одним из признаков микротромбообразования в лёгких.

После КИТ в бассейне ВКК отмечено увеличение содержания Hb в 4.1 подгруппе у 1 группы на 7,0% и у 2 группы на 14,0% ($P < 0,05$); в 4.2. подгруппе - на 16,5% ($P < 0,01$) на 22,0% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ. Сравнение содержания Hb после КИТ и при ФТБ показало, что в 4.1. подгруппе у 1 группы беременных с ТПЭ имеется его снижение на 14,1% ($P < 0,01$), у 2 группы он недостоверно снижен на 8,4%; в 4.2. подгруппе - на 25,7% ($P < 0,001$) и на 13,5% ($P < 0,01$), что свидетельствует о положительном влиянии КИТ, при этом требуется дальнейшее её проведение до восстановления параметров до уровня ФТБ. Анализ содержания Hb в бассейнах СВК и АК также выявил его достоверное увеличение в обеих подгруппах, но В-А разница по этому показателю не констатировала статистически значимых изменений: также как и при ФТБ, легкие не влияют на уровень Hb.

С увеличением количества Hb и тромбоцитов во всех бассейнах сосудистого русла у беременных с ТПЭ после КИТ параллельно увеличились показатели Ht, который коррелирует с показателями гемоглобина и клеточного

состава крови. Также не выявлены статистически значимые изменения Ht по показателям В-А разницы (рис. 13).

Таким образом, отмечено, что КИТ, проведенная беременным с ТПЭ, положительно повлияла на состояние гемостаза и компоненты его антисвертывающей и фибринолитической систем в обеих группах, что более выражено во 2 группе, которой применялась модифицированная схема лечения.

Применение общепринятой стандартной схемы лечения ТПЭ восстановило ГФЛ: в 4.1. подгруппе, где до лечения выявилась 1б стадия с выраженными нарушениями ГФЛ, до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 4.2. подгруппе, где до лечения выявилась 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями ГФЛ, до 1б стадии с выраженными нарушениями ГФЛ. Исходя из этого, больным с ТПЭ, у которых применяется стандартная общепринятая КИТ, требуется дополнительная коррекция и оптимизация лечения, чтобы восстановить параметры гемостаза и ГФЛ до уровня ФТБ.

Применение во 2 группе беременных с ТПЭ модифицированной схемы лечения ТПЭ и её осложнений способствовало восстановлению ГФЛ: в 4.1. подгруппе, где до лечения выявилась 1б стадия с выраженными нарушениями, ГФЛ до параметров ФТБ; в 4.2. подгруппе, у которых до лечения выявилась 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями, ГФЛ восстановилась до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ.

Таким образом, после проведенных исследований мы видим, что ВКК не отражает полного, объективного состояния гемостаза у беременных с ТПЭ, поэтому для объективизации состояния, обнаружения ранних нарушений гемостаза и ГФЛ необходимо контролировать содержание некоторых параметров артериальной крови, оттекающей от легких. Это будет способствовать мониторингованию состояния ГФЛ, ранней диагностики и профилактике её нарушений, а также осложнений, вызванных этими нарушениями. В связи с полученными данными у беременных с ТПЭ мы рекомендуем модернизированную схему лечения: стандартную терапию с включением в её программу гелиокислородной терапии, ингаляций гепарина и L-аргинина.

Исследования, проведенные в 5 группе беременных с ЭП у 22 (22,5%) пациенток до лечения, выявили значительные нарушения во всех 3 фазах свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза в бассейнах ВКК, СВК и АК. Также отмечены нарушения регуляции легкими этих процессов, в связи с чем исследованных беременных с ЭП мы условно разделили на 3 подгруппы: 5.1. подгруппа – у 4 (18,2%) до лечения выявилась 1б стадия с выраженными нарушениями ГФЛ; 5.2. подгруппа – у 11 (50,0%) - 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями ГФЛ; 5.3 подгруппа – у 7 (31,8%) стадия с декомпенсированными нарушениями ГФЛ.

Анализ 1 фазы свертывания у беременных с ЭП во всех подгруппах 5 группы в бассейне ВКК выявил удлинение ВСК по Ли-Уайту и АЧТВ: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 16,1% ($P < 0,05$) и у 2 группы на 25,1% ($P < 0,001$), а также АЧТВ на 27,6% ($P < 0,01$) и на 37,3% ($P < 0,001$) соответственно; в 5.2. подгруппе на 14,7% ($P < 0,05$) и на 31,5% ($P < 0,001$), а также АЧТВ на 21,6% ($P < 0,05$) и 50,8% ($P < 0,001$) соответственно; в 5.3. подгруппе ВСК по Ли-Уайту на 35,0% ($P < 0,001$) и на 35,7% ($P < 0,001$), АЧТВ - на 40,5% ($P < 0,05$) и 57,2% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ. Т.е. во всех подгруппах в ВКК отмечается гипокоагуляция, по сравнению с показателями до КИТ, более отчётливая в 5.1. подгруппе, по сравнению с другими подгруппами, т.к. у них отмечалась легкая компенсированная форма нарушения ГФЛ.

Анализ состояния ГФЛ по В-А разнице ВСК по Ли-Уайту показал, что в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 групп оно достоверно увеличилось на 52,4% ($P < 0,001$) и на 67,0% ($P < 0,001$), АЧТВ - на 28,1% ($P < 0,05$) и на 35,7% ($P < 0,01$) соответственно; в 5.2. подгруппе - на 26,6% ($P < 0,05$) и на 41,1% ($P < 0,001$), АЧТВ - на 16,7% ($P < 0,05$) и на 22,7% ($P < 0,01$) соответственно; в 5.3. подгруппе у 1 группы по показателям ВСК по Ли-Уайту и АЧТВ отсутствует достоверная В-А разница, хотя отмечается общая гипокоагуляция в СВК и АК, по сравнению с показателями до КИТ. При этом во 2 группе констатировано достоверное увеличение ВСК по Ли-Уайту на 21,3% ($P < 0,05$), а также

АЧТВ на 16,0% к показателям до КИТ. Как видно из вышеприведенных данных, во 2 группе больных отмечается более эффективное восстановление ГФЛ во всех подгруппах больных, по сравнению с 1 группой. Однако, во всех подгруппах 2 группы, получавших 2 схему лечения, выявлялась гипокоагуляции артериальной крови, более выраженная, по сравнению с ФТБ (рис. 4-5).

Данные о гипокоагуляции крови и восстановлении ГФЛ после КИТ в бассейнах ВКК, СВК и АК у беременных с ЭП также подтверждают показатели ПТИ и МНО.

Исследования, проведенные в бассейне ВКК, выявили снижение ПТИ: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 20,6% ($P < 0,001$) и у 2 группы - на 16,6% ($P < 0,001$); в 5.2. подгруппе - на 25,6% ($P < 0,001$) и на 21,7% ($P < 0,001$); в 5.3. подгруппе - на 10,8% ($P < 0,01$) и на 13,9% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателем до КИТ. Анализ ПТИ по В-А разнице показал, что в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 группы он достоверно снизился на 27,4% ($P < 0,001$) и на 31,3% ($P < 0,001$), в 5.2. подгруппе - на 20,4% ($P < 0,001$) и на 26,5% ($P < 0,001$), в 5.3. подгруппе - на 10,2% ($P < 0,05$) и на 16,5% ($P < 0,01$), по сравнению с показателем до КИТ, что также указывает на значительное улучшение ГФЛ, более выраженное во 2 группе, чем 1-й (рис. 6).

Исследования, проведенные у беременных с ЭП во всех подгруппах 5 группы в бассейне ВКК, обнаружили увеличение МНО в 1 и во 2 группах, что свидетельствует о гипокоагуляции в этих группах больных после КИТ.

Анализ МНО по В-А разнице показал, что в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 групп оно имело тенденцию к увеличению на 25,0% и на 25,0%; в 5.2. подгруппе на 28,6% и на 28,6%; в 5.3. подгруппе на 14,3% и на 33,3%, по сравнению с показателями до КИТ, что также указывает на улучшение ГФЛ в этих группах больных.

Исследования 3-й фазы (образование фибрина) у данной категории в бассейне ВКК выявили увеличения количества фибриногена: в 5.1. подгруппе у 1 группы - тенденцию на 25,0% и 2 группе достоверное увеличение на

42,9% ($P<0,01$); в 5.2. подгруппе на 41,7% ($P<0,05$) и на 58,3% ($P<0,01$); в 5.3. подгруппе на 52,4% ($P<0,01$) и на 61,9% ($P<0,01$), по сравнению с показателями до КИТ. Анализ количества фибриногена по В-А разнице в 5.1. подгруппе отметил тенденцию к увеличению у больных 1 и 2 групп на 8,3% и на 4,9%, по сравнению с показателем до КИТ, что указывает на частичное восстановление белковообразовательной функции в данной подгруппе. В 5.2. и 5.3. подгруппах - недостоверное увеличение на 2,9% и на 2,6% и недостоверное снижение на 6,7% и на 2,9%, по сравнению с показателями до КИТ, указывающее, что в легких еще продолжается процесс использования фибриногена, как фактора свертывания, в сосудистом русле легочной ткани, и у этих подгрупп больных требуется дальнейшая коррекция ГФЛ и продолжающегося локального ДВС (рис. 9).

При поступлении у беременных с ЭП во всех подгруппах в бассейнах ВКК, СВК и АК отмечалась гипокальциемия, но при прохождении крови через легкие концентрация Ca^{2+} имела тенденцию к снижению, более выраженную при субкомпенсированном и декомпенсированном характере нарушения ГФЛ, так как данный элемент расходовался как фактор свертывания при локально развивающемся в легких ДВС-синдроме.

Исследования концентрация Ca^{2+} у данной категории больных, проведенные в бассейне ВКК, выявили достоверное её увеличение во всех подгруппах, по сравнению с показателем до КИТ, не отмечено статистически значимых изменений, по сравнению с количеством Ca^{2+} при ФТБ, что указывает на достаточную коррекцию этого электролита обеими схемами лечения.

Анализ концентрации Ca^{2+} по В-А разнице показал его незначительное снижение в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 групп, при том, что в 5.2 и 5.3. подгруппах отмечалось его потребление, как фактора свертывания, по сравнению с показателями до КИТ.

Исследования антисвертывания, проведенные в бассейне ВКК, по показателям АТШ выявили увеличение: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 26,4% ($P<0,01$) и у 2 группы на 37,5% ($P<0,001$); в 5.2. подгруппе на 27,3% ($P<0,01$)

и на 35,6% ($P < 0,01$); в 5.3. подгруппе на 38,7% ($P < 0,01$) и на 53,4% ($P < 0,001$) по сравнению с показателями до КИТ. Анализ АТШ по В-А разнице, как антисвертывающего компонента ГФЛ, показал, что в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 групп он достоверно увеличился на 29,0% ($P < 0,001$) и на 22,2% ($P < 0,001$); в 5.2. подгруппе - на 25,1% ($P < 0,01$) и на 25,7% ($P < 0,01$); в 5.3. подгруппе выявлена тенденция к увеличению В-А разницы на 12,0% в 1 группе и на 18,4% ($P < 0,05$) во 2 группе, по сравнению с показателями до КИТ, что указывает на значительное восстановление антисвертывающего компонента ГФЛ после лечения (рис. 10).

Исследования, проведенные по показателям ФАК в бассейнах ВКК, обнаружили повышение её активности: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 27,7% ($P < 0,05$) и у 2 группы на 55,4% ($P < 0,001$), в 5.2. подгруппе - на 47,8% ($P < 0,01$) и на 85,9% ($P < 0,001$); в 5.3. подгруппе отмечалась всего лишь статистическая тенденция к её усилению на 27,1% и на 75,0% ($P < 0,001$), по сравнению с показателем до КИТ. Полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте лечения в этих группах больных и повышении фибринолитического потенциала крови и легких в обеих группах, более выраженных у больных, получавших модифицированную схему КИТ. Анализ состояния фибринолитического компонента ГФЛ по В-А разнице ФАК показал, что в 5.1. подгруппе у больных 1 и 2 группы она имела тенденцию к повышению на 19,4% и на 15,8%; в 5.2. подгруппе выявлено достоверное увеличение на 28,8% ($P < 0,05$) и тенденция во 2 группе на 13,3%; в 5.3. подгруппе также отмечена тенденция к ее повышению на 22,5% и на 23,6%, по сравнению с показателем до КИТ, что также указывает на значительное улучшение фибринолитического компонента ГФЛ после лечения (рис. 11).

Изучение полученных данных по содержанию продуктов деградации фибрина и фибриногена, в частности Д-димера, до лечения в 5.1. подгруппе показало, что в ВКК он был увеличен на 44,8% ($P < 0,001$), в СВК еще больше, по сравнению ВКК и с показателем при ФТБ, при этом отмечено, что в АК он снижался на 18,6% ($P < 0,01$). Снижение содержания Д-димера в отекающей

артериальной крови указывало на активную работу компенсаторных регулирующих механизмов коррекции ДВС-синдрома у этих больных. После КИТ количество Д-димера снизилось в 1 группе на 26,4% ($P < 0,001$), во 2 группе на 42,5% ($P < 0,001$); в 5.2. подгруппе - на 29,9% ($P < 0,001$) и на 46,3% ($P < 0,001$); 5.3. подгруппе - на 35,7% ($P < 0,001$) и на 43,6% ($P < 0,001$) соответственно, по сравнению с показателями до лечения. Анализ А-В разницы по показателю Д-димера выявил, что, несмотря на достаточное высокое его количество в СВК, по сравнению с ВКК, легкие снижают его концентрацию в АК, т.е. продуктов ПДФ становится меньше: в 5.1. подгруппе - у 1 группы на 25,8% ($P < 0,001$) и у 2 группы на 32,1% ($P < 0,001$); в 5.2. подгруппе - на 28,1% ($P < 0,001$) и на 32,3% ($P < 0,001$); в 5.3. подгруппе - на 16,8% ($P < 0,05$) и на 21,4% ($P < 0,01$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ. Таким образом, после КИТ у этого контингента больных легкие снижают количество Д-димера в АК, чем способствуют профилактике развития ДВС- синдрома как в самом легком, так и других органах и системах.

Несмотря на то, что во всех трех подгруппах беременных с ЭП до лечения во всех заборах крови - ВКК, СВК и АК - имеется анемия тяжелой степени, более выраженная во второй и третьей подгруппах, при этом достоверных статистически значимых изменений Hb и Ht по В-А разнице не выявлено. Однако, на фоне тромбоцитопении у этих больных также отмечается потребление гемоглобина, как фактора свертывания, и снижение его количества в АК у беременных с ЭП с субкомпенсированными и декомпенсированными нарушениями ГФЛ, что является одним из признаков микротромбообразования в лёгких, а в последующем и в других органах.

После КИТ в бассейне ВКК отмечено увеличение концентрации Hb: в 5.1 подгруппе у 1 группы тенденция на 7,2% и достоверное повышение во 2 группе на 11,3% ($P < 0,05$); 5.2. подгруппе - на 11,3% ($P < 0,05$) и на 20,7% ($P < 0,001$); в 5.3. подгруппе - на 15,5% ($P < 0,05$) и на 21,3% ($P < 0,01$) соответственно, по сравнению с показателями до КИТ.

Сравнение содержания Hb у беременных с ПЭ после КИТ и при ФТБ выявило его снижение: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 12,4% ($P<0,05$) и у 2 группы на 9,1% ($P<0,05$); в 5.2. подгруппе - на 18,5% ($P<0,001$) и на 11,6% ($P<0,01$); в 5.3. подгруппе - на 27,9% ($P<0,001$) и на 24,4% ($P<0,001$), что свидетельствует о положительном влиянии КИТ, но требуется дальнейший контроль этого показателя, а также последующее проведение коррекции анемии до восстановления параметров до уровня ФТБ.

Анализ содержания Hb в СВК и АК также показал его достоверное увеличение в обеих подгруппах, при этом В-А разница по этому показателю не выявила статистически значимых изменений, т.е. как и при ФТБ легкие не влияют на уровень Hb. С увеличением количества Hb и тромбоцитов во всех бассейнах сосудистого русла у беременных с ЭП после КИТ также в положительную сторону увеличился Ht, который коррелирует с показателями гемоглобина и клеточного состава крови. Нами не отмечено статистически значимых изменений показателей Ht по В-А разнице (рис. 13).

После КИТ в бассейне ВКК отмечено увеличение концентрации тромбоцитов: в 5.1 подгруппе у 1 группы тенденция на 14,6% и у 2 группы - на 28,1%; 5.2. подгруппе - на 11,0% и на 24,7%; в 5.3. подгруппе - на 23,4% и на 34,7% соответственно, по сравнению с показателями до КИТ.

Сравнением содержания тромбоцитов у беременных с ПЭ после КИТ и при ФТБ выявлено, что их количество снижено: в 5.1. подгруппе у 1 группы на 37,3% ($P<0,001$), во 2 группе на 30,0% ($P<0,01$); в 5.2. подгруппе - на 39,7% ($P<0,01$) и на 32,3% ($P<0,001$); в 5.3. подгруппе - на 41,3% ($P<0,001$) и на 35,9% ($P<0,001$), что свидетельствует о положительном, но недостаточном уровне коррекции тромбоцитопении до параметров ФТБ.

Таким образом, нами обнаружено, что КИТ, проведенная беременным с ЭП двумя сравниваемыми схемами, положительно повлияла на состояние гемостаза и компоненты его антисвертывающей и фибринолитической систем в обеих группах, наиболее выражено во 2 группе беременных, которым применялось лечение по модифицированной схеме. Общепринятая стандарт-

ная схема лечения беременным с ЭП корректировала нарушения гемостаза и ГФЛ: в 5.1. подгруппе, где до лечения выявилась 1б стадия с выраженными нарушениями ГФЛ, до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 5.2. подгруппе, где до лечения имелась 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями ГФЛ, до уровня 1б стадии с выраженными нарушениями ГФЛ; в 5.3. подгруппе с декомпенсированными нарушениями до 2 стадии с субкомпенсированными нарушениями. В связи с этим стандартную схему лечения ПЭ необходимо оптимизировать с учетом полученных сведений, чтобы восстановить параметры гемостаза и ГФЛ до уровня ФТБ. Модифицированная схема лечения ЭП и её осложнений, применённая во 2 группе беременных, существенно скорректировала ГФЛ: в 5.1. подгруппе, где до лечения выявилась 1б стадия с выраженными нарушениями ГФЛ - до параметров ФТБ; в 5.2. подгруппе, у которых до лечения отмечалась 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями, ГФЛ восстановилась до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 5.3. подгруппе, где до лечения имелась 3 стадия с декомпенсированными нарушениями, ГФЛ восстановилась до 1б стадии с начальными нарушениями ГФЛ.

Таким образом, после проведенных исследований, мы видим, что у беременных с ЭП показатели гемостаза в бассейне ВКК не отражают полного объективного состояния свёртывания, антисвертывания и фибринолиза, поэтому для объективизации состояния больных, диагностики нарушений гемостаза и ГФЛ необходимо, кроме венозной, контролировать и артериальную кровь, оттекающую от легких, для мониторинга состояния ГФЛ, ранней диагностики и профилактики её нарушений. В связи с полученными данными у беременных с ЭП мы рекомендуем модернизированную схему лечения, как мы представили в начале 5 главы.

5.3. Состояние кровообращения в системе «мать-плацента-плод» у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии

5.3.1. Центральная и легочная гемодинамика у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии

Исходя из целей и задач нашего исследования, у беременных с пре- и эклампсией мы выявили взаимосвязь между стадийностью нарушения ГФЛ и типами нарушения центрального, легочного и маточно-плацентарного кровотока, а также кислородтранспортной функцией крови, являющихся патогенетическим звеном развития гипоксии и осложнений в до-, во время и послеродовом периодах, имеющие прямую взаимосвязь с тяжестью течения основного заболевания. Эти нарушения имеют прямую корреляционную зависимость, взаимно зависимы и взаимно отягощают друг друга, что усугубляет течение и лечение пре- и эклампсии, а также перинатальные исходы и частоту материнской смертности.

Поэтому КИТ беременным с пре- и эклампсией в 1 группе проведена по стандартной схеме, рекомендованной Ассоциациями акушеров-гинекологов РФ и РТ, 2 группе больных применена стандартная схема с дополнением элементов модифицированного лечения с учетом типов центральной и легочной гемодинамик, МПК с индивидуальным целевым подбором антигипертензивных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения (возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др.), а также стадии нарушения ГФЛ, КТФ крови и эндотелиальной дисфункции (гелиокислородная терапия, ингаляции гепарина и инфузия L-аргинина и др.), подробно представленная в главе 5.1.

Исследования показателей гемодинамики у 35 (53,1%) беременных 3 группы с УПЭ выявили, что в основном нарушения протекают в виде Ги-

перРК - у 71,4% и ЭРК - у 28,6%. Изучение показателей гемодинамики при ЭРК и ГиперРК после КИТ в 1 и 2 группах показало значительную стабилизацию СД, ДД и СДД: в 1 группе на 8,8% ($P<0,001$) и на 19,3% ($P<0,001$), на 7,4% ($P<0,05$) и на 13,1% ($P<0,001$), на 8,0% ($P<0,01$) и 16,7% ($P<0,001$) мм рт.ст соответственно. Во 2 группе отмечалось снижение СД на - 16,7% ($P<0,001$) и на 27,9% ($P<0,001$), ДД - на 15,1% ($P<0,001$) и на 23,2% ($P<0,001$), СДД на 15,9% ($P<0,01$) и 25,3% ($P<0,001$) соответственно эукинетическому и гиперкинетическому типам кровообращения, по сравнению с показателями до лечения (рис. 16-18).

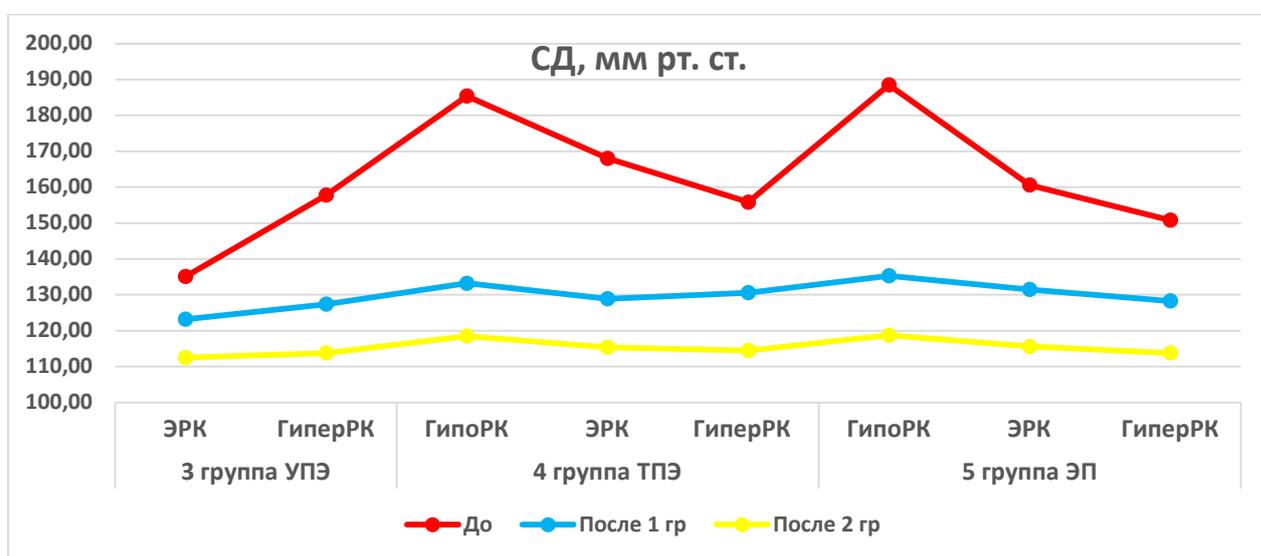


Рис. 16. СД у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

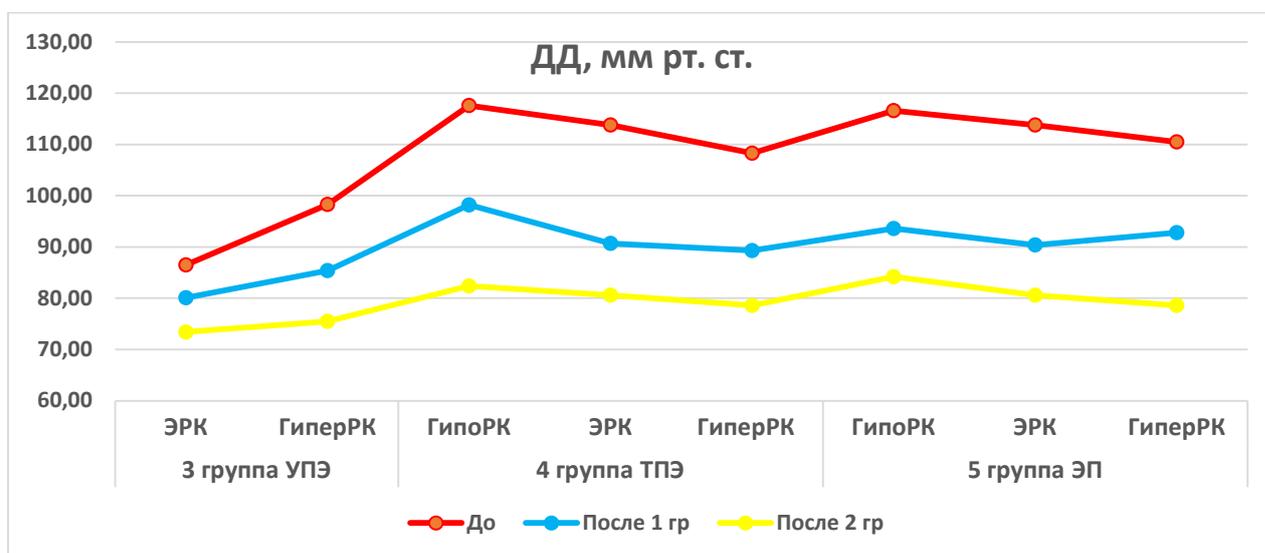


Рис. 17. ДД у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

Необходимо отметить, что при сравнении их с данными показателей при ФТБ выявлено, что они все еще незначительно повышены в 1 группе больных, а во 2 группе отсутствует статистическая достоверная разница как при ЭРК, так и при ГиперРК, что указывает на объективный подбор антигипертензивных препаратов согласно механизмам их действия у этой категории больных (рис. 16-18).

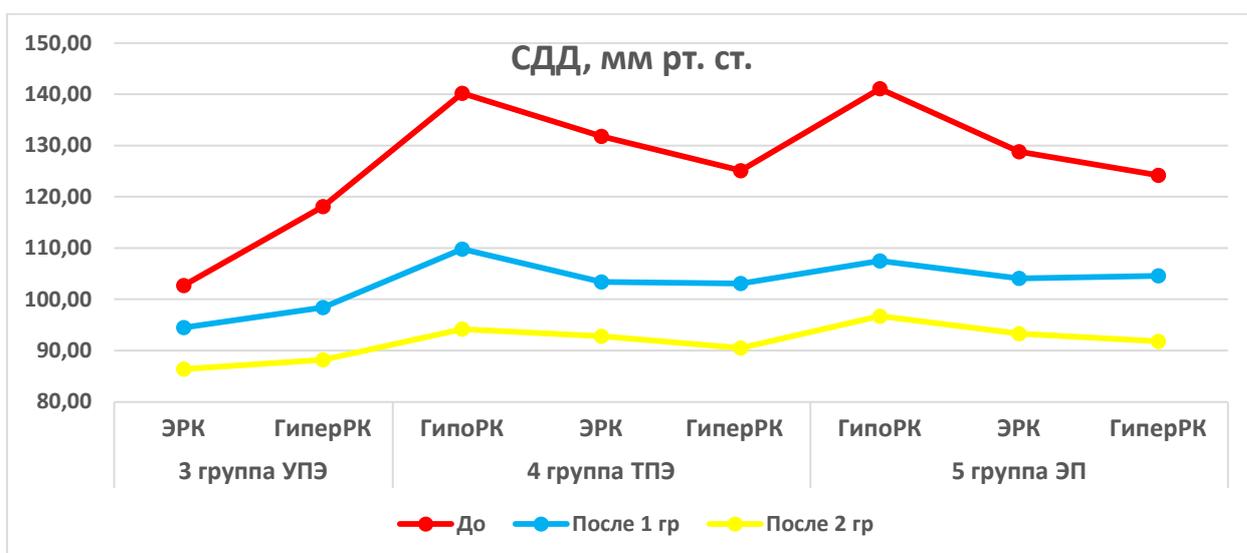


Рис. 18. СДД у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

Вследствие снижения артериолоспазма у этих больных нормализовалась ЧСС, показатели которой дошли до пределов нормативных значений ФТБ в обеих группах беременных с УПЭ (рис. 19). Так, отмечено снижение ОПСС при ЭРК ГиперРК: в 1 группе на 13,6% ($P < 0,05$) и на 21,7% ($P < 0,01$), во 2 группе на 25,0% ($P < 0,001$) и на 27,5% ($P < 0,01$) соответственно к показателям до лечения. Анализ ОПСС после КИТ к показателям ФТБ выявил, что при ЭРК и ГиперРК в 1 группе оно еще остаётся повышенным на 22,5% ($P < 0,01$) и 19,2% ($P < 0,001$) соответственно, во 2 группе по ОПСС статистически значимых изменений не выявлено, что указывает на необходимость дальнейшей коррекции в 1 группе больных (рис. 20).

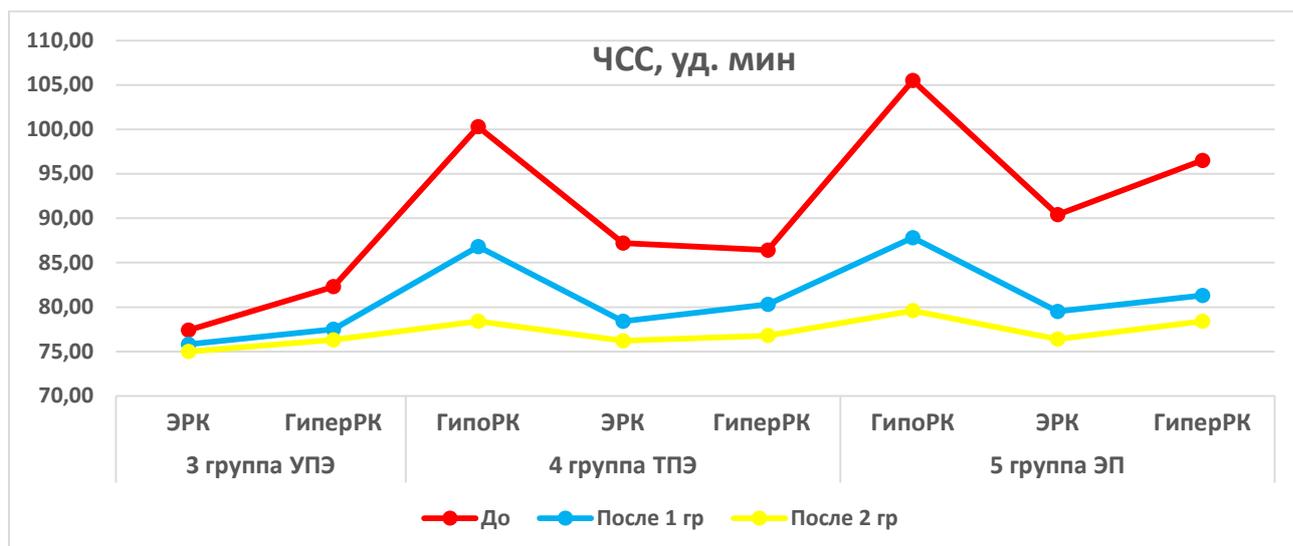


Рис. 19. ЧСС у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

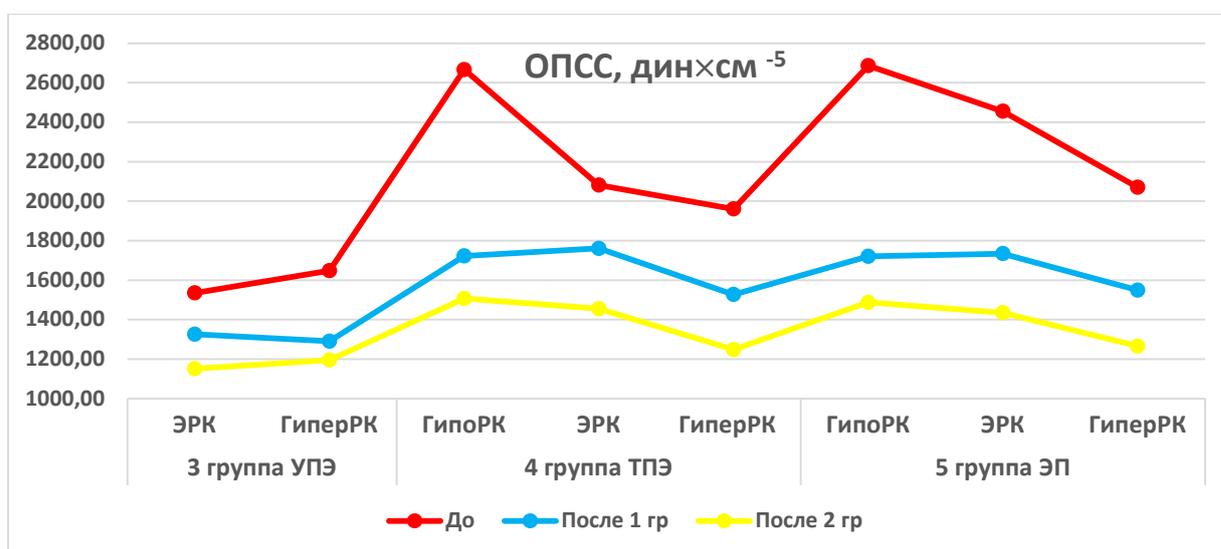


Рис. 20. ОПСС у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

КИТ положительно повлияла на показатели СВ и СИ, способствуя повышению УО при ЭРК и ГиперРК, более выраженное во 2 группе у беременных с УПЭ. Но сравнение показателей УО после КИТ и при ФТБ показало, что 1 группе он еще снижен на 9,8% и 6,4%, а во 2 группе - на 4,1% и 2,7% соответственно (рис. 21-23).

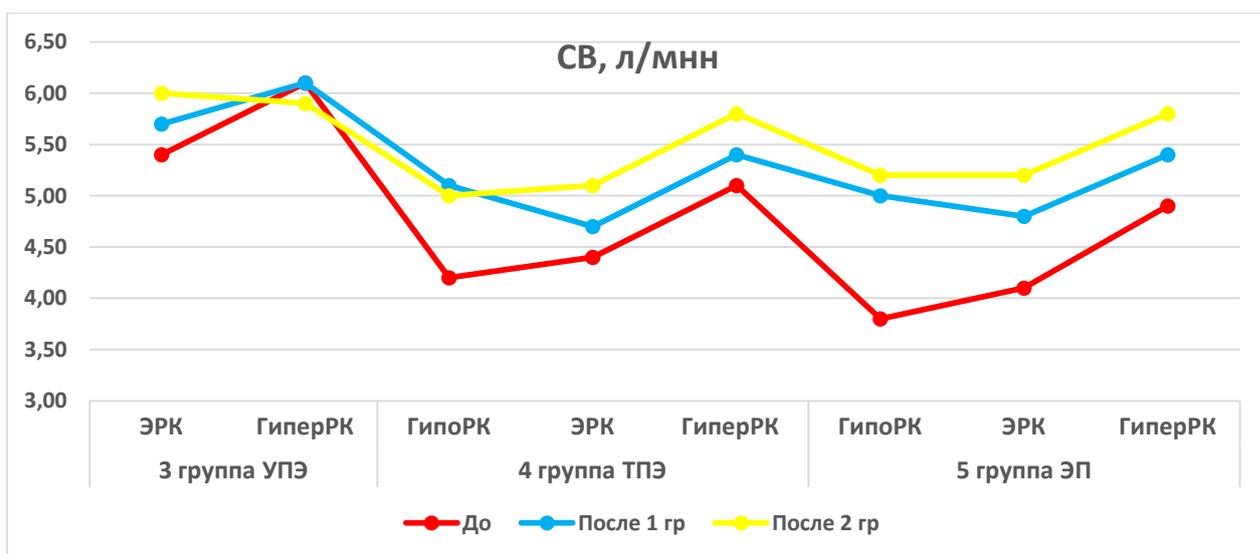


Рис. 21. СВ у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

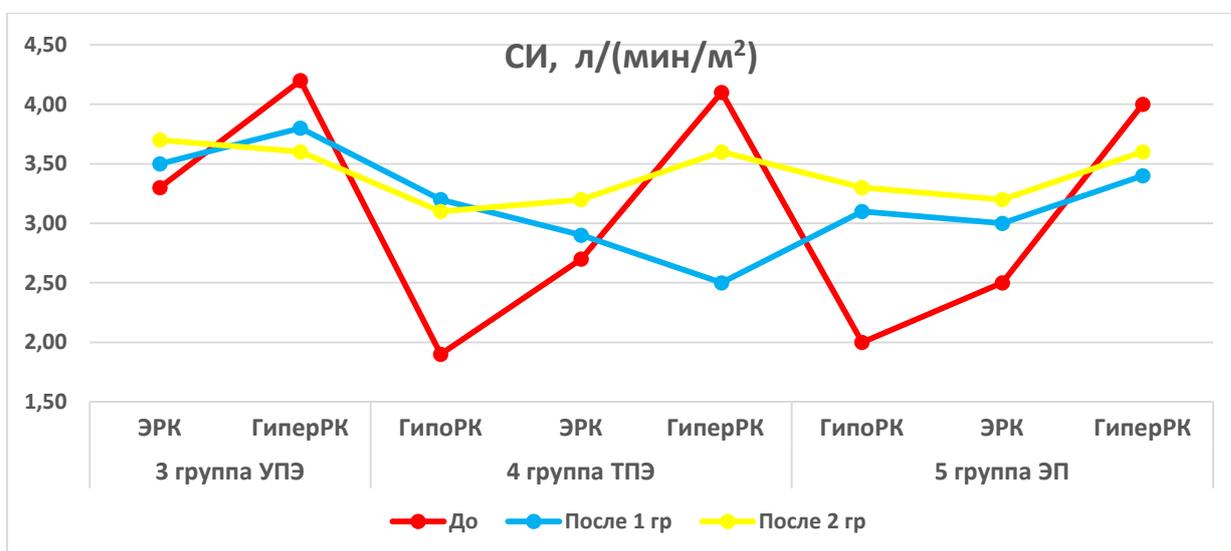


Рис. 22. СИ у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

СВ и СИ у этих больных после КИТ при ЭРК и ГиперРК повысились: в 1 группе на 5,6% и на 6,1%, во 2 группе СВ снизился на 3,3%, СИ увеличился на 14,3% ($P < 0,05$). Статистических достоверных значений сравнения СВ и СИ после КИТ и при ФТБ не отмечается в связи с тем, что УО увеличился, но ЧСС снизилась, а СИ зависит от СВ. В связи с этим РЛЖ, имевшая компенсаторные нагрузки до лечения, после лечения стабилизировалась до уровня ФТБ, что подтверждается отсутствием статистически значимых показателей.

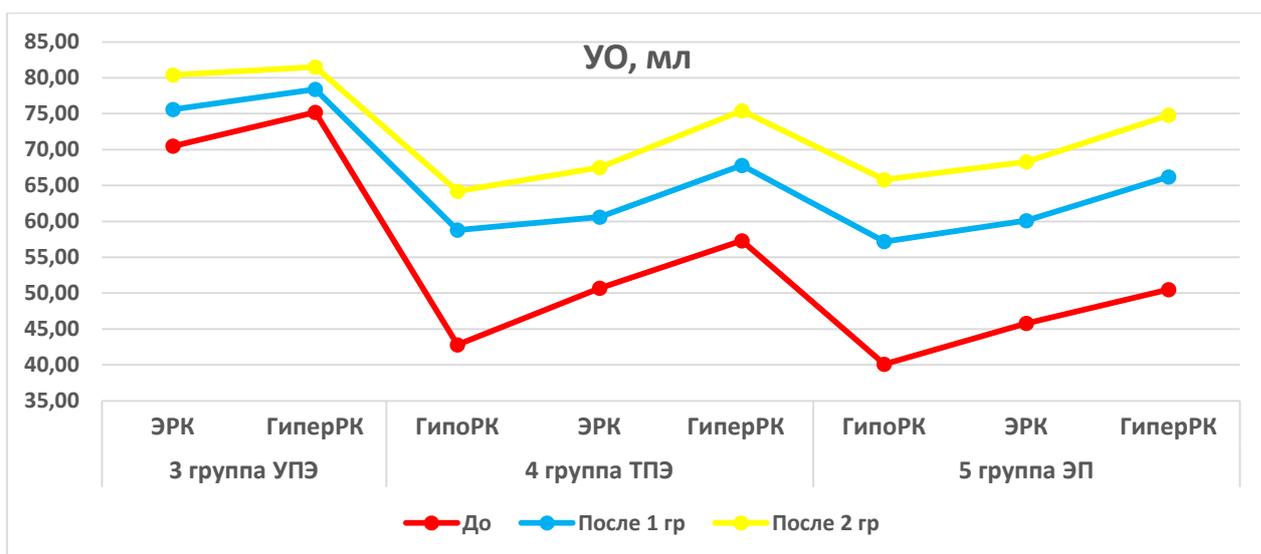


Рис. 23. УО у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

Клинически больные отмечали значительное улучшение самочувствия и дыхания, спадание отеков, стабилизацию давления, исчезновение тошноты и рвоты.

У беременных с УПЭ до КИТ при ГиперРК и ЭРК проявлялись нарушения легочной гемодинамики в виде повышения СДЛА на 20,5% ($P < 0,001$) и 42,2% ($P < 0,001$) соответственно при недостоверном увеличении показателей ЛСС на 1,3% и 6,2%, а также ИУРПЖ на 13,2 и 33,7% ($P < 0,05$), при том, что давление в правом желудочке, лёгочной артерии и лёгочных капиллярах снижается при ФТБ и остаётся без изменений в течение всей беременности. После КИТ при ЭРК и ГиперРК отмечено снижение СДЛА: в 1 группе на 18,3% и на 13,8%, во 2 группе – на 24,6% ($P < 0,05$) и на 13,8% соответственно к показателям до лечения. В показателях ЛСС и ИРПЖ статистически значимых изменений не выявлено, как при сравнении показателей до и после, а также между группами и к показателям при ФТБ, в связи с тем, что у больных с УПЭ не отмечалось значимых нагрузок на правые отделы сердца, а повышенное легочное сопротивление компенсировалось за счет увеличения контрактильной функции правого желудочка, которые после КИТ нивелировались за счет снижения легочного давления (рис. 24-26).

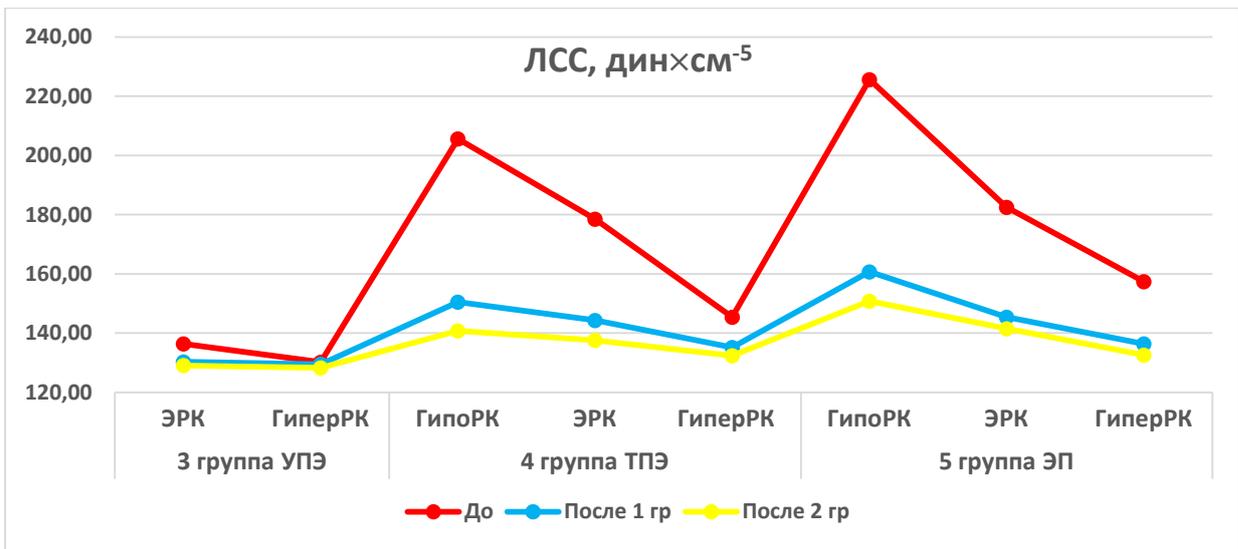


Рис. 24. ЛСС у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

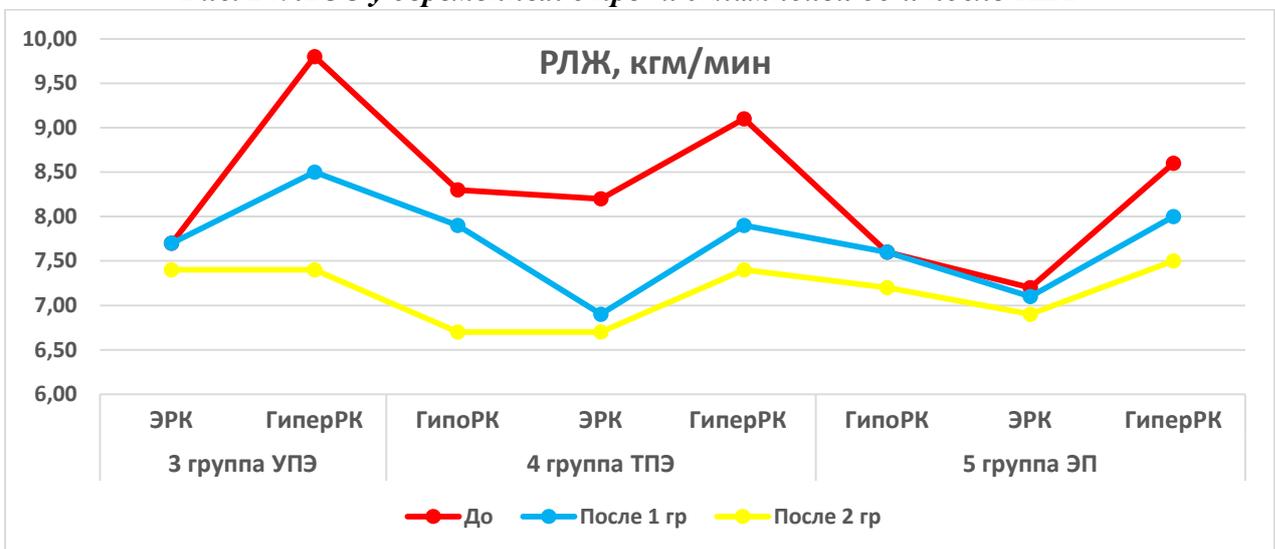


Рис. 25. РЛЖ у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

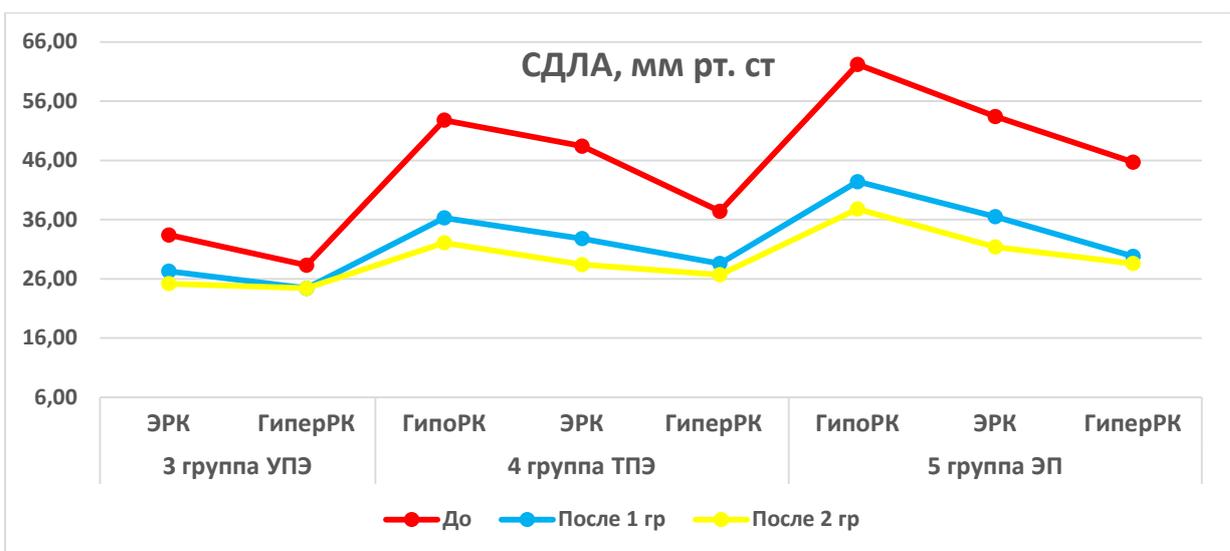


Рис. 26. СДЛА у беременных с пре- и эклампсией до и после КИТ

Таким образом, у беременных с УПЭ после КИТ значительно улучшились показатели центральной и легочной гемодинамики, наиболее выраженные во 2 группе, при этом ЭРК и ГиперРК переходили в нормативные значения ФТБ по основным параметрам, но ОППС и СДЛА оставались незначительно повышенными, что требовало дальнейшей прицельной коррекции этих нарушений до уровня ФТБ.

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ТПЭ у 31 (46,9%) пациентки до КИТ, выявили значительные нарушения центральной и легочной гемодинамики: у 20 (64,5%) констатирован ГипоРК; у 7 (22,6%) - ЭРК; у 4 (12,9%) - ГиперРК с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца.

Изучение показателей гемодинамики при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК после КИТ в 1 и 2 группах показало значительное снижение показателей СД, ДД и СДД: СД - в 1 группе на 28,2% ($P<0,001$), на 23,3% ($P<0,001$) и на 16,2% ($P<0,001$) мм рт.ст; ДД - на 16,5% ($P<0,001$), на 20,3% ($P<0,001$) и 17,5% ($P<0,001$) мм рт.ст; СДД - на 21,7% ($P<0,001$), на 21,5% ($P<0,001$) и 17,6% ($P<0,001$) мм рт.ст соответственно, по сравнению с показателями до лечения.

Анализ показателей СД, ДД и СДД при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК после КИТ во 2 группе показал более значительное снижение показателей: СД – на 36,1% ($P<0,001$) и на 31,3% ($P<0,001$) и на 26,5% ($P<0,001$) мм рт.ст; ДД - на 29,9% ($P<0,001$), на 29,2% ($P<0,001$) и на 27,4% ($P<0,001$) мм рт.ст; СДД на 32,8% ($P<0,001$), 29,6% ($P<0,001$) и на 27,7% ($P<0,001$) мм рт.ст соответственно, по сравнению с показателями до лечения (рис. 16-18).

Необходимо отметить, что при сравнении с данными показателями при ФТБ выявлено, что они все еще значительно повышены в зависимости от типа гемодинамики: в 1 группе больных по СД при ГипоРК на 20,9%, ЭРК на 17,0% и ГиперРК на 18,5%; по ДД на 39,5%, 28,8% и 26,8%; по СДД на 28,9%, 21,4% и 21,0% соответственно, что является следствием недостаточной коррекции артериолоспазма и требует дальнейшей коррекции до уровня показателей при ФТБ. При этом во 2 группе отсутствует статистически дос-

товерная разница по СД и СДД при всех типах нарушения кровообращения, кроме ДД, которое остается выше по отношению к ФТБ на 17,0%, 14,5% и 11,6% соответственно, что указывает на необходимость усиления антигипертензивного воздействия препаратов, влияющих на диастолический компонент артериального давления и ОПСС.

Вследствие статистически достоверного снижения артериолоспазма у больных при ТПЭ нормализовалась ЧСС, показатели которой находились в пределах нормативных значений ФТБ во 2 группе беременных, и отмечалась незначительная тахикардия у беременных 1 группы с гипокинетическим типом кровообращения. Исследованиями, проведенными после КИТ, отмечено достоверное снижение ОПСС как при ГипоРК, так при ЭРК и ГиперРК, в 1 группе: на 59,1% ($P<0,001$), на 62,6% ($P<0,001$) и 41,1% ($P<0,001$); во 2 группе - на 43,5% ($P<0,001$), 30,1% ($P<0,001$) и 36,4% ($P<0,001$) соответственно к показателям до лечения. Анализ ОПСС после КИТ к показателям при ФТБ, выявил, что в 1 группе при ГипоРК оно все еще остается достоверно повышенным на 59,1%, при ЭРК - на 62,6%, при ГиперРК - на 41,1% соответственно, во 2 группе - на 39,2%, 34,4% и на 15,2%, что указывает на необходимость добавить в лечение вазодилататоров периферического действия и проведение дальнейшей коррекции в 1 и 2 группах больных (рис. 20).

У беременных с ТПЭ отмечено положительное влияние КИТ на показатели УО, СВ и СИ в 1 и 2 группах: УО при ГипоРК на 37,4% и на 50,0% ($P<0,001$), при ЭРК - на 19,5% и 33,1% ($P<0,01$), при ГиперРК - на 18,3% и на 31,6% ($P<0,001$) соответственно к показателям до лечения. СВ после КИТ в 1 группе увеличился: при ГипоРК на 21,4% ($P<0,01$) и на 19,0% ($P<0,05$), при ЭРК имеется тенденция на 6,8% и 15,9% ($P<0,05$), при ГиперРК - на 5,9% и на 13,7%; СИ повысился при ГипоРК на 68,4% и на 63,2% ($P<0,001$), при ЭРК - на 7,4% и 18,5% ($P<0,01$), снизился при ГиперРК на 39,0% ($P<0,001$) и на 12,2% ($P<0,05$) соответственно к показателям до лечения (рис. 21-23).

В связи со стабилизацией показателей центральной гемодинамики после КИТ, что проявлялось снижением СД, ДД, СДД, ОПСС и повышением

УО, СВ и СИ, отмечается снижение нагрузки на левый желудочек сердца и РЛЖ до лечения, на которые приходились значительные нагрузки, что после КИТ компенсировалось и стабилизировалось (рис. 18, 20-23), но функциональная нагрузка еще отмечается в связи с тем, что ОПСС, СД, ДД и СДД еще не восстановились до уровня ФТБ.

У беременных с ТПЭ до КИТ проявлялись значительные нарушения легочной гемодинамики в виде повышения СДЛА, ЛСС и ИРПЖ, по нашему мнению, связанные с нарушениями ГФЛ и развитием локализованного в легких ДВС-синдрома, интерстициального отека легких, эндотелиальной дисфункцией, наиболее более выраженных при ГипоРК. После КИТ отмечено значительное снижение этих показателей в 1 и 2 группах СДЛА и ЛСС: в 1 группе при ГипоРК на 31,3% ($P<0,01$) и на 26,8% ($P<0,001$), во 2 группе на 39,2% ($P<0,001$) и на 31,5% ($P<0,001$); при ЭРК СДЛА и ЛСС в 1 группе на 32,2% ($P<0,01$) и на 19,2% ($P<0,001$), во 2 группе на 41,3% ($P<0,001$) и на 22,9% ($P<0,001$); при ГиперРК СДЛА и ЛСС в 1 группе на 23,5% ($P<0,05$) и тенденция на 7,0%, во 2 группе на 28,6% ($P<0,01$) и тенденция на 8,9% соответственно к показателям до лечения (рис. 24, 26).

Таким образом, анализ состояния некоторых показателей легочной гемодинамики показал, что КИТ положительно повлияла на снижение СДЛА, ЛСС как в первой, так и во второй группах, но при сравнении этих данных с показателями при ФТБ заметно, что они еще остаются достоверно высокими: СДЛА в 1 группе и 2 группе при ГипоРК на 54,5% ($P<0,01$) и 36,6% ($P<0,01$); при ЭРК на 39,6% ($P<0,01$) и 20,9% ($P<0,01$), при ГиперРК на 21,7% ($P<0,01$) и 13,3% ($P<0,05$). Показатели ЛСС также не снизились до нормативных значений ФТБ, в 1 группе выше, чем во второй, а также выше при ГипоРК, что требует у этой категории больных дальнейшего мониторинга и коррекции легочной гемодинамики, т.к. еще присутствуют нарушения ГФЛ в 1б компенсированной стадии, процессы преципитации фибрина и фибриногена, повышение СДЛА и ЛСС, что является факторами риска развития отека легких и мозга. Поэтому, несмотря на снижение ИРПЖ после КИТ в 1 и 2 груп-

пах, он еще остается в компенсированном напряжении. В связи с этим беременным с ТПЭ при ГипоРК необходима более усиленная и прицельная коррекция нарушения гемостаза, ГФЛ и эндотелиальной дисфункции, СД, ДД, СДД и ОППС в соответствии с механизмами нарушения (рис. 24, 26).

Исследования, проведенные у 22 (25,0%) беременных 5 группы с ЭП, показали глубокие нарушения центральной и легочной гемодинамики: ГипоРК диагностирован у 59,1%; ЭРК - у 22,7%; ГиперРК - у 4 18,2%, что сопровождалось повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца, а при ГипоРК - и их недостаточностью.

Изучение показателей гемодинамики при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК после КИТ в 1 и 2 группах показало значительное снижение показателей СД, ДД и СДД: СД - в 1 группе на 28,2% ($P < 0,001$), на 18,1% ($P < 0,001$) и на 14,9% ($P < 0,001$) мм рт.ст; ДД - на 19,7% ($P < 0,001$), на 20,6% ($P < 0,001$) и 16,0% ($P < 0,01$) мм рт.ст; СДД - на 23,8% ($P < 0,001$), на 19,2% ($P < 0,001$) и 15,8% ($P < 0,001$) мм рт.ст соответственно, по сравнению с показателями до лечения (рис. 16-18).

Анализ СД, ДД и СДД при ГипоРК, ЭРК и ГиперРК после КИТ во 2 группе выявил более значительное снижение показателей: СД - на 37,0% ($P < 0,001$), на 28,0% ($P < 0,001$) и на 24,5% ($P < 0,001$) мм рт.ст; ДД - на 27,8% ($P < 0,001$), на 29,2% ($P < 0,001$) и на 28,9% ($P < 0,001$) мм рт.ст; СДД на 31,5% ($P < 0,001$), на 27,6% ($P < 0,001$) и на 26,1% ($P < 0,001$) мм рт.ст соответственно, по сравнению с показателями до лечения (рис. 16-18).

При сравнении данных показателей с аналогичными при ФТБ выявлено, что в зависимости от типа гемодинамики они все еще достоверно повышены в 1 группе больных: по СД при ГипоРК на 22,8%, при ЭРК - на 19,3% и при ГиперРК - на 16,4%; по показателям ДД - на 33,0%, 28,4% и 31,8%; по СДД - на 26,2%, 22,2% и 22,8%, что указывает на наличие артериолоспазма, недостаточную коррекцию у этой группы больных и требует дальнейшего лечения. При этом во 2 группе отсутствует статистически достоверная разница по СД и СДД, при ЭРК и ГиперРК, а при ГипоРК она остаётся повы-

шенной на 7,7% и 13,5% соответственно. При этом ДД также еще высоко, по отношению к ФТБ, при ГипоРК на 19,60%, при ЭПК на 14,5% и при ГиперРК на 11,6% соответственно, что указывает на необходимость целевой коррекции диастолического компонента артериальной гипертензии и ОПСС.

Анализ ОПСС после КИТ выявил достоверное его снижение как при ГипоРК, так при ЭРК и ГиперРК в 1 группе: на 35,9% ($P<0,001$), на 29,4% ($P<0,001$) и 25,2% ($P<0,001$); во 2 группе на 44,6% ($P<0,001$), на 41,6% ($P<0,001$) и 38,9% ($P<0,001$) соответственно к показателям до лечения. Анализ ОПСС после КИТ к показателям при ФТБ также выявил, что в 1 группе при ГипоРК он все еще остается достоверно повышенным на 58,9%, при ЭРК на 60,2% и при ГиперРК на 43,1% соответственно, во 2 группе - на 37,4%, 32,5% и на 16,9%, что указывает на недостаточность коррекции ОПСС и недостаточной целевой терапии вазодилататорами периферического действия, что требует проведения дальнейшей коррекции в обеих группах больных (рис. 20). Вследствие статистически достоверного снижения артериолоспазма у больных с ТПЭ после КИТ нормализовалась ЧСС в обеих группах больных, до пределов нормативных значений ФТБ, но у беременных 1 группы с гипокинетическим типом кровообращения сохранялась незначительная тахикардия, превышающая показатели при ФТБ на 16,3% (рис. 19).

У беременных с ЭП отмечено положительное влияние КИТ на показатели УО, СВ и СИ в 1 и 2 группах: УО при ГипоРК на 42,7% и на 64,1% ($P<0,001$), ЭРК на 31,2% и 49,1% ($P<0,001$), ГиперРК на 31,1% и на 48,1% ($P<0,001$) соответственно к показателям до лечения. СВ после КИТ в 1 группе увеличился: при ГипоРК на 31,6% ($P<0,001$) и на 36,8% ($P<0,001$), ЭРК на 17,1% и 26,8% ($P<0,05$), ГиперРК на 10,2% и на 18,4% ($P<0,05$); СИ после КИТ повысился при ГипоРК на 55,0% ($P<0,001$) и на 65,0% ($P<0,001$), при ЭРК на 20,0% ($P<0,05$) и 28,0% ($P<0,01$) и снизился при ГиперРК на 15,0% ($P<0,05$) и на 10,0% соответственно к показателям до лечения (рис. 21-23).

При анализе РЛЖ после КИТ отмечено снижение нагрузки на левый желудочек в связи со стабилизацией и снижением показателей СД, ДД, СДД,

ОППС и повышением УО, СВ и СИ, но функциональная нагрузка на контрактильную способность все еще отмечается в связи с тем, что эти показатели еще не восстановились до уровня ФТБ (рис. 21-23).

У беременных с ЭП до проведения КИТ отмечались значительные нарушения легочной гемодинамики в виде повышения СДЛА, ЛСС, вследствие чего имелось повышение ИРПЖ, более выраженные при ГипоРК.

После КИТ выявлено значительное снижение этих показателей в 1 и 2 группах - СДЛА и ЛСС: 1 группе при ГипоРК на 31,8% ($P < 0,001$) и на 28,8% ($P < 0,001$), во 2 группе - на 39,2% ($P < 0,001$) и на 33,2% ($P < 0,001$); при ЭРК в 1 группе на 31,6% ($P < 0,001$) и на 20,3% ($P < 0,001$), во 2 группе - на 41,2% ($P < 0,001$) и на 22,5% ($P < 0,001$); при ГиперРК в 1 группе - на 34,3% ($P < 0,01$) и на 13,3% ($P < 0,001$), во 2 группе - на 37,4% ($P < 0,01$) и на 15,8% соответственно к показателям до лечения (рис. 24, 26). Таким образом, анализ состояния некоторых показателей легочной гемодинамики показал, что КИТ положительно повлияла на снижение СДЛА, ЛСС как в 1 группе, так и во 2 группе, но при сравнении этих данных к показателям при ФТБ ясно, что они еще остаются достоверно выше: СДЛА в 1 группе и 2 группе при ГипоРК на 80,4% ($P < 0,001$) и 60,9% ($P < 0,001$); при ЭРК - на 55,3% ($P < 0,001$) и 41,2% ($P < 0,001$), при ГиперРК - на 26,8% ($P < 0,01$) и 21,7% ($P < 0,01$). Показатели ЛСС также не снизились до нормативных значений ФТБ: в 1 и 2 группах при ГипоРК на 25,1% ($P < 0,01$) и 17,4% ($P < 0,001$); при ЭРК - на 20,3% ($P < 0,01$) и тенденция на 10,1%, при ГиперРК отмечалось отсутствие статистически достоверных различий. При этом в 1 группе эти показатели выше, чем во 2 группе после КИТ (рис. 24, 26). По нашему мнению, связано это с нарушениями ГФЛ, которые еще не восстановились после КИТ и протекали в виде нарушения компенсированного и субкомпенсированного характера, так как все еще имеются процессы преципитации фибрина и фибриногена, ДВС-синдрома в легких, следствием чего является повышение СДЛА и ЛСС, что является фактором риска развития отека легких и мозга. Поэтому, несмотря на снижение ИРПЖ после КИТ в 1 и 2 группах, он еще остается в компенсированном

напряжении. В связи с этим беременным с ЭП необходима коррекция патогенетических механизмов развития патологии для разрыва порочного круга, т.е. более усиленная и прицельная коррекция нарушения гемостаза, ГФЛ и эндотелиальной дисфункции, СД, ДД, ССД и ОПСС в соответствии с механизмами их нарушения.

5.3.2. Маточно-плацентарный кровоток у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии

При поступлении в клинику у беременных с УПЭ и ТПЭ нами были обнаружены разной степени выраженности нарушения МПК и ППК, имеющие прямую корреляционную зависимость от режима кровообращения матери, тяжести состояния и течения основного заболевания. У беременных с УПЭ в 28,6% случаях с эукинетическим типом гемодинамики отмечается I ст.: 1а – компенсированные нарушения МПК при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке; у 71,4% больных с гиперкинетическим типом гемодинамики - II ст.: одновременное нарушение МПК и ППК, имеющее компенсированный характер без значительных критических изменений. У беременных с ТПЭ имеются значительные нарушения МПК и ППК, выраженные во всех подгруппах больных: у 22,6% с ЭРК и 12,9% с ГиперРК – выявляется в основном II ст. с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающих критических изменений, однако, регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока «матери и плода» находятся в состоянии субкомпенсации; у 64,5% с ГипоРК выявляется критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (появление реверсного диастолического кровотока) при глубоких нарушениях маточно-плацентарного кровотока и декомпенсации регулирующих механизмов центральной и регионарной гемодинамики.

Исследование показателей МПК в 3 группе беременных женщин с УПЭ после КИТ как в 1 группе, которым проведена стандартная КИТ, так и во 2

группе, получивших оптимизированную КИТ, показало, что, по сравнению с ФТБ, в правой и левой МА нет статистически значимых достоверных различий по показателям ИР и СДО, которые отражают степень убывания пульсовой волны и отражают состояние периферического сосудистого сопротивления (табл. 16). Анализ показателей МПК в 4 группе беременных с ТПЭ выявил достоверное повышение показателей ИР и СДО в правой и левой МА: в 1 группе на 23,9% ($P < 0,05$) и на 23,4% ($P < 0,001$), а также тенденцию к увеличению СДО на 20,9% и 8,2% соответственно, по сравнению с ФТБ. Во 2 группе отмечена тенденция к увеличению ИР в правой МА на 15,2% и в левой достоверное на 14,9% ($P < 0,01$), а также тенденция к увеличению СДО в правой на 7,1% и отсутствие достоверной статистической разницы в левой МА. При том, что СДО до лечения было достоверно увеличено на 48,9% ($P < 0,001$) при ЭРК, на 64,8% ($P < 0,001$) при ГиперРК и при ГипоРК 70,3% ($P < 0,001$), что указывает на положительное влияние лечения в обеих группах, но более выраженное во 2 группе.

Необходимо отметить, что у беременных с УПЭ маточно-плацентарный кровоток в общем компенсирован, через регулирование КИТ центральных и регионарных регуляторных механизмов, так как нарушения ЦГ и ЛГ в основном нивелировались и незначительно протекали по ЭРК. Но у беременных с ТПЭ еще проявляются нарушения МПК в 1 группе, так как традиционная КИТ не достаточно отрегулировала ЦГ и ЛГ, и еще у незначительной части беременных остаются ЭРК и гипокинетический режимы кровообращения, что привело к статистически достоверному увеличению ИР и СДО, указывающему на нарушения в системе «мать-плацента» и неразрешенную до конца плацентарную недостаточность.

Анализ показателей плодово-плацентарного кровотока у беременных женщин с УПЭ и ТПЭ после КИТ в 1 группе, по сравнению с ФТБ, показал незначительную тенденцию повышения сосудистого сопротивления в артериях пуповины, ИР оставался повышенным на 7,3% и 9,1%, но статистически значимых достоверных сдвигов не выявлено, что является следствием влия-

ния процессов КИТ на компенсацию плодово-плацентарной недостаточности.

Таблица 16

Параметры МПК кровотока у беременных УПЭ и ТПЭ после КИТ

Показатели		ФТБ n=10	УПЭ n =35	ТПЭ n = 31
Мат. ар. маточно- плацентарный кровоток	Правая ИР	0,46±0,05	0,47±0,04	0,57±0,02
	Левая ИР	0,47±0,01	0,49±0,03	0,58±0,02
	Правая СДО	1,82±0,14	1,77±0,03	2,2±0,05
	Левая СДО	1,83±0,16	1,78±0,03	1,98±0,03
Ар. пуп. плодово- плацентарный кро- воток	ИР	0,55±0,03	0,59±0,02	0,60±0,04
	СДО	2,43±0,16	2,32±0,14	2,56±0,1
АоП плодовый кровоток	ИР	0,78±0,02	0,80±0,04	0,82±0,01
	СДО	5,2±0,3	5,4±0,4	6,4±0,5
СМА плодовый кровоток	ИР	0,71±0,02	0,68±0,02	0,66±0,01
	СДО	1,9±0,03	1,86±0,05	1,57±0,03
Плацентарный коэффициент		0,22±0,01	0,23±0,02	0,18±0,01
Церебро-плацентарное отношение		1,29±0,04	1,16±0,06	1,1±0,05

Примечание: - P>0,05

При этом СДО также имело тенденцию к снижению на 4,5% при УПЭ и к увеличению на 5,3% при ТПЭ. Тенденция к повышению ИР и СОД в артерии пуповины свидетельствует о неполной коррекции нарушения кровотока и процессах централизации кровообращения плода, а также не полной коррекции плодово-плацентарной недостаточности в 1 группе беременных получивших традиционное лечение. При том, что во 2 группе беременных после КИТ выявлено, что по показателям ИР и СДО у УПЭ и ТПЭ достоверных отличий нет, что указывает на достаточную регуляторную активность оптимизированной КИТ по второй схеме лечения (табл. 16).

Дополнительная оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения проводилась по плацентарному коэффициенту. Выявлена тенденция к увеличению ПК на 4,5% после ТКИТ в 1 группе при УПЭ и снижению на 18,1% при ТПЭ, по сравнению с ФТБ, что еще раз подтверждает выводы о недостаточной коррекции фетоплацентарной недостаточности у этой группы больных, что очень важно для последующего на-

значения патогенетической терапии и тактики ведения беременности и родов. При этом во 2 группе больных, получивших оптимизированную патогенетическую терапию, при УПЭ отмечено отсутствие достоверной статистической разницы, при ТПЭ наблюдалась тенденция к снижению ПК на 9,1%, по сравнению с ФТБ.

Результаты оценки плодового кровотока в аорте плода свидетельствуют о сохранении тенденции к повышению сосудистого сопротивления по показателям ИР и СДО беременных с ТПЭ 1 группе на 5,1% и 23,1%, при статистически недостоверном у женщин с УПЭ, по сравнению с ФТБ. Во 2 группе беременных отмечено отсутствие разницы по ИР и тенденция к его повышению на 9,6%, по сравнению с ФТБ (табл. 16).

После КИТ активизируются компенсаторные возможности плода у этого контингента больных женщин, о чем свидетельствует отсутствие достоверной разницы по показателям ИР и СДО СМА плода у беременных с УПЭ в сравнении с показателями при ФТБ. При ТПЭ в 1 группе все еще выявляется достоверное снижение СДО на 17,4% ($P < 0,001$), а во 2 группе - на 7,4% ($P < 0,01$), по сравнению с ФТБ, что указывает на наличие нарушения плодового кровообращения и умеренную гипоксию плода, более выраженную у больных 1 группы.

При поступлении беременных церебро-плацентарное отношение (ЦПО), отражающее отношение ИР СМА к ИР АрП, указывало на достоверное снижение данного коэффициента у беременных в зависимости от типа кровообращения матери: при УПЭ с ГипоРК на 17,8% ($P < 0,001$), при ЭРК - на 12,4% ($P < 0,001$); при ТПЭ - ГипоРК на 41,1% ($P < 0,001$), ЭРК на 20,9% ($P < 0,001$) и ГиперРК на 48,8% ($P < 0,001$), по сравнению с ФТБ (табл. 11). КИТ положительно повлияла на ЦПО, более выраженное во 2 группе, так как отсутствовала статистически значимая разница к показателям ФТБ, при том, что в 1 группе отмечалась тенденция к его снижению при УПЭ и ТПЭ на 10,1% и 14,7% соответственно (табл. 16).

Таким образом, у беременных с УПЭ после КИТ, у которых при поступлении имелись 1а компенсированные нарушения МПК при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке, кровообращение восстановилось почти до параметров ФТБ. У 2/3 беременных с УПЭ, у которых была выявлена 2 ст. с одновременным нарушением МПК и ППК, имеющим компенсированный характер без значительных критических изменений, у значительной части кровообращение восстановилось до параметров ФТБ, незначительной части - до 1а стадии, где еще отмечались признаки компенсированного нарушения МПК при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке. Данные процессы более выражены при модифицированной схеме лечения у беременных 2 группы.

У беременных с ТПЭ после КИТ отмечены значительные положительные сдвиги МПК и ППК, выразившиеся в основном в том, что если при поступлении имелась 2 ст. с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, но не достигающих критических изменений, отмечался сдвиг кровообращения в сторону показателей ФТБ, и регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока «матери и плода» находились в стадии компенсации. Необходимо отметить, что у части беременных с ТПЭ, у которых ранее выявлялся ГипоРК и имелось критическое нарушение ППК при глубоких нарушениях МПК, после КИТ все еще выявляются нарушения МПК в 1 группе беременных, так как традиционная КИТ не достаточно отрегулировала ЦГ и ЛГ и еще у незначительной части беременных отмечался ГипоРК, что привело к статистически достоверному увеличению ИР и СОД, указывающих на нарушения в системе «мать-плацента» и неразрешенную до конца плацентарную недостаточность, а также регулирующих механизмов центральной и регионарной гемодинамики, что проявлялось умеренной гипоксией матери и плода и требовало дальнейшего прицельного лечения у этой категории больных.

5.3.3. Кислородтранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии

При исследовании и сопоставлении данных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований у беременных с пре- и эклампсией выявлена разнонаправленность изменений КТФ крови по содержанию, доставке к тканям и потребления O_2 , а также степени утилизации, в зависимости от вида гемодинамических нарушений, тяжести основного заболевания и развития осложнений. У беременных с ЭП выявлены более глубокие нарушения КТФ крови, чем при ТПЭ и УПЭ, особенно выраженные при гипокинетическом режиме кровообращения, что свидетельствует о гипоксии как матери, так и плода, а также переходу к анаэробному метаболизму. Поэтому КИТ у этого тяжелого контингента больных была направлена на коррекцию нарушения КТФ крови и механизмов, её регулирующих. Целенаправленно второй группе беременных с пре- и эклампсией в комплекс ИТ включена гелиокислородная терапия, ингаляции гепарина, инфузия L-аргинина вместе со стандартной терапией, рекомендованной Ассоциациями акушеров-гинекологов РФ и РТ.

В связи с тем, что после КИТ нарушения гемодинамики, отмечающиеся во всех группах больных, корригировались в сторону функционального улучшения и приближались к показателям ФТБ, за исключением незначительной части беременных с ГипоРК в ТПЭ и ЭП (данные представлены в предыдущей подглаве), мы проанализировали состояние КТФ крови в общих группах больных с УПЭ, ТПЭ и ЭП.

Исследования, проведенные в 3 группе беременных с УПЭ показали значительное улучшение ГФЛ и функциональную нормализацию кровообращения системы «мать-плацента-плод», коррекцию анемии, т.е. компонентов, регулирующих КТФ.

При анализе содержания Hb у больных 1 и 2 групп выявлено его увеличение на 7,6% и на 10,2% соответственно, по сравнению с показателями до

КИТ, однако, по сравнению с показателями при ФТБ, показатели всё еще остаются сниженными на 17,0% и на 8,5% соответственно по группам, что свидетельствует об эффективности КИТ, подобранной для обеих групп, но 2 схема лечения оказалась более эффективной (рис. 27).

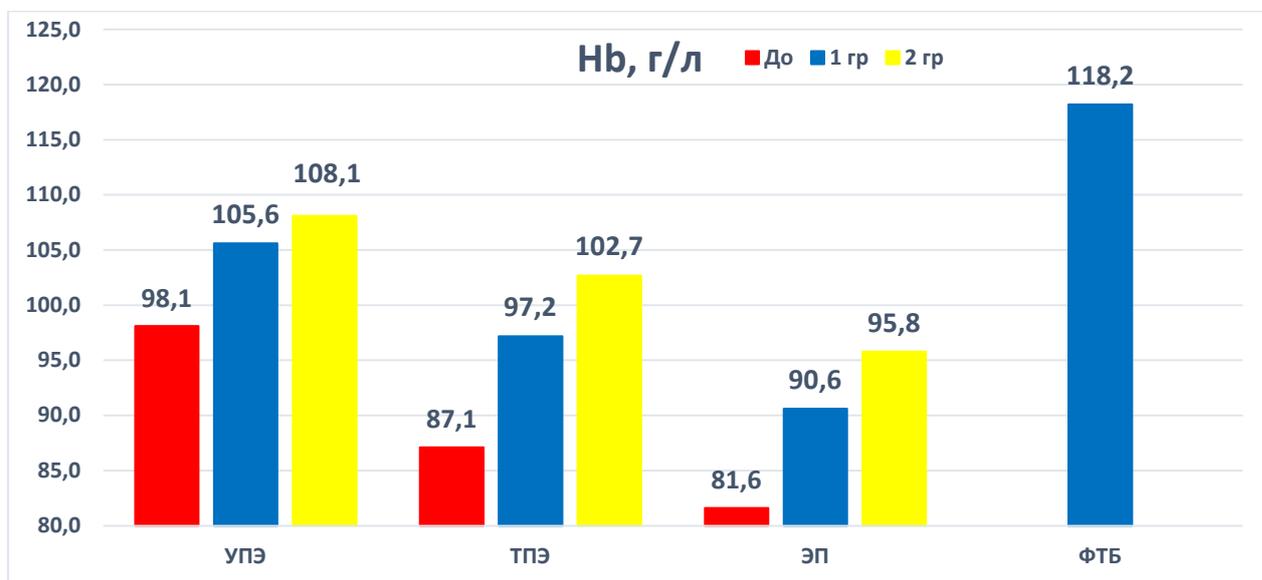


Рис. 27. Содержание Hb у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

В 4 группе беременных с ТПЭ статистический анализ выявил значительное улучшение ГФЛ, но у части больных её реабилитация была неполной, а нарушения - в стадиях компенсации 1а и 1б. Также отмечена значительная нормализация кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в сторону улучшения и приближения к показателям ФТБ, однако, при ГипоРК еще оставались повышенными ОППС, СД, ДД и СДД, снижены СИ, и СВ, по сравнению с ФТБ. Несмотря на коррекцию анемии, эти показатели не компенсировались до физиологических параметров беременности. Анализ уровня Hb у больных с ТПЭ 1 и 2 групп выявил его увеличение на 11,6% и на 17,9% соответственно, по сравнению с показателями до КИТ, но, по сравнению с показателями при ФТБ, он все еще остается сниженным: на 17,8% и на 13,1% соответственно. У беременных 5 группы с ЭП содержание Hb у 1 и 2 групп увеличилось на 11,0% и на 17,4% соответственно, по сравнению с показателями до КИТ, но, по сравнению с показателями при ФТБ, оно остается

сниженным в 1 группе на 23,4% и на 19,0% - во второй (рис. 27). Вышеуказанные данные показывают, что у больных с ТПЭ и ЭП сохраняется анемия, которая негативно сказывается на КТФ крови и требует дальнейшей коррекции. Необходимо отметить, что при проведении КИТ этим больным нами не переливалась кровь и ее компоненты, а стимулировались естественные механизмы эритропоэза, проводилась коррекция ГФЛ, микроциркуляции и реологии, что требовало определенного времени для полного восстановления уровней Hb и эритроцитов до параметров при ФТБ.

Однако, по строгим показаниям при тяжелой анемии и ДВС-синдроме необходима трансфузия отмытых эритроцитов и свежезамороженной плазмы для восстановления коагуляционного потенциала крови, факторов коагуляции и антисвертывания. После этого, как показано на рисунке, по группам при УПЭ, ТПЭ и ЭП после КИТ отмечено повышение $StaO_2$: в 1 группе на 5,1% ($P<0,01$), на 8,8% ($P<0,001$) и на 10,9% ($P<0,001$), во 2 группе - на 6,4% ($P<0,001$), на 10,6% ($P<0,001$) и на 14,7% ($P<0,001$) соответственно при сравнении к показателям до лечения. Отмечено отсутствие статистически значимых изменений к показателям при ФТБ, что указывает на восстановление компенсаторных регулирующих систем в этих группах больных, так как после КИТ отмечается достоверное увеличение PaO_2 при УПЭ, ТПЭ и ЭП: в 1 группе на 9,1%, на 14,5% ($P<0,01$) и на 12,4 % ($P<0,01$), во 2 группе - на 19,4% ($P<0,001$), на 21,1% ($P<0,001$) и на 19,6 % ($P<0,001$) соответственно при сравнении к показателям до лечения. Также отмечено отсутствие статистически значимых изменений PaO_2 к показателям при ФТБ, что является следствием эффекта КИТ по обеим схемам лечения (рис. 28).

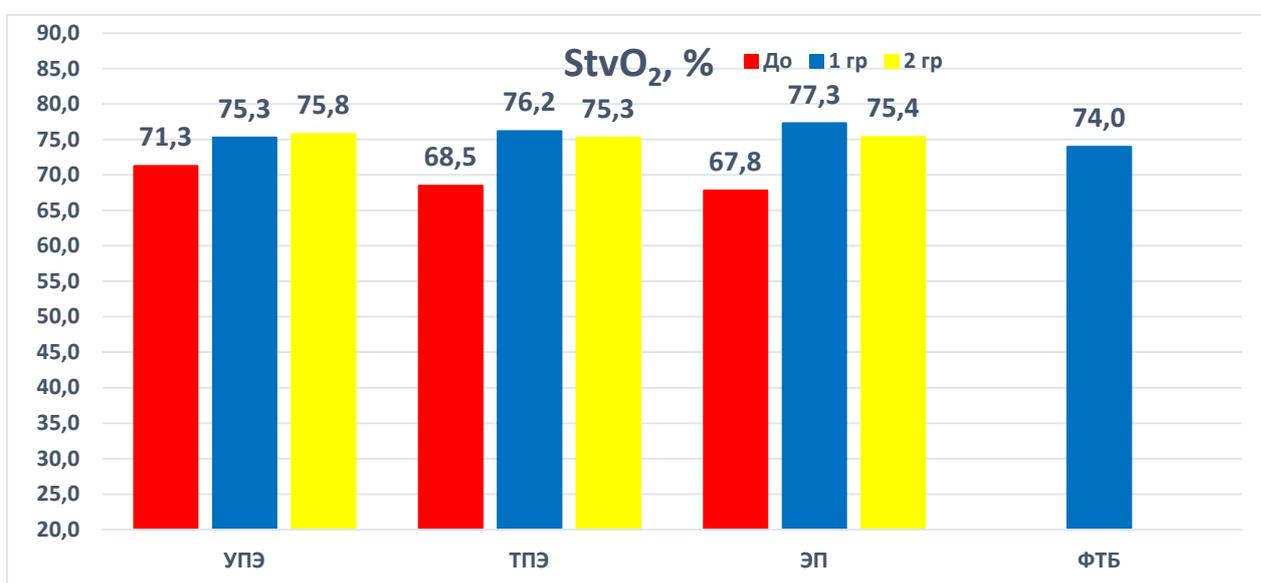
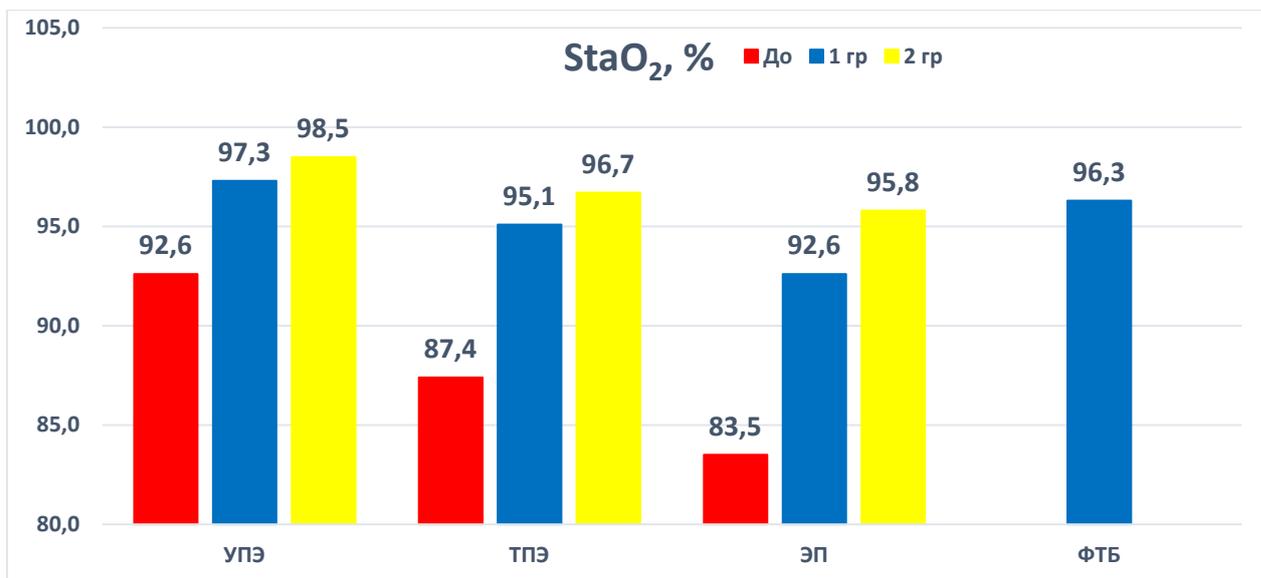


Рис. 28. Показатели StvO₂ и StaO₂ у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

Анализ StvO₂ у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП после КИТ показал (рис. 28) отсутствие статистически значимых изменений StvO₂ к показателям при ФТБ. Также после КИТ имеется достоверное снижение PvO₂ при УПЭ, ТПЭ и ЭП: в 1 группе на 14,6% (P<0,001), на 15,3% (P<0,001) и на 16,5 % (P<0,001), во 2 группе - на 18,2% (P<0,001), на 19,1% (P<0,001) и на 20,9 % (P<0,001) соответственно при сравнении к показателям до лечения, при отсутствии статистически значимых изменений PvO₂ к показателям при ФТБ (рис. 29).

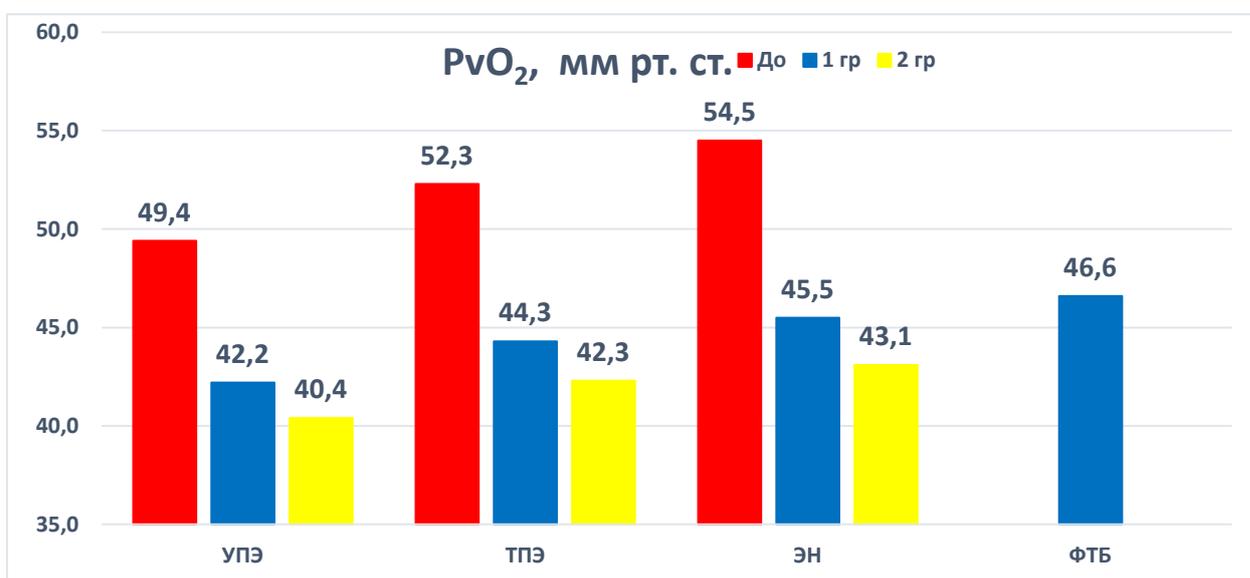
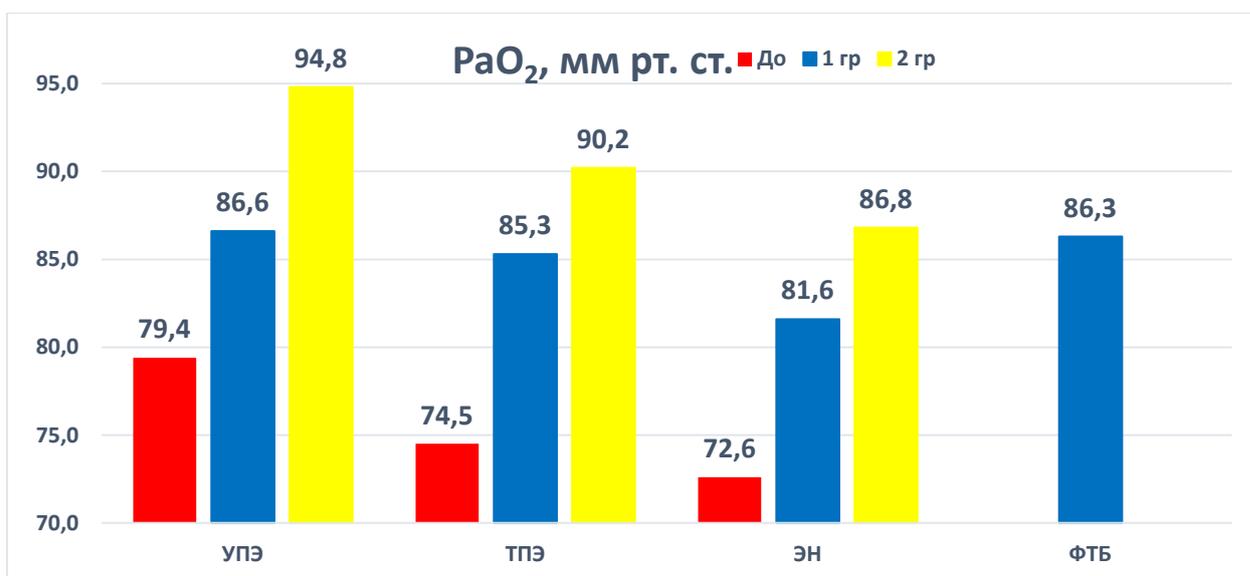


Рис. 29. Показатели PaO₂ и PvO₂ у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

Вследствие повышения Hb, StaO₂ и PaO₂ после КИТ у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП отмечено повышение содержания кислорода в артериальной крови CaO₂: в 1 группе на 8,1%, на 15,3% (P<0,001) и на 25,6 % (P<0,01), во 2 группе - на 12,0% (P<0,05), на 34,9% (P<0,001) и на 37,0 % (P<0,001) соответственно при сравнении к показателям до лечения. Вследствие повышения Hb, и снижения StvO₂ и PvO₂ также отмечено, что содержание кислорода в венозной крови CvO₂ повысилось: в 1 группе на 8,7%, на 28,1% (P<0,01) и на 27,1% (P<0,01), во 2 группе - на 12,0%, на 33,7% (P<0,01) и на 31,0 % (P<0,01) соответственно при сравнении к показателям до лечения (рис. 30).

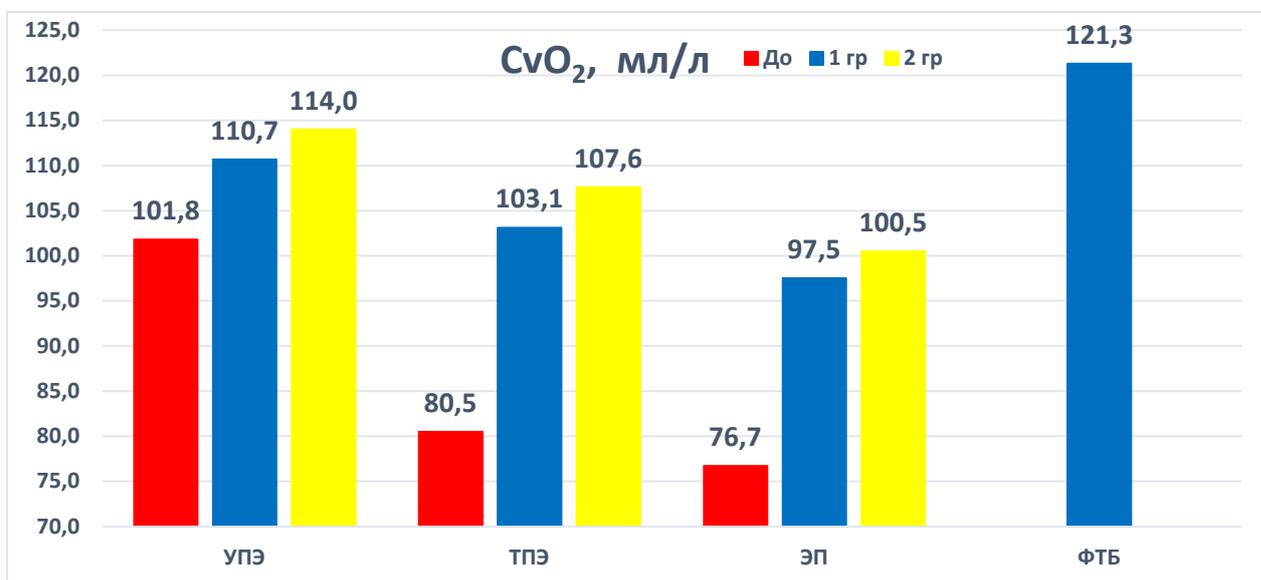
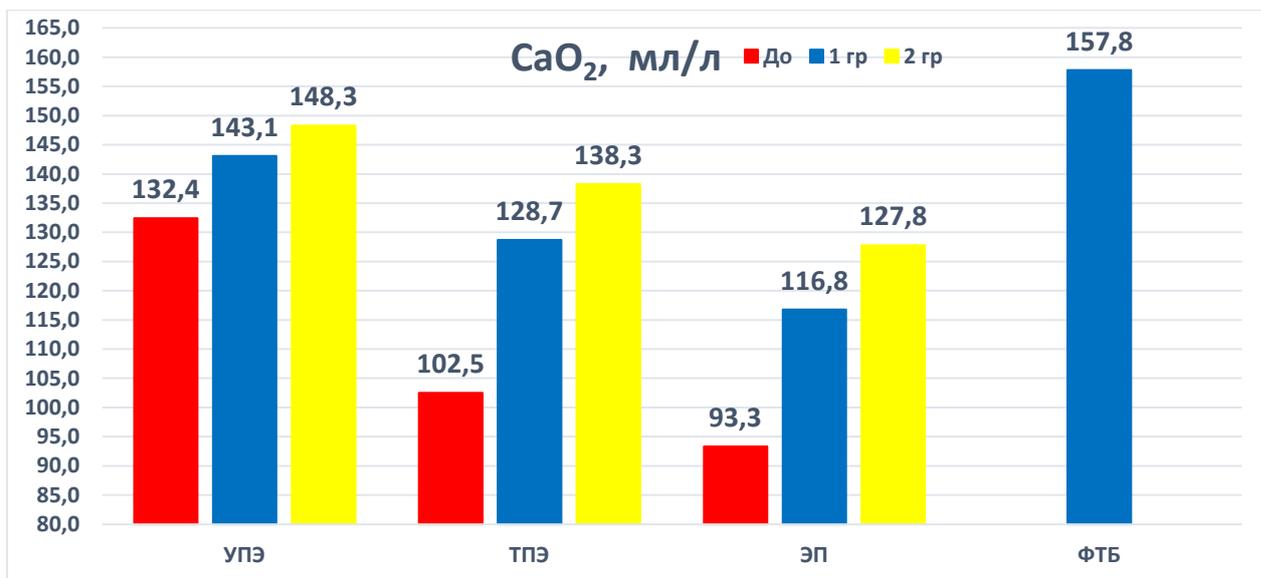


Рис. 30. Показатели CaO_2 и SvO_2 у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

При этом после лечения у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП В-А разница по кислороду CaO_2 - SvO_2 имела следующие параметры: в 1 группе тенденция к повышению на 5,9%, на 8,9% ($P<0,05$) и 11,6%, во 2 группе - достоверное увеличение на 12,1% ($P<0,05$), на 30,6% ($P<0,001$) и на 57,8% ($P<0,001$) соответственно, по сравнению к показателям при поступлении (рис. 30).

В связи с тем, что у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП при ГиперРК отмечалось снижение ОПСС и СИ, при ГипоРК и ЭРК также снижено ОПСС и повышен СИ с приближением этих показателей к ФТБ на фоне повышения В-А разницы по кислороду, нами выявлено увеличение реального транспорта

O₂: в 1 группе тенденция к повышению на 1,6%, на 15,8% (P<0,05) и 25,1% (P<0,01), во 2 группе - достоверное увеличение на 10,5% (P<0,05), на 58,0% (P<0,001) и на 87,9% (P<0,001) соответственно, по сравнению к показателям при поступлении. При этом у беременных с ТПЭ и ЭП PTO₂ еще значительно снижен, по сравнению с показателями при ФТБ, и составил: в 1 группе 43,0% и 52,5% и во 2 группе 22,2% и 28,7% (P<0,05) соответственно, что требовало дальнейшего мониторингования и лечения этого контингента больных (рис. 31).

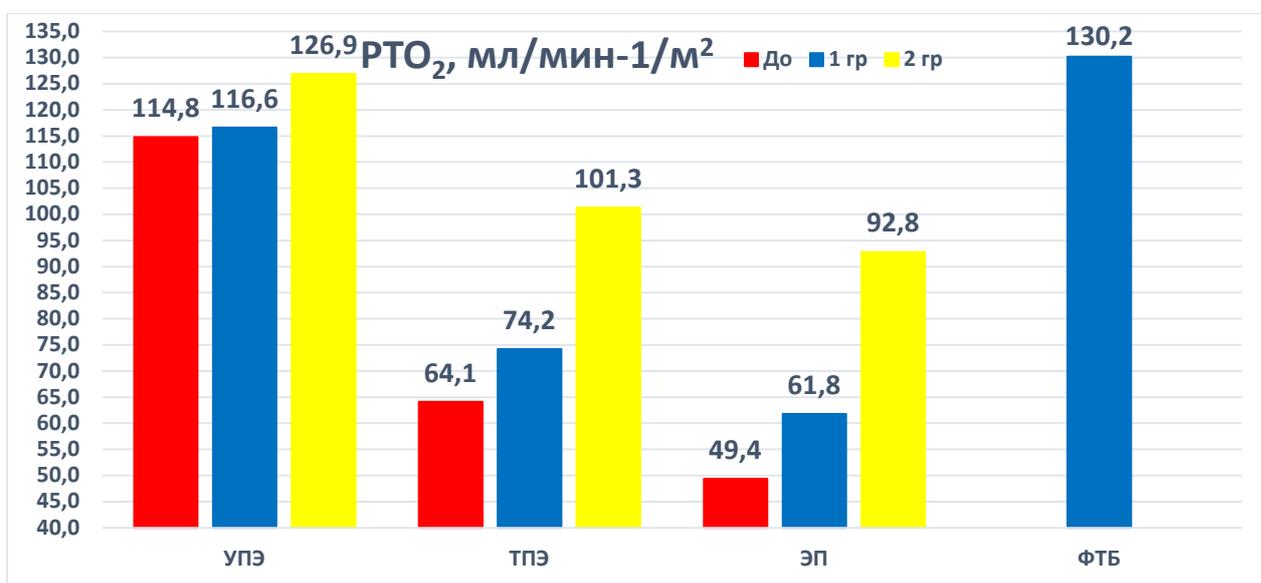


Рис. 31. Показатели PTO₂ у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

Анализ показателей ИКП, зависящего от СИ и StO₂, у беременных с УПЭ, ТПЭ, ЭП показал достоверное его увеличение после КИТ: в 1 группе на 48,3% (P<0,001), на 52,0% (P<0,001) и 56,2% (P<0,001), во 2 группе - на 57,8% (P<0,001), на 85,2% (P<0,001) и на 81,5% (P<0,001) соответственно, по сравнению с показателями до лечения. Однако, у беременных с ТПЭ и ЭП ИКП еще достоверно снижен, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1 группе на 32,7% (P<0,001) и на 32,6% (P<0,01), во 2 группе - на 17,7% (P<0,05) и на 21,7% (P<0,001) соответственно.

У беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП после КИТ вследствие повышения показателей реального транспорта O_2 и содержания артерио-венозной разницы по кислороду, улучшения и стабилизации СВ отмечено статистически достоверное повышение показателей PO_2 и IPO_2 после КИТ: в 1 группе на 6,0%, на 4,2%, на 19,2% ($P<0,001$) PO_2 и на 0,7%, на 18,3% ($P<0,01$) и на 10,9% IPO_2 ; во 2 группе - на 11,2% ($P<0,01$), на 22,6% ($P<0,001$) и на 42,0% ($P<0,001$) PO_2 , а также на 4,2%, на 15,1% ($P<0,05$) и на 32,2% ($P<0,001$) IPO_2 соответственно к данным показателям до лечения. Однако, после КИТ PO_2 и IPO_2 , по сравнению с показателями ФТБ, еще остаются значительно сниженными у беременных с ТПЭ и ЭП: в 1 группе на 31,3% ($P<0,01$) и на 34,1% ($P<0,01$) по PO_2 и на 46,3% ($P<0,01$) и на 38,2% ($P<0,01$) по IPO_2 ; во 2 группе - на 19,2% ($P<0,05$) и на 21,5% ($P<0,05$) по PO_2 , а также на 24,3% ($P<0,05$) и на 26,4% ($P<0,05$) по IPO_2 , что также указывает на необходимость дальнейшего проведения КИТ (рис. 32).

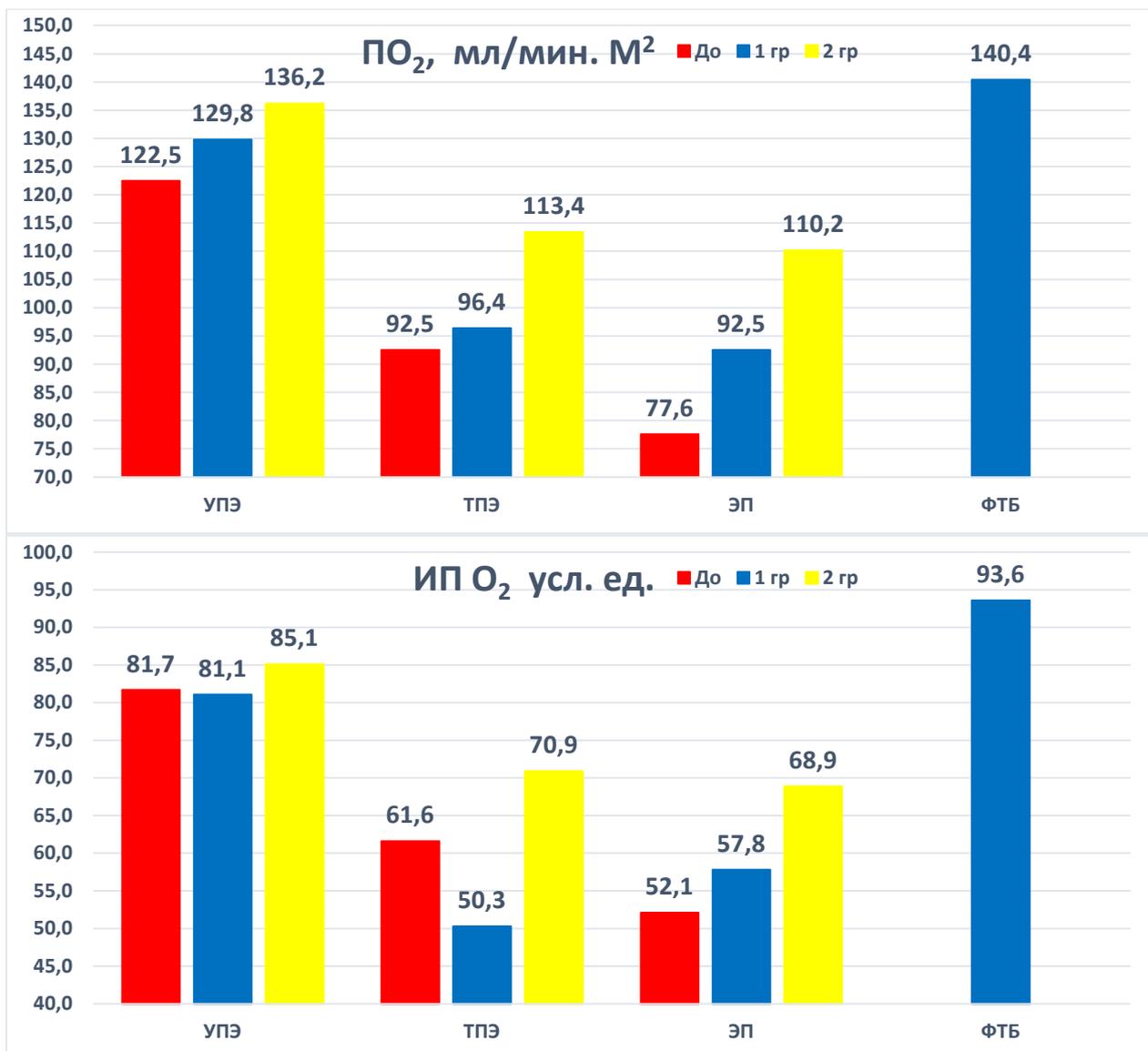


Рис. 32. Показатели PO_2 и $ИПО_2$ у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

Повышение ОПСС и снижение потребления кислорода у беременных с ПЭ достоверно увеличило ПШК при ГиперРК на 296,1% ($P < 0,001$), при ЭРК на 249,3% ($P < 0,001$) и при ГиперРК на 138,9% ($P < 0,001$), по сравнению с ФТБ. После КИТ у беременных УПЭ, ТПЭ и ЭП вследствие снижения ОПСС и повышения показателей PO_2 выявлено статистически достоверное снижение ПШК: в 1 группе на 22,3%, ($P < 0,001$), на 32,4%, ($P < 0,001$) на 41,9%, ($P < 0,001$); во 2 группе - на 33,8% ($P < 0,001$), на 51,6%, ($P < 0,001$) на 50,0%, ($P < 0,001$) соответственно к данным показателям до лечения. При этом после КИТ периферическое шунтирование кислорода, по сравнению с показателя-

ми при ФТБ, еще остается значительно сниженным у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП: в 1 группе на 31,2% ($P<0,01$), на 1244,7% ($P<0,01$) и на 133,8% ($P<0,01$); во 2 с ТПЭ на 61,0% ($P<0,05$) и ЭП на 64,9% ($P<0,05$), что также указывает на необходимость дальнейшего проведения КИТ в этих группах беременных (рис. 33).

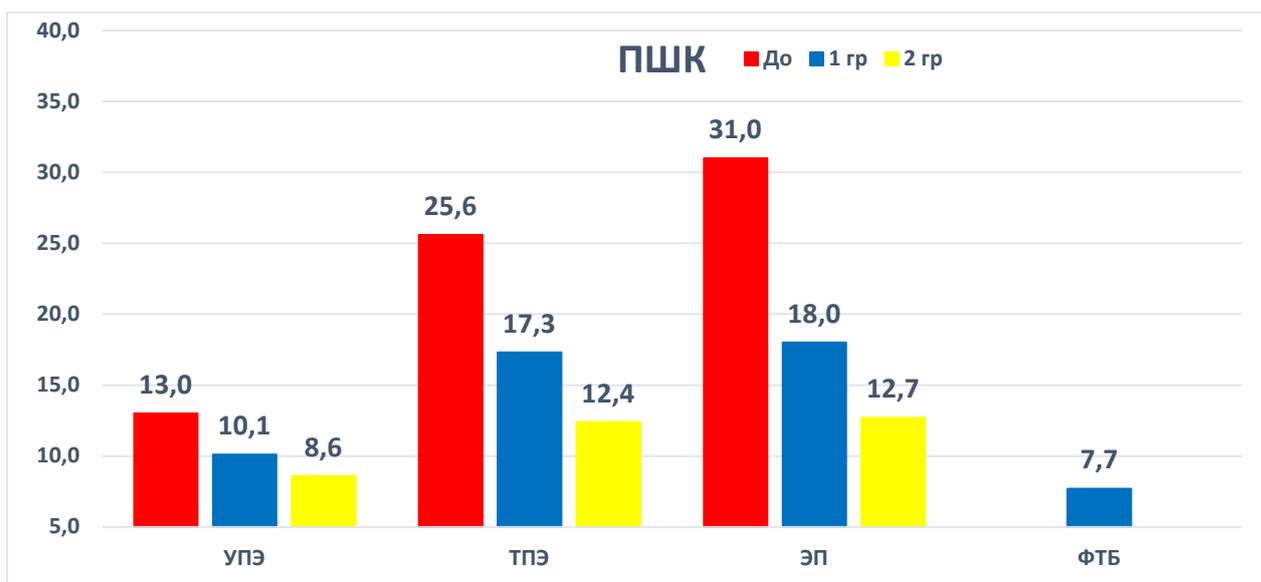


Рис. 33. Показатели ПШК у беременных 1-й и 2-й групп с УПЭ, ТПЭ, ЭП до и после лечения

Отмеченные нарушения тканевой экстракции кислорода и интенсивности сосудисто-тканевого транспорта кислорода при поступлении после КИТ значительно улучшились и увеличились по показателям ИТЭО₂ в группе с УПЭ на 181,8% ($P<0,001$), с ТПЭ на 132,0% ($P<0,001$), с ЭП на 183,3% ($P<0,001$). Также выявлено достоверное снижение ИСТТО₂ по группам, наиболее выраженное при УПЭ, в группах с ТПЭ и ЭП они оставались еще на высоких показателях, по сравнению с ФТБ.

Таким образом, отмеченные при поступлении нарушения КТФ крови у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП, более выраженные при ТПЭ и ЭП, после КИТ с учетом типа гемодинамических нарушений свидетельствуют о значительной коррекции гипоксических повреждений тканей и обратному переходу от анаэробного метаболизма к аэробному. Необходимо отметить, что оптими-

зированной схема лечения у этого контингента больных намного эффективнее улучшает КТФ, по сравнению с традиционной. Но у беременных с ТПЭ и ЭП КТФ находится в стадии субкомпенсации и требует дальнейших усилий по контролю и коррекции мультифакторных регуляторных механизмов.

5.4. Исходы и ближайшие результаты родов и послеродового периода

Сравнительный анализ осложнений до, во время и после родов, а также способов родоразрешения женщин и перенесенных оперативных вмешательств у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП, проведенный между больными ретроспективной группы по историям болезней (по статистическим материалам диссертационной ГУ НИИ АГиП МЗиСЗ РТ) и леченных непосредственно нами, показал статистически значимые различия.

Выявлено, что после проведенной модернизированной КИТ, по сравнению с ретроспективной группой женщин, получавших стандартную терапию, частота угроз прерывания беременности и невынашивания снизилась: при УПЭ с 8,3% до 2,8% и 16,7% до 5,7%, при ТПЭ с 8,3% до 6,4% и 8,3% до 6,4%, при ЭП с 21,4% до 13,6% и 42,9% до 18,2%.

Сравнительная оценка частоты преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов также показала заметное снижение: у беременных УПЭ с 16,7% до 8,6% и с 25,0% до 11,4%, при ТПЭ с 18,3% до 9,7% и с 18,1% до 12,9%, а при ЭП с 21,4% до 13,6% и с 28,6% до 18,1%.

Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, возникновения которой не отмечалось при УПЭ, снизилась с 25,0% до 11,4%, при ТПЭ с 8,3% до 6,4% и с 8,3% до 6,4%, при ЭП с 21,4% до 13,6% и с 28,6% до 18,2%.

У этих беременных развивались грозные осложнения со стороны плода при УПЭ, ТПЭ и ЭП, однако, интранатальная гибель плода и внутриутробная гипоксия плода также значительно снизились: при УПЭ не отмечено гибели плода, а частота возникновения гипоксии снизилась с 16,7% до 8,8%, при ТПЭ с 4,2% до отсутствия перинатальной смертности и с 8,3% до 3,2%, при

ЭП с 35,5% до 13,6% и с 28,6% до 13,6% соответственно описанному характеру осложнений.

Необходимо указать, что при ТПЭ и ЭП некоторые осложнения комбинируются, что усугубляет состояние беременной и плода и проявляется развитием осложнений во время и после родов, количественно увеличенных при ТПЭ и ЭП. После модернизированной КИТ отмечается существенное снижение атонического маточного кровотечения при УПЭ с 8,3% до его отсутствия, при ТПЭ - с 12,5% до 6,4%, при ЭП - с 21,4% до 13,6%. Также снизилось количество ДВС-синдрома в разных стадиях развития: с 41,7% до 20,0%, с 50,0% до 22,5%, с 71,4% до 36,4% соответственно по группам.

Также отмечено, что в ретроспективных группах больных с УПЭ, ТПЭ и ПЭ выявлялись HELLP-синдром, ОПечН и ОПП - по 8,3%, СОЛП - 16,7% соответственно при УПЭ, при ТПЭ органические осложнения составляли: 8,3%, по 16,7% и более 37,6%, при ЭП – уже 16,7%, 42,9% и СОЛП более 50,0%. В обследованных и леченных нами группах отмечено снижение органических осложнений: при УПЭ HELLP-синдром, ОПечН, ОПП отсутствовали, а СОЛП составил по 2,8%. При ТПЭ и ЭП количество органических осложнений снизилось более чем наполовину.

В связи с развитием различных осложнений до, во время и после родов были проведены соответствующие виды родоразрешения и оперативного вмешательства, представленные в таблице 17.

Как видно из представленных данных, количество самопроизвольных родов снижалось в зависимости от тяжести проявления пре- и эклампсии: от 77,2% при УПЭ до 9,1% при ЭП, при увеличении частоты оперативного родоразрешения: 5,7% при УПЭ, 35,5% при ТПЭ и 68,2% при ЭП. Также при ТПЭ и ЭП по показаниям были произведены ампутации - 3,2% и 4,5% или экстирпации матки при эклампсии - 4,5%.

**Родоразрешение женщин и перенесенные оперативные вмешательства
при УПЭ, ТПЭ и ЭП**

Виды родоразрешения и оперативного вмешательства	УПЭ n =35	ТПЭ n =31	ЭП n =22	Всего n =88
Самопроизвольные роды	27 (77,2%)	9 (29,1%)	2 (9,1%)	38 (43,2%)
Индукцированные роды	3 (8,6%)	6 (19,4%)	2 (9,1%)	11 (12,5%)
Выключение II периода родов	2 (5,7%)	4 (12,9%)	1 (4,5%)	7 (7,9%)
Кесарево сечение	2 (5,7%)	11 (35,5%)	15 (68,2%)	28 (31,8%)
Акушерские щипцы + экстракция плода	1 (2,8%)	1 (3,2%)	2 (9,1%)	8 (16,0%)
Ампутация матки	-	1 (3,2%)	1 (4,5%)	2 (2,3%)
Экстирпация матки	-	-	1 (4,5%)	1 (1,2%)

Примечание: проценты в основных группах приведены по отношению к количеству больных по группам

Таким образом, внедрение новых подходов в ранней диагностике, определении степени тяжести течения беременности, пре- и эклампсии, а также патогенетических подходов в лечении и своевременной профилактики органических осложнений, дифференцированный подход к их коррекции в зависимости от типа нарушений гемодинамики, стадии ГФЛ, КТФ позволили значительно снизить материнскую и перинатальную смертность, количество осложнений и улучшить качество течение беременности, родов и послеродового периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия и эклампсия являются сложными и еще полностью не изученными аспектами медицины критических состояний, что обусловлено не снижающейся частотой развития, возникновением полисистемной недостаточности. Несмотря на разработанные международные и регионарные рекомендации по классификации, диагностике и лечению, статические показатели материнской и перинатальной смертности, число развивающихся осложнений во время беременности, родов и послеродового периода не удовлетворяют специалистов и современное социальное общество.

Среди общей популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10%, эклампсии - 0,05%, причем в мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12-15%, а в развивающихся странах - от 29% до 50% [11, 43], перинатальной смертности 230-400 промилль [63, 175, 201]. В Таджикистане в структуре материнской смертности от осложнений преэклампсии в 2013 году умерло 16,7% женщин [63], при этом в последующие годы проблема еще больше обострилась, несмотря на внедрение протоколов диагностики и лечения гипертензивных расстройств при беременности.

В настоящее время исследователи полагают, что в основе утяжеления состояния беременных с преэклампсией и развития эклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, так называемая «болезнь эндотелия», пусковым механизмом которой является маточно-плацентарная гипоксия [35, 74, 78, 134, 157]. Поэтому нам представилось важным выявить связь нарушений гемодинамики в системе «мать-плод», развившихся при пре- и эклампсии, со сбоями в системе регуляции легкими процессов гемокоагуляции, а также с нарушениями центральной и легочной гемодинамики. Поиск новых диагностических и прогностических критериев неблагоприятного течения беременности и родов, а также способов своевременной патогенетически обоснованной коррек-

ции возникших осложнений мы изучили в настоящей диссертационной работе.

В диссертационном исследовании проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследований 118 женщин: 1 контрольная группа - 20 (18,5%) ПЗЖ детородного возраста и 98 беременных женщин. Беременные были подразделены на: 2 группу – 10 (10,2%) с ФТБ; 3 группу - 35 (35,7%) с УПЭ; 4 группу – 31 (31,6%) с ТПЭ; 5 группу – 22 (22,5%) с ЭП, все они были в третьем триместре беременности.

Наши исследования подтвердили другие научные работы, что факторы и риски развития этой патологии зависят от возраста, наличия экстрагенитальной патологии и др. У обследованных нами больных средний возраст составил $23,8 \pm 4,2$ года, однако у беременных с пре- и эклампсией - $27,9 \pm 2,4$ года, при этом выявлено, что он на 12%-18% выше при ТПЭ и ЭП, чем при УПЭ. УПЭ и ТПЭ развиваются в течение всего репродуктивного периода, но наиболее часто в возрасте 20-34 лет, составляя 49 (55,7%) от общего количества больных. ЭП наиболее часто развивается в возрасте от 25 до 40 лет: 25–29 лет - 22,7%, 30–34 года - 27,3%, 35-39 лет - 18,2%, 40 и более лет - 9,1%.

Анализ социального статуса и места жительства женщин показал, что домохозяйка было 62,6%, 46,6% - из сельской местности, 53,4% - городские жительницы. Выявлено существование средней обратной связи между паритетом родов и наличием тяжелой пре- и эклампсии, что также является одним из факторов развития этой патологии (1 роды - у 34,1%, 2-3 роды – у 39,8%, 4 и более - у 26,1%).

Фактором риска развития пре- и эклампсии является экстрагенитальная патология - 86,0%, обуславливающая низкий индекс здоровья, при этом более 35% женщин имеют сочетание двух, трех и более соматических заболеваний в анамнезе (анемия - 73,5%, хроническая болезнь почек - 70,6%, ССЗ - 8,7%, болезни органов дыхания - 33,7% и эндокринная патология - 9,3%). Патологическая прибавка массы тела от 17 до 20 кг наблюдалась более чем у

четверти беременных со средним течением, а более 20 кг - у каждой пятой беременной с тяжелой степенью.

Анализ осложнений беременности при УПЭ, ТПЭ и ЭП показал, что в зависимости от тяжести клинического и лабораторного течения выявляются характерные осложнения, наиболее выраженные при ТПЭ и ЭП: рвота беременных - 51,6% и 68,2%, угроза прерывания беременности - 58,1% и 72,7%, фетоплацентарная недостаточность - 67,7% и 77,2%, задержка развития плода - 35,4% и 40,9% соответственно, также часто выявлялось маловодие и многоводие, более выраженные при ЭП. Все вышеуказанные осложнения влияли на частоту развития осложнений как у матери, так и у ребенка до-, во время и после родов.

Преждевременное излитие околоплодных вод, первичная слабость, аномалии родовых сил, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, интранатальная гибель плода, гипоксия плода возрастают по мере прогрессирования тяжести течения пре- и эклампсии. Необходимо указать, что при ТПЭ и ЭП некоторые осложнения комбинируются и усугубляют состояние беременной и плода, что проявляется развитием осложнений во время и после родов, количественно увеличиваясь при приступах эклампсии (атоническое маточное кровотечение, ДВС-синдром в разных стадиях развития, HELLP- синдром, ОПечН и ОПП, СОЛП и др.).

В современных разделах акушерства и гинекологии, реаниматологии, трансфузиологии имеется достаточно исследований, посвященных системе гемостаза [12, 17, 19, 47, 67, 69, 70, 81, 103]. Однако, несмотря на разработку современных методов коррекции гомеостаза и поддерживающих его систем, в клинической практике все равно достаточно часто развиваются их нарушения в виде ДВС, кровотечений и геморрагического синдрома, что в последующем осложняется развитием СПОН, при этом до сих пор не отмечается тенденции к статистически значимому снижению осложнений и летальности, связанных с нарушением системы гемостаза [12, 17, 69, 81].

По нашему мнению, это связано с тем, что в повседневной клинической практике в основном отработаны нормы венозной и капиллярной крови, которые используются для интерпретации показателей гемостаза, постановки диагноза, а также для дальнейшей коррекции и тактики ведения беременных при патологических состояниях. Хотя многими исследователями уже доказана мозаичность в показателях, характеризующих состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертываемости крови и фибринолиза, взятых из различных бассейнов сосудистого русла [209], так как при прохождении крови через различные органы происходят изменения её состава и гемопотенциала в связи с наличием факторов коагуляции, антикоагуляци и фибринолиза непосредственно в тканях и эндотелии сосудов этих органов (печень, лёгкие, матка, селезёнка, головной мозг и др.).

Также современными исследованиями как в эксперименте, так и на практике доказано, что лёгкие не только респираторный орган, но и активная метаболическая ткань, воздействующая на процессы регуляции гомеостаза, в том числе на коагуляционный потенциал. Исследованиями выявлено, что легкие являются одним из центральных звеньев системы регуляции гемостаза, агрегатного состояния крови, «ситом», фильтрующим конгломераты, так как они являются единственным органом, через который проходит весь ударный объем крови. В первую очередь, связано это со способностью клеток легких (более 40 типов) и эндотелия их сосудов синтезировать факторы свертывающей (тромбопластин, факторы VII, VIII) и антисвертывающей (гепарин) систем крови. Легкое содержит активатор, превращающий циркулирующий плазминоген в протеолитический фермент плазмин, который обладают фибринолитической активностью [124, 125, 150]. Необходимо отметить, что не только легкие, но также ткань плаценты и мозга являются источником тромбопластина, т.к. содержат фосфатазу белкового компонента, которая способствует превращению протромбина в тромбин [114, 124, 125]. Эти компоненты в естественном состоянии находятся в норме, а при патологии являются одним из пусковых механизмов развития ДВС-синдрома, мик-

ротромбозов и геморрагий в головном мозге, легких, плаценте, осложняя состояние больных, что также указывает на влияние этих органов на гемостаз [209].

Наши исследования показали, что венозная (кубитальная, подключичная) кровь отражает только регионарный коагуляционный потенциал крови, притекающей снизу вверх до точки забора, но не всего организма в целом. При этом клиницистами не учитываются регуляторные возможности легких и других органов, реально влияющих на состояние систем гемостаза и фибринолиза при различных патологических состояниях, в том числе у беременных с пре- и эклампсией. Однако, наши исследования показали, что в бассейне правого желудочка сердца, где смешивается венозная кровь верхней, нижней полых вен и лимфа, гемокоагуляционный потенциал значительно выше, чем в кубитальной крови, т.к. здесь представлен метаболизм практически всего организма.

Анализ показателей свертывания, антисвертывания и фибринолиза у больных 3 группы с УПЭ показал, что в ВКК имеется гиперкоагуляция, сопровождающаяся процессами активации антисвертывающей и фибринолитических систем, при которой отмечается тенденция к снижению потенциала венозной крови и появлению ПДФ, что указывает на ДВС 1 стадии гиперкоагуляции. Однако, у данной категории больных лёгкие активно влияют на все 3 фазы свертывания, антисвертывания и фибринолиза, что подтверждается показателями А-В разницы, свидетельствующими об активном влиянии легких и эндотелия их сосудов на эти процессы. Но последние значительно снижены, по сравнению с ПЗЖ и при ФТБ, что указывает на функционирование, но снижение ГФЛ у этой категории больных до стадии 1а – компенсации с начальными нарушениями ГФЛ.

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ТПЭ у 31 (46,9%) пациентки, выявили значительные нарушения во всех фазах свёртывания, антисвертывания и фибринолиза, а также нарушения регуляции легкими этих процессов.

У беременных с ТПЭ отмечаются 2 вида нарушений ГФЛ: в 4.1. подгруппе у 58,1% – 1б стадия выраженных нарушений ГФЛ, но компенсированные, в 4.2. подгруппе у 41,9% – 2 стадия субкомпенсированных нарушений ГФЛ. Нарушения ГФЛ коррелируют с тяжестью течения основного заболевания и его осложнений.

Исследования, проведенные в 5 группе беременных с ЭП у 22 (22,5%) пациенток также выявили значительные нарушения всех 3 фаз во всех бассейнах забора проб крови. Выявлены 3 вида нарушения ГФЛ: в 5.1. подгруппе у 18,2% – 1б выраженные нарушения, но компенсированные; в 5.2. подгруппе у 50,0% – 2 стадия субкомпенсированные; в 5.3. подгруппе у 31,3% - 3 стадия декомпенсированные. Дальнейший анализ определения степени тяжести, прогноза и летальности у больных с пре- и эклампсией показал корреляционную зависимость стадии нарушения ГФЛ и летальности. У всех умерших родильниц имелась 3 стадия нарушений ГФЛ, но так как большинство из этой группы больных выжили, то мы условно их разделили на 3а – с обратимыми изменениями и 3б – с необратимыми изменениями. Наши исследования показали, что стадийность нарушения ГФЛ коррелирует с тяжестью течения основного заболевания и его осложнений, что требует ранней диагностики и прицельной интенсивной терапии.

В клинической практике акушерства, анестезиологии и реаниматологии многими исследователями доказывается, что основой функциональных расстройств при пре- и эклампсии является генерализованный артериолоспазм, вызванный различными патогенетическими рисками и приводящий к сложным нарушениям гемодинамики на фоне снижения ОЦК, развития интерстициальных отеков, нарушения гемостаза, реологии и других органных расстройств.

Одновременно имеются также сообщения об артериолодилатации, как компенсаторной реакции, возникающей при беременности и прогрессирующей с увеличением срока беременности. На основании этих исследований отмечена стадийность изменений гемодинамики при тяжёлых формах пре- и

эклампсии, а также современное понимание механизма ауторегуляции системы кровообращения при беременности между нормой и патологией.

Выявленная нами гемодинамическая неоднородность у беременных с пре- и эклампсией в 3 триместре перед родами явилась базисной основой для разработки индивидуально направленной антигипертензивной терапии и дальнейшей тактики ведения родов и послеродового периода.

Исследование гемодинамики при ФТБ подтверждают данные других исследователей, что основной механизм компенсации системы кровообращения при повышенных требованиях матери и плода - это снижающееся ОПСС при увеличении СВ, а при необходимости и ЧСС, при этом СД, ДД и СДД остаются в пределах нормы, в некоторых случаях даже отмечается тенденция к их снижению. Рост ОЦК во время ФТБ вследствие гемодилюции сопровождается изменением производительности сердца, увеличением УО и СВ, на фоне снижения СДЛА и ЛСС происходит расширение лёгочных сосудов и увеличение их ёмкости со снижением сопротивления кровотоку, по сравнению с ПЗЖ, что позволяет достаточно снабжать кровь кислородом, питательными веществами и доставлять их плаценте и плоду.

Проведенные исследования показателей гемодинамики у беременных 3 группы с УПЭ у 35 (53,1%) пациенток выявили, что в основном нарушения протекают в виде ГиперРК - у 25 (71,4%) и ЭРК - у 10 (28,6%). В 4 группе беременных с ТПЭ у 31 (46,9%) отмечены более значительные нарушения центральной и легочной гемодинамики: у 20 (64,5%) диагностирован ГипоРК; у 7 (22,6%) - ЭРК; у 4 (12,9%) - ГиперРК с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца. В 5 группе беременных с ЭП 22 (25,0%) имелись глубокие нарушения ЦГ и ЛГ: ГипоРК у 13 (59,1%); ЭРК у 5 (22,7%); ГиперРК у 4 (18,2%), что сопровождалось повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца, а при ГипоРК - их недостаточностью.

Наши исследования также подтверждают данные других авторов, что при ЭП выявляется значительное количество беременных с ГипоРК, при

этом количество ЭРК и ГиперРК встречается статистически примерно в одинаковых пределах.

У беременных с пре- и эклампсией проявляются нарушения центральной и легочной гемодинамик, имеющие прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения основного заболевания и влияющие на регуляцию регионарного и маточно-плацентарного кровотока. По нашему мнению, одним из патогенетических звеньев нарушения ЦГ и ЛГ являются нарушения ГФЛ, которые также имеют стадийность нарушения. В 3 триместре у 41,9% беременных с ТПЭ и у 50,0% с ЭП наблюдаются субкомпенсированные и у 31,3% - декомпенсированные нарушения ГФЛ, которые лабораторно и клинически проявляются ДВС-синдромом и микротромбообразованием в легких и в бассейнах легочных сосудов, по тяжести проявления зависят от многих факторов. Нарушения ЦГ, ЛГ и ГФЛ имеют прямую корреляционную зависимость, эти нарушения взаимосвязаны и взаимно отягощают друг друга. Последнее обстоятельство усугубляет течение и лечение пре- и эклампсии, а также ухудшает перинатальные исходы и увеличивает материнскую смертность. Поэтому беременным с пре- и эклампсией при определении степени тяжести и выборе тактики ведения необходимо определять реальный тип гемодинамики, уровень его нарушения, так как в зависимости от типа нарушения гемодинамики необходим индивидуальный целевой подбор антигипертензивных лекарственных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения - возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др.

Зависимость и взаимосвязь центральной, легочной гемодинамикой, МПК доказана многими исследованиями, но нами выявлена взаимосвязь между нарушениями ГФЛ у беременных женщин с пре- и эклампсией в зависимости от типа нарушения гемодинамики.

У беременных с УПЭ маточно-плацентарный кровоток компенсируется центральными и регионарными регуляторными механизмами. У беременных с ТПЭ выявляются грубые нарушения МПК, особенно при гипер- и гипок-

нетических режимах кровообращения, что приводит к снижению диастолического компонента и появлению дикротической выемки в фазу ранней диастолы, статистически достоверному увеличению ИР и СДО, указывающих на нарушения в системе «мать-плацента» и плацентарную недостаточность. Выявленные разной степени выраженности нарушения МПК и ППК имеют прямую корреляционную зависимость от режима кровообращения матери, тяжести состояния и течения основного заболевания.

У беременных с УПЭ с ЭРК и ГиперРК выявленные изменения МПК и ППК компенсируются регулируемыми механизмами, но у 28,6% с эукинетическим типом гемодинамики отмечается I ст.: 1а – компенсированные нарушения маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке; у 71,4% больных с гиперкинетическим типом гемодинамики II ст.: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, имеющих компенсированный характер без значимых критических изменений.

У беременных с ТПЭ имеются значительные нарушения МПК и ППК, выраженные во всех подгруппах больных: у 22,6% с ЭРК и у 12,9% с ГиперРК отмечается в основном II ст. с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающим критических изменений, при этом регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока «матери и плода» находятся в состоянии субкомпенсации; у 64,5% с ГипоРК отмечается критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (появление реверсного диастолического кровотока) при глубоких нарушениях маточно-плацентарного кровотока и декомпенсации регулирующих механизмов центральной и регионарной гемодинамики. В связи с тем, что нарушения ЦГ, ЛГ, МПК и ППК имеют взаимозависимый и взаимоотягощающий характер, то выявление режима кровообращения, состояния регионарной гемодинамики, МПК и ППК должно быть неотъемлемой частью в протоколах диагностики и лечения беременных с пре- и эклам-

псией, что даст возможность ранней диагностики, профилактики, прицельной коррекции у этого контингента больных.

Необходимым условием функционирования организма как при ФТБ, так и при пре- и эклампсии является адекватное кровообращение, которое регулирует доставку и потребление кислорода матери и плоду. Важную функцию в управлении параметрами центральной, легочной и регионарной гемодинамики, а также МПК играет сосудистый тонус, который регулируется центральными и периферическими механизмами: автономной нервной системой, гуморальными биологически активными веществами, медиаторами (катехоламины, вазоконстрикторы) и эндокринной системой (АДГ); на местном уровне - ауторегуляцией сосудистого тонуса.

У данной категории больных проявляются несколько критериев нарушения: во-первых, повышение сосудистого тонуса САД, ДАД, СДД и ОПСС, снижение СВ и СИ, УО, повышение ЛСС, СДЛА, РЛЖ и РПЖ вплоть до развития недостаточности; во-вторых, анемия разной степени выраженности; в-третьих, нарушение ГФЛ с развитием микротромбозов в сосудах легких, преципитацией легкими фибриногена и интерстициальным отеком; в-четвертых, нарушение коллоидно-онкотического давления, осмолярности крови, водно-электролитного и кислотно-основного состояния крови; в-пятых, другие причины - повышенный обмен и катаболизм, соматические нагрузки, сопутствующие заболевания и осложнения и др., поэтому вышеуказанные причины являются прямыми факторами, практически нарушающими КТФ крови, что в конечном итоге приводит к гипоксии матери и плода, СЗРП, различным осложнениям до, во время и после родов.

При сопоставлении результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований у беременных с пре- и эклампсией выявлена разнонаправленность изменений КТФ крови – содержания O_2 , доставки O_2 к тканям, потребления и степень утилизации O_2 в зависимости от вида гемодинамических нарушений, тяжести основного заболевания и развития осложнений.

У беременных с УПЭ имеются нарушения всех звеньев КТФ крови: насыщения гемоглобина кислородом, транспорта, экстракции и утилизации, одной из причин которых являются гемодинамические нарушения. Однако, независимо от причин, при снижении содержания кислорода в артериальной крови важное значение имеет не только его количество, но и состоятельность компенсаторных механизмов, при их несостоятельности нарастают признаки гипоксии тканей, степень выраженности которых зависит от тяжести основного патологического процесса. Нарушения режимов кровообращения (ГиперРК, ЭРК), приводящие к патологическим изменениям КТФ, являются патогенетическими звеньями в утяжелении состояния беременных с УПЭ и перехода их в тяжелую эклампсию, а также развития осложнений при несвоевременной их диагностике и коррекции этих нарушений.

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ТПЭ у 31 (46,9%) пациентки выявили значительные нарушения центральной и легочной гемодинамики: ГипоРК диагностирован у 20 (64,5%); ЭРК у 7 (22,6%); ГиперРК – у 4 (12,9%) с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца. Также у беременных с ТПЭ имеется анемии тяжелой степени, нарушения ГФЛ компенсированного характера с выраженными проявлениями и субкомпенсированного характера, с развитием ДВС и микротромбообразованием в легких, приводящих к повышению внутрилегочного давления и усилению работы левых и правых отделов сердца с клиническими проявлениями их недостаточности, при этом становятся клинически значимыми и видимыми нарушения КТФ, приводящие к более тяжелым осложнениям течения беременности и родов при ТПЭ. Наиболее клинически выраженными тяжелые нарушения протекают при ГипоРК, так как по сравнению с ЭРК и Гипер РК нарушения КТФ более глубокие.

Необходимо отметить, что утилизация и усвояемость тканями кислорода снизилась в связи с внутриклеточным нарушением метаболизма, развитием «синдрома больной клетки» и трансминерализации, нарушением калий-натриевого насоса, внутриклеточным отеком органелл и ацидозом, а также

другими причинами, связанными с нарушением микроциркуляции, реологии с развитием порочного круга шунтирования и сброса крови в микроциркуляторном русле. Полученные данные позволили заключить, что низкие величины доставки и потребления кислорода у беременных во всех подгруппах с ТПЭ, особенно выраженные при ГипоРК, свидетельствуют о гипоксическом повреждении тканей и переходе к анаэробному метаболизму.

Таким образом, у беременных с ТПЭ отмечаются более значимые нарушения КТФ крови, которые напрямую зависят от типа гемодинамических нарушений, требуют ранней диагностики и своевременной коррекции возникших нарушений у этого тяжелого контингента больных.

Также как и у беременных с ТПЭ, при ЭП имеется выраженная анемия тяжелой степени, нарушения ГФЛ, в основном протекающие в субкомпенсированном и декомпенсированном видах с локальным микротромбообразованием, преципитацией фибриногена и интерстициальным отеком в легких, приводящих к легочной гипертензии и усилению работы левых и правых отделов сердца с клиническими проявлениями их недостаточности. Поэтому нарушения КТФ крови становятся неизбежными и приводят к более тяжелым осложнениям течения беременности и родов у этого контингента больных женщин. Клинически выраженные тяжелые нарушения гомеостаза протекают при всех видах нарушения режимов кровообращения, но наиболее ярко при ГипоРК, так как нарушения КТФ наиболее выраженные.

У беременных с ЭП определяются более глубокие нарушения КТФ крови, чем при УПЭ и ТПЭ, имеют прямую корреляционную зависимость от типа гемодинамических нарушений, свидетельствуют о гипоксическом повреждении тканей и переходе к анаэробному метаболизму, особенно при ГипоРК. Все вышеуказанные нарушения КТФ крови требуют ранней диагностики и своевременной коррекции регуляторных механизмов.

На современном этапе развития акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии совершён огромный прорыв в снижении материнской и перинатальной смертности, но еще остаются нерешенными многие

проблемы диагностики, профилактики и лечения, что является причиной развития многих осложнений беременности, родов и послеродового периода.

При лечении мы руководствовались рекомендациями Национального руководства «Интенсивная терапия» (2011), Ассоциации акушеров-гинекологов Российской Федерации и Таджикистана, основанных на рекомендациях ВОЗ.

По мнению многих исследователей, а также и по-нашему, антигипертензивная терапия преэклампсии должна быть подобрана индивидуально для каждой больной в соответствии с выявленным типом гемодинамических нарушений и направлена на физиологическую нормализацию гемодинамики до параметров нормально протекающей беременности. Определив гемодинамический режим кровообращения, применить индивидуально подобранные лекарственные антигипертензивные средства, воздействующие преимущественно на конкретный механизм нарушения - возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и т.д. [47].

Необходимо отметить, что в стандартах лечения не учитываются некоторые патогенетические звенья, например эндотелиальная дисфункция, которая, по мнению многих исследователей, является ключевым звеном в развитии критического круга патологических нарушений органов и систем с развитием СПОН [3, 4, 12, 34, 37, 46, 47, 81, 173, 204].

Также ключевыми звеньями в развитии критического патологического круга, по нашему мнению, являются: эндотелиальная дисфункция сосудов легких и нарушения ГФЛ, регулирующих систему гемостаза и фибринолиза, приводящие к развитию ДВС-синдрома в легких и в последующем во всем организме, а также легочная гипертензия и нарушения ЦГ, протекающие в различных режимах кровообращения - гипо-, гипер-, эукинетическом и приводящие к нарушениям МПК, кислородтранспортной функции крови и неблагоприятным исходам беременности, родов и послеродового периода при пре- и эклампсии, описанные в нашем исследовании и представленные в главах 3 и 4.

В связи с этим, кроме применения стандартов лечения пре- и эклампсий, проводятся исследования различных препаратов, схем лечения и диагностики, направленные на выявление новых звеньев в патогенезе развития и утяжеления этого контингента больных.

Исходя из целей и задач нашей работы, на основании изученных статистических данных, исследований, проведенных различными авторами, и клинических материалов, полученных в процессе собственных исследований, мы изучили 2 группы беременных с пре- и эклампсией, получивших лечение по двум схемам, основанным на патогенетических нарушениях.

Поэтому КИТ беременным с пре- и эклампсией в 1 группе проведена по стандартной схеме, рекомендованной Ассоциациями акушеров-гинекологов РФ и РТ, 2 группе больных - стандартная схема в сочетании с модифицированной с учетом типа центральной и легочной гемодинамик, МПК с индивидуальным целевым подбором антигипертензивных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения (возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др.), а также стадии нарушения ГФЛ, КТФ крови и эндотелиальную дисфункцию (гелиокислородная терапия, ингаляции гепарина и инфузия L-аргинина, цитофлавина), более подробно представленные в начале главы 5.1.

Как указывалось выше, в базисный стандарт терапии пре- и эклампсии не входят препараты, воздействующие непосредственно на эндотелиальную дисфункцию, регулирующие нарушения ГФЛ и кислородтранспортную функцию крови, т.к. в конечном итоге вся проблема сводится к гипоксии плода и матери, при которой развиваются проблемы недоразвития, гипоксии и антенатальной гибели плода, запускающие, в свою очередь, патологический круг критического состояния.

Поэтому у беременных с пре- и эклампсией без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции проблема предупреждения развития осложнений не может быть успешно решена. Исследования некоторых авторов показали, что нитраты восстанавливают дефицит NO, ингибиторы АПФ блоки-

руют синтез АТ II и препятствует разрушению кининов; антагонисты кальция тормозят активность АТII и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилатирующий эффект NO; ингибиторы эндотелинпревращающего фермента и блокаторы эндотелиновых рецепторов тормозят действие этого пептида [100]. Однако, необходимо отметить, что ингибиторы АПФ и нитраты противопоказаны при беременности.

Эффективность применения L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких рандомизированных исследованиях при обследовании 28 пациенток с преэклампсией и 46 пациенток с гестационной гипертензией [177, 208]. У 62 беременных с гестационной гипертензией отмечено достоверное снижение САД и ДАД, среднего АД на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO₂- и NO₃-) и уровня L-цитруллина в плазме крови. L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии, что доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием 83 беременных с преэклампсией [208]. Авторы установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии, СДО, повышение индекса пульсации средней мозговой артерии и церебро-плацентарного коэффициента, при этом отмечалось значительное повышение NO в крови матери и плода, чем в группе, получавшей только стандартную терапию.

Для антиоксидантной терапии ФПН плода и матери мы использовали метаболический антигипоксанта цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12-24 часа всего 5 инфузий. Наши исследования подтвердили данные о положительном влиянии цитофлавина как на мать, так и на плод, что проявляется уменьшением ФПН за счет снижения активности ПОЛ и нормализации гемокоагуляционных свойств крови, стабилизации мембран нервных и гиалиновых клеток к воздействию ишемии, улучшения коронарного и мозгового кровотока, что дает возможность пролонгирования беременности, улучшения и снижения эндогенной интоксикации и адаптацион-

ной реакции в системе мать-плацента-плод, профилактики дальнейшего усугубления ФПН.

Кроме этого, для коррекции четырех форм смешанной гипоксии: гипоксической, гемической, циркуляторной и тканевой, выявленных нами и представленных в главе 4, как у матери, так и плода, обусловленных нарушениями различных звеньев гомеостаза, в том числе ГФЛ, гемостаза и реологии, а также кислородно-транспортной функции крови, 10 беременным с тяжелой преэклампсией и 10 с эклампсией в комплексное лечение мы включили гелио-кислородную терапию.

Респираторную терапию проводили в комплексе стандартного лечения пре- и эклампсии. В связи с доказанным токсическим воздействием O_2 , обусловленным денитрогенацией и задержкой элиминации CO_2 из организма, а также образованием гиалиновых мембран, вызванных нарушением ГФЛ, протекающим с преципитацией фибрина и фибриногена в сосудах лёгких и альвеолах и их реакцией с сурфактантом; раздражением нервных окончаний, находящихся в альвеолярной стенке, получающих сильное раздражение и рефлекторное действие на ЦНС, синокаротидную зону и различные периферические центры вегетативной нервной системы при длительной ингаляции, нами в клинике для лечения гипоксических состояний чистый кислород не применялся. Проводилась гелио-кислородная терапия. Обоснование лечебного применения гелия основано на его физико-химических свойствах и отражено в проведенных исследованиях [12, 81, 82, 116, 139].

Особенностью коррекции ГФЛ в субкомпенсированных и декомпенсированных стадиях нарушения, кроме клексана и гелиокислородной терапии, явилось использование ингаляций гепарина в суточной дозе от 250 до 750 ЕД/кг (300-500 ЕД/кг при субкомпенсированной стадии нарушения ГФЛ и 500-750 при декомпенсированной стадии ГФЛ).

После проведенного лечения по представленным выше схемам мы обследовали ГФЛ, показатели ЦГ, ЛГ и МПК, а также оценили развитие осложнений до, во время и после родов.

Выявлено, что КИТ, проведенная беременным с УПЭ, положительно повлияла на состояние гемостаза и компоненты его антисвертывающей и фибринолитической систем. Произошло восстановление ГФЛ и активизация ее антисвертывающего и фибринолитического потенциала, более выраженные в группе больных, получивших модифицированную схему лечения. Следствием этого является гипокоагуляция АК, по сравнению с СВК, снижение содержания продуктов деградации фибрина и фибриногена, вязкости крови и повышение её потенциала, аналогичных физиологическому течению беременности.

Применение общепринятой стандартной схемы лечения ТПЭ восстановило ГФЛ: в 4.1. подгруппе до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 4.2. подгруппе до 1б стадии с выраженными нарушениями ГФЛ, что указывает на необходимость дополнительной коррекции и оптимизации лечения до уровня ФТБ. Применение во 2 группе беременных с ТПЭ модифицированной схемы лечения ТПЭ и её осложнений восстановило ГФЛ: в 4.1. подгруппе до параметров ФТБ; в 4.2. подгруппе до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ.

Общепринятая стандартная схема лечения беременных с ЭП корректировала нарушения гемостаза и ГФЛ: в 5.1. подгруппе до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 5.2. подгруппе до уровня 1б стадии с выраженными нарушениями ГФЛ; в 5.3. подгруппе до 2 стадии с субкомпенсированными нарушениями, что также требует оптимизации лечения. Модифицированная схема лечения ЭП и её осложнений, применённая во 2 группе беременных, корректировала ГФЛ: в 5.1. подгруппе до параметров ФТБ; в 5.2. подгруппе, где до лечения имелась 2 стадия с субкомпенсированными нарушениями ГФЛ, восстановилась до 1а стадии с начальными нарушениями ГФЛ; в 5.3. подгруппе, в которой до лечения выявилась 3 стадия с декомпенсированными нарушениями ГФЛ, восстановилась до 1б стадии с начальными нарушениями ГФЛ.

В связи с полученными данными состояния ГФЛ у беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП мы рекомендуем модернизированную схему лечения.

У беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП после КИТ значительно улучшились показатели центральной, легочной гемодинамик, ПМК, наиболее выраженные во 2 группе с ЭРК и ГиперРК. Выявлено улучшение показателей УО, СВ и СИ в 1 и 2 группах в связи со стабилизацией и снижением СД, ДД, СДД, ОППС, что привело к снижению нагрузки на левый желудочек сердца, но функциональная нагрузка еще отмечается при ТПЭ и ЭП в связи с тем, что эти показатели не восстановились до уровня ФТБ. У беременных с УПЭ при ЭРК и ГиперРК эти показатели приближались к нормативным значения ФТБ по основным параметрам, но ОППС и СДЛА также оставались незначительно повышенными, что требовало дальнейшей прицельной коррекции этих нарушений до уровня ФТБ. Более сложно коррекция проходила при ГипоРК, так как СИ, УО, СВ, ОПСС и другие параметры гемодинамики восстанавливались менее эффективно, чем при других режимах кровообращения. Анализ состояния некоторых показателей легочной гемодинамики показал, что КИТ положительно повлияла на снижение СДЛА, ЛСС как в 1, так и во 2 группах, но при сравнении этих данных к показателям при ФТБ очевидно, что они еще остаются достоверно выше, что требует у этой категории больных дальнейшего мониторинга легочной гемодинамики и её коррекции, т.к. у них еще присутствуют нарушения ГФЛ в 1б компенсированной и 2 субкомпенсированной стадии, сохраняются процессы преципитации фибрина и фибриногена, что является фактором риска развития ДВС-синдрома в легких, микротромбообразования, отека легких и мозга. Поэтому, несмотря на снижение ИРПЖ после КИТ в 1 и 2 группах при ТПЭ и ЭП, работа правого желудочка сердца остается в компенсированном напряжении. В связи с этим беременным при ТПЭ и ЭП с ГипоРК необходима более усиленная и прицельная коррекция нарушения гемостаза, ГФЛ и эндотелиальной дисфункции, СД, ДД, СДД и ОППС в соответствии с механизмами нарушения.

Улучшение показателей ЦГ после КИТ привело к значительному улучшению МПК. Необходимо отметить, что у беременных с УПЭ маточно-плацентарный кровоток в общем компенсирован через регулирование КИТ центральных и регионарных регуляторных механизмов, так как нарушения ЦГ и ЛГ в основном нивелировались и незначительно протекали по ЭРК. Но у беременных с ТПЭ еще выявляются нарушения МПК в 1 группе, так как традиционная КИТ не достаточно отрегулировала ЦГ и ЛГ, и еще у незначительной части беременных сохраняются ЭРК и гипокинетический режимы кровообращения, что привело к статистически достоверному увеличению ИР и СОД, указывающих на нарушения в системе «мать-плацента» и неразрешенную до конца плацентарную недостаточность.

У беременных с УПЭ после КИТ у которых при поступлении выявлялись 1а – компенсированные нарушения МПК при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке, кровообращение восстановилась почти до параметров ФТБ. У 2/3 беременных с УПЭ которых была выявлена 2 ст. с одновременным нарушением МПК и ППК, имеющий компенсированный характер без значительных критических изменений, у значительной части больных кровообращение восстановилось до параметров ФТБ и незначительной части до 1 а стадии, где еще отмечались признаки компенсированного нарушения МПК при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке. Данные процессы были более выражены при модифицированной схеме лечения у беременных 2 группы.

У беременных с ТПЭ после КИТ отмечены значительные положительные сдвиги МПК и ППК, выразившиеся в том, что у кого при поступлении выявлялась 2 ст. с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, но не достигающих критических изменений, отмечался сдвиг кровообращения в сторону показателей ФТБ, а регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока «матери и плода» находились в состоянии в стадии компенсации. Необходимо отметить, что у части беременных с ТПЭ, у которых ранее выявлялся ГипоРК и кри-

тическое нарушение ППК, при глубоких нарушениях МПК, после КИТ все еще выявляются нарушения МПК в 1 группе беременных, так как традиционная КИТ не достаточно отрегулировала ЦГ и ЛГ, у незначительной части беременных еще сохраняется ГипоРК, что привело к статистически достоверному увеличению ИР и СОД, свидетельствующих о нарушении системы «мать-плацента» и неразрешенной до конца плацентарной недостаточности, механизмов, регулирующих центральную и регионарную гемодинамику, что проявлялось умеренной гипоксией матери и плода и требовало дальнейшего прицельного лечения.

У беременных с УПЭ, ТПЭ и ЭП при поступлении отмеченные нарушения КТФ крови, более выраженные при ТПЭ и ЭП, после КИТ с учетом типа гемодинамических нарушений свидетельствуют о значительной коррекции гипоксических повреждений тканей и обратному переходу от анаэробного метаболизма к аэробному. Необходимо отметить, что оптимизированная 2 схема лечения у этого контингента больных значительно улучшает КТФ, по сравнению с традиционной. Но у беременных с ТПЭ и ЭП КТФ находится в стадии субкомпенсации и требует дальнейших усилий по контролю и коррекции мультифакторных регуляторных механизмов у этого тяжелого контингента больных.

Таким образом, внедрение новых подходов в ранней диагностике, определению степени тяжести течения беременности, пре- и эклампсии, а также патогенетических подходов в лечении и своевременной профилактики органных осложнений, дифференцированный подход коррекции в зависимости от типа нарушений гемодинамики, стадии ГФЛ, КТФ позволили значительно снизить материнскую и перинатальную смертность, количество осложнений и улучшить качество течения беременности, родов и послеродового периода.

ВЫВОДЫ

1. При ФТБ, УПЭ, ТПЭ и ЭП отмечается мозаичность показателей, характеризующих состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертываемости крови и фибринолиза, взятых из различных бассейнов сосудистого русла (ВКК, СВК и АК), а также влияния легких и их сосудистого эндотелия на эти процессы, усугубляющиеся в зависимости от тяжести течения заболевания.

2. При ФТБ ГФЛ легких снижена на 45%, по сравнению с нормой. Выявлены стадийные нарушения ГФЛ у беременных: с УПЭ у 53,1% – 1а ст. компенсированная с начальными нарушениями; с ТПЭ у 58,1% – 1б ст. компенсированная с выраженными нарушениями и у 41,9% – 2 ст. субкомпенсированные; с ЭП у 18,2% - 1б ст., у 50,0% - 2 ст., у 31,8% – 3 ст. декомпенсированные нарушения ГФЛ, которые отражают тяжесть состояния и могут использоваться для ранней диагностики ДВС-синдрома, СОЛП и СПОН, а также прогнозирования исходов, проведения профилактических и лечебных мероприятий.

3. Исследования показателей центральной и легочной гемодинамики у беременных выявили нарушения: при УПЭ - ГиперРК у 71,4% и ЭРК у 28,6%; при ТПЭ - у 64,5% ГипоРК, у 22,6% ЭРК и у 12,9% ГиперРК с повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочка сердца; при ЭП - ГипоРК у 59,1%, ЭРК у 22,7% и ГиперРК у 18,2%, что сопровождается повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца, а при ГипоРК - их недостаточностью.

4. У беременных с УПЭ и ТПЭ выявляются разной степени выраженности нарушения МПК и ППК, имеющие прямую корреляционную зависимость от режима кровообращения матери, тяжести состояния и течения основного заболевания. При УПЭ, МПК и ППК компенсируются регулируемыми механизмами, но у 28,6% с I ст.: 1а – компенсированные нарушения МПК при сохраненном ППК, у 71,4% со II ст. отмечается одновременное нарушение МПК и ППК, имеющее компенсированный характер без значитель-

ных критических изменений. При ТПЭ нарушения МПК и ППК: у 22,6% ЭРК и у 12,9% с ГиперРК – выявляется в основном II ст. с одновременным нарушением МП и ПП кровотока, не достигающих критических изменений, регулирующие механизмы центрального и регионарного кровотока матери и плода находятся в состоянии субкомпенсации; у 64,5% с ГипоРК имеется критическое нарушение ППК при глубоких нарушениях МПК и декомпенсации регулирующих механизмов центральной и регионарной гемодинамики.

5. У беременных с ТПЭ и ЭП выраженная анемия, нарушение ГФЛ 2 и 3 стадий с локальным микротромбообразованием, преципитацией фибриногена и интерстициальным отеком в легких, приводящих к нарушению ЦГ, ЛГ, МПК и ППК, являются факторами дисбаланса всех звеньев КТФК, причиной гипоксии матери и плода, что неизбежно приводит к более тяжелым осложнениям течения беременности и родов у этого контингента больных.

6. Сравнение КИТ беременных УПЭ, ТПЭ и ЭП в 1 группе по стандартному протоколу, рекомендованному Ассоциациями акушеров-гинекологов РФ и РТ, а также во 2 группе больных по стандартному протоколу, модифицированному с учетом патогенетических нарушений (режим кровообращения, ЦГ, ЛГ, ММП и ППК с индивидуальным целевым подбором антигипертензивных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения (возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др.), а также стадий нарушения ГФЛ, КТФ крови и эндотелиальной дисфункции (гелиокислородная терапия, ингаляции гепарина и инфузия L-аргинина и др.)), показало большую клиническую эффективность модифицированного лечения, поэтому оно рекомендуется к применению у этого контингента больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным с пре- и эклампсией наряду с общепринятыми протоколами диагностики и лечения для объективной оценки степени тяжести матери и плода, ранней диагностики ДВС-синдрома, СОЛП, СПОН, а также выбора тактики ведения необходимо определять реальный тип гемодинамики (ЦГ, ЛГ, МПК, ППК), стадию нарушения ГФЛ, КТФК.

2. Для объективизации состояния больного, диагностики нарушения гемостаза и ГФЛ необходимо контролировать артериальную кровь, оттекающую от легких, так как венозная кубитальная или подключичная кровь не отражают объективного состояния гемостаза.

3. Беременным с ТПЭ и ЭП кроме базисной терапии, принятой в протоколах диагностики и лечения (в/в магния сульфат 5 г в течение 5-10 мин, далее со скоростью 2 г/ч.; диазепам 20 мг; фенобарбитал 0,2 мг; при сохранении судорожной готовности - тиопентал натрия 100-200 мг в/в капельно и ИВЛ; ИТТ в объеме до 40-45 мл/ч (только кристаллоиды)), дополнительно в зависимости от типа нарушения гемодинамики рекомендуется провести индивидуальный целевой подбор антигипертензивных лекарственных препаратов, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения - возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус и др. При ГиперРК рекомендуются β -блокаторы - пропранолол (10-20 мг внутрь) в сочетании с антагонистом кальция нифедипином (10 мг внутрь, при отсутствии эффекта (АД диастолическое выше 110 мм рт.ст. и выше), через 10 мин. дать дополнительно еще 10-20 мг; максимальная доза 160 мг); при ЭРК - допегит (250 мг внутрь 3-4 раза) с нифедипином; при ГипоРК - клофелин (100-300 мг в/в) с нифедипином; при значительно высоком ОППС - гидралазин (по 5 мг в/в медленно каждые 5 мин до снижения АД; при необходимости можно повторять введение каждый час; можно вводить каждые 2 часа 12,5 мг в/м).

4. У беременных с ТПЭ и ЭП для коррекции эндотелиальной дисфункции, суб- и декомпенсированных стадий нарушения ГФЛ целесообразно, кроме ацетилсалициловой кислоты 60–80 мг в сут. в сочетании с куран-

тилом по 25–50 мг 3 раза, использовать низкомолекулярные антикоагулянты (фраксипарин по 0,3–0,6 мл или клексан по 0,4–0,6 мл в сут п/к), также в/в L-аргинин (20 г/сутки в течение 7 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сутки в течение 2–3 недель, на фоне стандартизированной диеты с пониженным содержанием азота в дополнение к стандартной терапии).

5. Особенностью коррекции ГФЛ является дополнительное использование ингаляции гепарина в суточной дозе от 250 до 750 ЕД/кг (300-500 ЕД/кг при субкомпенсированной стадии и 500-750 ЕД/кг при декомпенсированной стадии). Ингаляцию проводить через ультразвуковой аппарат, чтобы размер аэрозольных частиц не превышал 10 мкм. Суточную дозу разделить на 2 приема. Гепарин следует разводить дистиллированной водой 1:4. Противопоказанием является снижение протромбина менее 50%, фибриногена менее 1 г/л и выраженная тромбоцитопения.

6. У беременных при ТПЭ и ЭП при ФПН на фоне антиоксидантной терапии рекомендуется применять метаболический антигипоксикант цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12–24 часа.

7. У беременных с пре- и эклампсией при ФПН, нарушениях КТФК для лечения гипоксии матери и плода, терапии недоразвития и профилактики антенатальной гибели плода в комплексное лечение рекомендуется включить гелиокислородную терапию (концентрации гелия до 70%, кислорода до 30%, продолжительностью сеансов по 20 минут, повторяя через каждые $90 \pm 5,2$ минут от основного сеанса, 5-6 раз в сутки).

Литература. Библиографические ссылки.

1. Абакарова А.К. Оптимизация прегравидарной подготовки и тактики ведения женщин с ожирением и высоким риском развития преэклампсии: дисс...к.м.н. Махачкала, 2015.
2. Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза. СПб., 2005. 477 с.
3. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ, 2008. 272 с.
4. Аккер Л.В., Мохаммад Х.К. Вегетативные адаптационные реакции при доношенной беременности, осложненной поздним гестозом // Естественное и гуманизм. 2005. Т.2, № 4. С. 87-89.
5. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я. и др. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом// Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 17-20.
6. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Выпуск 2 / под ред. В.И. Кулакова. М., 2008. 560 с.
7. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Выпуск 3 / под ред. Г.М. Савельевой. М., 2008. 506 с.
8. Акушерство / под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000. 816 с.
9. Акушерство: национальное руководство / под. ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
10. Александров Л.С., Ковалев М.И., Маслянкина К.П., Туттер Н.В. Влияние состояние вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и неонатального периода. // Гинекология.- 2013.- №2. – С. 62-66.
11. Алиева Р.Я. Медицинские и социальные аспекты эклампсии в Таджикистане: дисс...канд.мед.наук. Душанбе, 2006. 108 с.
12. Амонова Ш.Ш. Гипокоагулирующая функция лёгких у женщин, перенесших тяжелые формы гестозов во время беременности и после родов, и её коррекция: дисс... канд.мед.наук. Душанбе, 2002. 132 с.

13. Амонова Ш.Ш., Рахимов Н.Г., Давлятова Г.К., Мурадов А.М., Амонова Ш.Ш., Мурадов А.А. Кислородотранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией в зависимости от режима кровообращения // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. 2017. №1. С.12-19
14. Атаджанов Т.В., Гулакова Д.М. Изменения некоторых системных показателей у беременных с гестозом // Вестник Авиценны. Душанбе, 2008. № 2. С. 38-39.
15. Атаджанов Т.В., Давлятов А.Я., Хусейнова Ф.В. Клинико-лабораторное течение хронического гломерулонефрита у родильниц. // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. Душанбе, 2003. С. 71.
16. Барабашкина А.В., Кунцевич Г.И., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Кононович Ю.К., Лазарев А.В. Артериальная гипертония беременных: возможности ультразвукового метода диагностики в оценке состояния сердечно-сосудистой системы и почек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2004. №2. С. 100-106
17. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1980. 336 с.
18. Белова А.Н., Князькова Ш.И. Артериальная гипертония и беременность // Медгазета «Здоровье Украины». 2006. № 2. - С. 5.
19. Вахобов А. Детоксикационная функция лёгких и её коррекция у родильниц с гестозами, осложненными острой почечной недостаточностью: дисс...к.м.н. Душанбе, 2004. 148 с.
20. Венцковский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 312 с.
21. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Мишина И.Е., Тумбаев И.В. Артериальная гипертония беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению // Лечащий врач.- 2006.- №3

22. Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Шифман Е.М., Водно-секторальные нарушения у родильниц с преэклампсией // *Общая реаниматология*. 2007. № 4. С. 47–50
23. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации /под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, Л.В. Адамян и др. М., 2013
24. Глоба О.В., Удодова А.В., Башкатова Л.П. Синдром задержки внутриутробного развития плода и пути снижения перинатальных потерь при этой патологии. // *Материалы III российского форума «Мать и дитя»*. М., 2001. С. 37-38.
25. Глызина Ю.Н. Влияние метода водно-эммersionной компрессии на клинико-лабораторные показатели, акушерские и перинатальные исходы у беременных с гестозом: дисс...к.м.н. Омск, 2009. 137с.
26. Горбунова Н.А. Некоторые механизмы нарушения регуляции гемостаза при острой кровопотере // *Гемат. и трансф.* 1991. №2. С. 3-7
27. Городецкий В., Шамара М., Шулутко Е. HELLP-синдром // *Врач*. 2001. №8. С. 30-32.
28. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике (малая энциклопедия магния). М.: Медпрактика-М, 2007. 43 с.
29. Гороховская Г.Н., Пепина М.М., Мартынов А.И. Роль амлодипина в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний и снижение ассоциированной с ними смертности // *Consilium medicum.org*. 2004. Т.9, № 2. С. 38-40.
30. Гузов И.И., Печёрина Е.Ю. Новые лабораторные маркеры гестозов // *Современная лаборатория*. Серия: Медицинский алфавит. 2015. Т. 2, № 8. С. 28-30
31. Гулакова Д.М. Особенности течения и исходы тяжелых форм гестозов в Таджикистане: дисс. ...к.м.н. Душанбе, 2005. 118 с.

32. Гулакова Д.М., Нарзуллаева Е.Н. Течение и исходы беременности при тяжелых формах гестоза// Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 59.
33. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза //Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. №4 (123), Вып. 17/1. С. 5-12
34. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертония и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (нормодипина) // РМЖ. 2003. № 4. С. 197-200.
35. Джаборова Н.С. Сравнительная эффективность антагонистов кальция в ведении преэклампсии: дисс...к.м.н. Душанбе, 2009. 99 с.
36. Джусипов А.К., Атарбаева В.Ш., Тобояхова Б.Б. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: Методические рекомендации. Астана, 2007. С. 5-7.
37. Диагностика и лечение артериальной гипертонии у беременных / под ред. Г.Т. Сухих, О.Н. Ткачевой. М.: Миклош, 2011.
38. Дисфункция эндотелия и её маркеры в клинической практике: учебное пособие / Под ред. Айламазяна Э.К., Петрищева И.Н. СПб.: СПбГУ. 1999. 18 с.
39. Доброхотова Ю.Э., Макаров О.В., Лысюк Е.Ю. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения //Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 2. С. 16-23
40. Доброхотова Ю.Э., Подтетенев А.Д., Илохина Л.И., Гвоздева Г.А. Гипотензивный эффект сульфата магния у пациенток с тяжелым гестозом //АГ-инфо. М., 2006. № 3. С. 12-13.
41. Дударева А.В. Характеристика цитотоксического статуса и регуляторных Т-клеток при физиологической беременности и гестозе: автореф. дисс... канд.мед.наук. Новосибирск, 2007. С. 3

42. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию // Фарматека. 2003. № 12. С. 1-5.
43. Ержан З.Е., Раева Р.М., Мошкалова Г.Н., Сагатбекова Б.Б. и др. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2013. № 4 (1). С. 25-29.
44. Зазерская И.Е. Функциональная активность тромбоцитов у беременных с поздним токсикозом //Сб. научн. трудов «Механизмы нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза». Л., 1988. С.71-75
45. Зильбер А.П. Этюды критической медицины (Респираторная медицина). Петрозаводск: Изд. Петрозаводского университета, 1996. Т. II. 487 с.
46. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1995.
47. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. (Акушерство глазами анестезиолога). Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. Т. III. 173 с.
48. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. Минск: Беларусь, 1982. 222 с.
49. Интенсивная терапия. Национальное руководство. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Т. I, II
50. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. Источник: <http://medbe.ru/materials/fiziologiya-beremennosti/funktsionalnaya-sistema-mat-platsenta-plod/>© medbe.ru
51. Иткина Л.В., Мозговая Е.В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом // Трудный пациент. 2008. № 8. С. 20-28.
52. Калдыбаев Г.К., Федюнина Е.С., Кунаева А.И., Абдыкалык А.С., Джакипова К.М., Калыбекова М.М., Косбагамбетова Б.Ж., Мирзахметова Н.Х.. Анализ частоты преэклампсии и эклампсии в сельской местности. Вы-

явление факторов риска, пути решения проблемы // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 87-90

53. Канаяма Н. Повреждение трофобласта: новая этиопатогенетическая концепция гестоза // *Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности и организации гестоза*. М., 2004. С. 82-83.

54. Каримова М.Т., Азизова З.Ф., Салихова Д.С., Джураева М.М. Период адаптации новорожденных, рожденных у матерей с гестозами // *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан*. Душанбе, 2003. С. 244-245.

55. Качалина Т.С., Лебедева Н.В., Ильина Л.Н. Антиоксидантная терапия плацентарной недостаточности при гестозе // *Практическая медицина*. 2010. № 43.

56. Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Давыдова Н.С. Гемодинамические эффекты спинальной анестезии у беременных с гипертензивными нарушениями при кесаревом сечении // *Анестезиология и реаниматология*. 2014. №3. С. 25-29.

57. Киселева Н.И. Современные представления о патогенезе гестоза // *Вестник ВГМУ*. 2004. Т.3, № 3. С. 5-13

58. Клинические рекомендации «Анестезия и реанимация в акушерстве». Душанбе, 2014. 173 с.

59. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия, ассоциированные расстройства при беременности // *Сердце*. 2002. № 1 (5). С. 224-250.

60. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. 512 с.

61. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М.: Литера, 2005. 283 с.

62. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Токова З.З. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. // *Акуш. и гинек.* 2004. №2. С. 3-5.

63. Курбанова М.Х., Камилова М.Я., Мардонова С.М. Отчет национального комитета по конфиденциальному расследованию случаев материнской смертности в Республике Таджикистан. Отчет ВОЗ и акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. Душанбе, 2014. 29 с.
64. Лазаренко Г.С. Исследование эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном: дисс...к.м.н. Курск, 2006. 107 с.
65. Мазурская Н.М. Клинико-функциональные особенности показателей системной гемодинамики у беременных, рожениц и родильниц с артериальной гипертензией: дисс...д.м.н. м., 2007. 324 с.
66. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасонова С.Р. Значение эндотелиоза в развитии гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 2. С. 16-19
67. Макацария А.Д. Гемостазиологические аспекты акушерских кровотечений //Акуш. и гинекол. 1985. №1. С.22-28
68. Макацария А.Д., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Аляутдина О.С. Гестозы, АФС и гипергомоцистеинемия // Материалы 4-го Росс. форума «Мать и дитя». М., 2002. С. 385–387.
69. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилитические осложнения в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты). М.: РУССО, 2001. 704 с.
70. Макацария А.Д., Мухитдинова Т.К., Мищенко А.Л., Алеев С.Н. Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатий в акушерской практике //Акуш. и гинекол. 1990. №6. С.11-16
71. Малевич Ю.К., Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Минск: Беларусь, 2007. 158 с.
72. Малинина И.М. Медикаментозная терапия у женщин с гипертонической болезнью в период беременности // Рациональная фармакотерапия. М., 2006. 35 с.

73. Маринкин И.О., Пикалев И.В., Решентяк Ю.Г., Хоптян Д.А. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при гестозе // Материалы 36-го ежегодного конгресса по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. М., 2004. С. 134-135.
74. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. 2005. Т. 45, № 12. С. 62–72.
75. Марков Х.М. Особенности кровообращения в лёгких у плода и новорождённого // Пульмонология. 2012. № 4. С.89-94
76. Максумова З. Клиническое значение оценки нереспираторных функций лёгких у больных хронической почечной недостаточностью: дисс. к.м.н. Душанбе, 2005. 130 с.
77. Медвинский И. Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестн. интенсив. тер. 2000. № 1. С. 21–24.
78. Мозговая Е.В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004.
79. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации. СПб.: издательство Н-Л, 2003. 32 с.
80. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006. 208 с.
81. Мурадов А.М. Нарушения нереспираторных функций легких при синдроме острых легочных повреждений у больных в критических состояниях (патогенез, клиника, диагностика и лечение): дисс...докт.мед.наук. Душанбе, 1999. 323 с.
82. Мурадов М.К. Гелиокс в интенсивной терапии дыхательной недостаточности (бронхиальная астма, послеоперационный период). Душанбе: Ирфон, 1983. 208 с.

83. Мурашко Л.Е. и соавт. Зависимость частоты и тяжести осложненных при гестозе от выраженности гипертензии. // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 158-159.
84. Мурашко Л.Е., Сухих Г.Д. Иммунологические аспекты патогенеза гестоза // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 169.
85. Мусеае З.М., Стрижаков А.Н., Пицхелаури Е.Г. Дифференцированный подход к терапии нарушений центральной и периферической гемодинамики у родильниц с тяжелыми гестозами // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001-2002. Т.1, № 1. С. 78.
86. Мусуралиев М.С. Особенности гемодинамических реакций функциональной системы мать-плод у жительниц высокогорья при нормальной и осложненной беременности: автореф. дисс...д.м.н. Бишкек, 1994. 43 с.
87. Нарзуллаева Е.Н., Гулакова Д.М. Взаимосвязь фетоплацентарного кровотока и перинатальных исходов у беременных с тяжёлыми формами гестоза // Материалы VII-го Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С.165-166.
88. Нарзуллаева Е.Н., Гулакова Д.М. Современные аспекты этиопатогенеза гестозов // Здоровоохранение Таджикистана. Душанбе. 2007. №3. С. 68-71.
89. Нарзуллаева Е.Н., Мухамадиева С.М., Алиева Р.Я., Кузнецова Л.Э. Перинатальные исходы родов и состояние новорожденных у женщин, перенесших эклампсию. // Российский форум «Мать и дитя». Москва, 2006. С. 69-71.
90. Оразмурадов А.А., Апресян С.В. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы: информационное письмо. М., 2009. 32 с.
91. Порушничак Д.Е. Состояние системы гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у практически здоровых людей и больных ИБС: дисс..к.м.н. Чита, 2013. 125 с.
92. Приказ МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. № 1418н «Об утверждении

стандарта скорой медицинской помощи при эклампсии»

93. Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 г. № 596н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при отёках, протеинурии и гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде»

94. Расулова Г.Т. Фетоплацентарная недостаточность: факторы риска и методы диагностики // Здоровоохранение Таджикистан. Душанбе. 2008. №2. С.64-65.

95. Рахимов Н.Г., Олимзода Н.Х., Давлятова Г.К., Мурадов А.М., Мурадов А.А. Фрактальная оценка и вариабельность сердечного ритма у беременных с тяжёлой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. Душанбе. 2017. № 1. С. 61-65

96. Рахимов Н.Г., Давлятова Г.К., Олимзода Н. Х., Мурадов А.М., Мурадов А.А. Спектральный анализ вариации кардиоинтервала в диагностике вегетативного статуса у беременных с тяжёлой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре //Вестник Академии медицинских наук таджикстана. Душанбе. 2017. № 1. С. 72-76

97. Репина М.А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики. М.: СИМК, 2014. 248 с.

98. Решетняк Ю.Г. Нарушения в системе гемостаза при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести: дисс...к.м.н. Новосибирск, 2007. 181 с.

99. Рогова Е.В. Гестоз и плацентарная недостаточность: диагностические, тактические и организационные аспекты: дисс...к.м.н. Омск, 2007. 174 с.

100. Романовская Г.А. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека. 2005. № 9. С. 31-37.

101. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве. // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изуче-

нию патофизиологии беременности, организации гестоза. Москва, 2004. С. 194

102. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и соавт. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. Москва. 2001. Т.1 (5). С. 66-72.

103. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабницкий А.М., Куртенок Н.В., Коновалова О.В. Эклампсия в современном акушерстве //Акушерство и гинекология. 2010. №6. С. 4-9

104. Савельева И.В. Гестоз у беременных с метаболическим синдромом: пути снижения материнской заболеваемости и смертности// Известия Самарского Национального центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, № 1(7). С. 1650-1652

105. Свечников П. Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 21 с.

106. Серов В.Н., Заварзина О.О., Жаров Е.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение. М.: ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2007. 23 с.

107. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве. М.: Медиздат, 2003. - С. 346-347.

108. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. М.: МИА, 2002. 464 с.

109. Серов В. Н., Пасман Н. М., Бородин Ю. И., Бурухина А. Н. Гестоз — болезнь адаптации. Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. 208 с.

110. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести //Акушерство и гинекология. 2011. №6. С. 42-46

111. Сидорова И.С., Габибов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Роль антител к нейроспецифическим белкам в генезе и оценке степени тяже-

сти гестоза // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 1. С. 41–46.

112. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году // Акушерство и гинекология. 2015. № 4. С. 11-18

113. Сидорова И.С., Скорысова Н.В. Изменение церебральной гемодинамики при гестозе // Журнал Акуш. и гинек. 2005. № 4.

114. Симбирцев С.А. Регуляторная активность легких // Физиология висцеральных систем: сб. статей Сибири, 1992. Т.3. С. 130-136.

115. Симбирцев С.А., Беляков Н.А., Ливчак М.Я. Изолированное лёгкое. Л.: Медицина, 1983. 224 с.

116. Содиков А.М. Острая и хроническая почечная недостаточность, как осложнения у родильниц с гестозами, перенесших острую кровопотерю, и их лечение: дисс...к.м.н. Душанбе, 2008. 146 с.

117. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. Архив. 2000. Т. 72 (8). С. 24–27.

118. Сокологорский С.В. Экспресс-диагностика гемодинамических и кислородтранспортных нарушений. В кн.: Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М., 2002. С. 45–47.

119. Соловьёв В.В. Сравнительная характеристика влияния опиоидной и эпидуральной аналгезии на течение родов, состояние плода и систему гемостаза у рожениц: дисс. к.м.н. Новосибирск, 2009. 122с.

120. Статистический сборник МЗ РК: «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения». Астана: Мединформ, 2014. 264 с.

121. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике. //Журн. АМН Украины. 2004. № 10 (1). С. 340–352.

122. Суханова Л.П., Кожевников В.В. Проблемы предотвратимости материнской смертности в России // Научные труды всероссийской научно-практической конференции. 2006. С. 139-146.
123. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
124. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность лёгких. Л.: Медицина, 1987. 168 с.
125. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.И. Нереспираторная функция легких. В кн.: Болезни органов дыхания. М.: Медицина, 1991. С. 193-202
126. Сюдюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией // Человек. Спорт. Медицина. 2013. Т. 13, № 4 .
127. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. М.: ПАГРИ, 2006. 140 с.
128. Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Джонобоева Г.Н., Сарахова Д.Х., Цахилова С.Г. Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных – проблема и решение //Лечащий врач. 2010. № 11
129. Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Кузнецов В.М., Королёва О.А. Клинико-лабораторная оценка состояние фетоплацентарного комплекса при гестозе: в кн. Проблемы репродукции. М.: МедиаСфера, 2008. 142 с.
130. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью: автореф. дисс. канд.мед.наук. М., 2006.
131. Тюрина Е.П., Нечайкин А.С., Пашелев Л.П. и соавт. Коррекция нарушений гемодинамики матери и защитно-приспособительных реакций плода при гестозе // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя». М., 2007. С. 268-269.

132. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертонии во время беременности // Фарматека. 2003. №11. С. 27-32.
133. Ушкалова Е.А. Фармакологические свойства амлодипина — антагониста кальция последнего поколения // Кардиология. 2004. №14. С. 91.
134. Фадеева Н.И., Суворова А.В., Малюга О.М. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с гестозом и родившихся у них новорожденных // Сиб. мед. журн. 2001. № 1. С. 28–32.
135. Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Кровосберегающие технологии в акушерской практике //Современные медицинские технологии. 2009. № 2. С. 59–62.
136. Фофанова И.Ю. Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации // Гинекология. 2006. Т.8, № 4
137. Фролова О.Г., Токова З.З., Пугачева Т.Н., Гудимова В.В. Гестоз и репродуктивные потери. // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности, организации гестоза. М., 2004. С. 269-270.
138. Харкевич О.Н., Канус И.И., Буянова А.Н., Малевич Ю.К. Диагностика, профилактика и лечение гестоза: методические рекомендации. Минск, 2001. 32 с.
139. Швец Д.А. Патогенетическое обоснование применения гелиокислородной терапии в коррекции гемореологи и вегетативных дисфункций при гипоксических обструктивно-респираторного генеза: дисс...к.м.н. Саратов, 2006
140. Шевченко Ю.Н., Савченко А.А., Грицан Г.В. Особенности состояния системы гемостаза у беременных с гестозом различной степени тяжести // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 71, №4. С. 58-59
141. Шепетовская Н.Л. Оптимизация анестезиологического пособия при операции кесарева сечения у беременных с гестозом: дисс...к.м.н. М., 2010. 159 с.
142. Шлейсснер Эккехард. Гипертензивные заболевания во время бе-

ременности и преэклампсия //Вятский медицинский вестник. 2010. №3. С. 1-12

143. Шмаков Р.Г., Сидельникова В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности.- М.: Триада-Х, 2004.- 191с.

144. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP- синдром. Петрозаводск, 2002. С. 353–375.

145. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Варганов В.Я. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. 304 с.

146. Aali B.S., Nejad S.S. Nifedipin or hydralasine as a first-line agent to control hypertension restriction, related or independent conditions // American Journal in severe preeclampsia // Acta Obstet Gynecol Scand. 2002. Vol.81 (1). P. 25-30.

147. ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia // Obstetrics and gynecology. 2002. Vol. 99 (1). P. 159-167

148. Adam B., Malatyalioglu E., Alvur M., Talu C. Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia. // J. Matern Fetal Med. 2001. Vol. 10(4). P. 246-250.

149. Alanis M.C., Johnson D.D. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008. Vol. 199 (3). P. 262-268

150. Ambrus J.L. The fibrinolysin system // Feder.Proc. 1966. Vol. 25, N 1. P. 28

151. Aydin T., Varol F. G., Sayin N. C. Third trimester maternal plasma total fibronectin levels in pregnancy-induced hypertension: results of a tertiary center // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2006. Vol. 12, № 1. P. 33–39.

152. Barren W.M., Lindheimer M.D. Management of hypertension during pregnancy / eds: J.H. Laragh, B.M. Brenner. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. NY: Raven Press, 2005. P. 24-27.

153. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // Obstetrics and gynecology. 2008. Vol. 112 (Pt. 1). P. 359-372.

154. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R., Allen J.C. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. // *N. Engl J. Med.* 2003. Vol. 348 (4). P. 304-311.
155. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2007. N 335. P. 974-986
156. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R. Prevention of eclampsia // *Seminars in Perinatology.* 1999. № 23. P. 65-78.
157. Belo L., Santos-Saliva A., Rumley A. et al. Elevated tissue plasminogen activators as a potential marker of endothelial dysfunction in preeclampsia: correlation with proteinuria // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol. 109. P. 1250–1255.
158. Ben Aissia N., Sadfi A., Batar S., Gara F. The HELLP syndrome: report of 11 cases // *Tunis Med.* 2001. Vol. 79 (12). P. 686-690.
159. Ben Letaifa D., Ben Hamada S., Salem N., Ben Jazia K., Slama A., Mansali L., Jegham H. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with hellp syndrome. // *Ann. Fr. Anesth. Reamm.* 2000. Vol. 19 (10). P. 712-718.
160. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta // Springer-Verlag. 2000. Vol. 71. P. 445-448.
161. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Perezzi F. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // *BJOG.* 2000. Vol. 107 (6). P. 792-794.
162. Bozzo M., Carpani G., Leo L., Marcozzi S., Smdii F., Moroni G., Pardi G. HELLP syndrome and factor V Leiden // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 95 (1). P. 55-58.
163. Buchbinder A., Sibai B.M., Caritis S. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia // *Am J. Obstetr Gynecol.* 2002. Vol. 186 (1). P. 66-71.
164. Burton G.J., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004. Vol. 11, № 6. P. 342352.

165. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). // *Magnes Res.* 2001. Vol. 14 (4). P. 291-303.
166. Carroli G., Cuesta C., Abalos E., Gulmezoglu A.M. Epidemiology of post-partum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract. Res. //Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 22 (6). P. 999–1012.
167. Casmiro M., Maitan S., De Pasquale F. et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population // *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12, № 5. P. 369–374.
168. Castriconi M., Aragiusto G., Ansalone M., Aloj G., Grasso A., Bartone G., Renda F. Liver rupture in HELLP syndrome. Report of a case // *Minerva Chir.* 2000. Vol. 55 (3). P. 167-171.
169. Catz V.I., Farmer R., Kuller J. Preeclampsia // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2000. Vol. 182. P. 1389-1394.
170. Cote A.M., Firoz T., Mattman A., Lam E.M., von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? // *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008. Vol. 199 (6). P. 621-626.
171. Crispi F., Dominguez C., Llurba E. et al. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195, № 1. P. 201–207.
172. Critchley H., Poston A., Walker J. *Pre-eclampsia.* London: RCOG Press, 2003. P. 189-207
173. Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 2440–2448.
174. Douglas K.A., Redman C.W. Eclampsia in the United Kingdom // *B.M.J.* 2002. Vol. 309. P. 395-400.
175. Duley L., Villar J, Carroli G, Wojdyla D. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Semin. Perinatol.* 2009. Vol. 33 (3). P. 130-137

176. Egbor M., Ansari T., Morris N. et al. Preeclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? // *Placenta*. 2006. Vol. 27, № 6–7. P. 727–734.
177. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study // *Hypertens Pregnancy*. 2007. Vol. 26 (1). P. 121–130.
178. Flack J.M., Peters R., Mehra V.C., Nasser S.A. Hypertension in special populations // *Cardiol Clin*. 2002. Vol. 20 (2). P. 303-311.
179. Fugate S.R., Chow G.E. Eclampsia. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2002.
180. Ganafa A.A., Walton M., Eatman D. et al. Amlodipin attenuates oxidative stress-induced hypertension. // *Am J. Hypertens*. 2004. Vol.17 (9). P. 743-748.
181. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // *Semin. Perinatol*. 2012. Vol. 36 (1). P. 56-59.
182. Gifford R.W., August P. A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 183 (1). P. 1-22.
183. Giguere Y., Charland M., Bujold E. et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. // *Clinical chemistry*. 2010. Vol. 56 (3). P. 361-375.
184. Goggs R., Yaughan-Tovmas A., Cleg P.D., Carter S.D., Innes J.F., Mobfshere A., Shakibai M., Schab W., Bonby C.A. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases a critical review // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005. Vol. 3. P.145-146.
185. Guidelines Committee. European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. 2003. Vol. 21. P. 1011.

186. Halhali A., Wimalawansa S.J., Berentsen V. et al. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97 (6). P. 893-897.
187. Hayashi K., Oshiro M., Takara I., Iha H., Sugahara K. Coma caused by hypermagnesemia in pregnant woman complicated with HELLP syndrome // *Masui.* 2003. Vol. 52 (7). P. 50-54.
188. Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K., Negishi H., Ohkura T., Inaba N. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and preeclampsia // *Eur. J. Haematol.* 2002. Vol. 69, № 5-6. P. 297-302.
189. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah B.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. N 8.
190. Holthe M.R., Staff A.C., Berge L.N., Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 190, №4. P. 1128-1134.
191. Honda K., Takakuwa K., Hataya I., Yasuda M., Kura-bayashi T., Tanaka K. HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in severe preeclampsia // *Obsiet Gynecol.* 2000. Vol. 96 (3). P. 385-389
192. Imdad A., Jabeen A., Bhutta Z.A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a metaanalysis of studies from developing countries // *BMC public health.* 2011. Vol.11, Suppl. 3. S. 18
193. Ivanov S., Stoikova V. Association between the protein loss and the perinatal outcome in preeclamptic pregnant women // *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2005. Vol. 44, № 7. P. 11–15.
194. Kashyap M.K., Saxena S.V., Khullar M. et al. Role of anion gap and different electrolytes in hypertension during pregnancy (preeclampsia) // *Mol. Cell. Biochem.* 2006. Vol. 282, № 1–2. P. 157–167.

195. Kathula S.K., Bolla S.R., Magann E.F. HELLP syndrome leading a diagnosis of pregnancy // *South. Med. J.* 2002. Vol. 95(8). P. 934-935.
196. Kathula S.K., Bolla S.R., Magann E.F. HELLP syndrome leading a diagnosis of pregnancy // *South. Med. J.* 2002. Vol. 95 (8). P. 934-935.
197. Kirsten Duckitt et al. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ.* 2005. N 330. P. 565
198. Kobayashi T., Sumimoto K., Tokunaga N., Sugimura M., Nishiguchi T., Kanayama N., Terao T. Coagulation index to distinguish severe preeclampsia from normal pregnancy // *Semin. Thromb. Hemost.* 2002. Vol. 28, № 6. P. 495-500.
199. Lenfant C. National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2001. Vol. 3, № 2. P. 75–88.
200. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. for the DARTS/ MEMO Collaboration. Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort // *Diabetologia.* 2007. N 50. P. 523-530
201. Lisoncova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia// *Obstetric and Gynecology.* 2014. Vol. 124 (4). P. 771-781.
202. Madazli R., Aydin S., Uludag S. et al. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003. Vol. 82. P. 797–802.
203. Morris R.K., Riley R.D., Doug M., Deeks J.J., Kilby M.D. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *BMJ (Clinical research ed.).* 2012. Vol. 345. P. 43-42.

204. Muller-Berghaus G., Hasegawa H. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation //In: Disseminated intravascular coagulation.- M. Vamanaca (ed.).- Basel.- 1983.- P.3-14
205. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia// Adv. Chronic. Kidney. Dis. 2013. Vol. 20. 3. 271–279
206. Raijmakers M.T., Peters W.H., Steegers E.A., Poston L. Amino thiols, detoxification and oxidative stress in preeclampsia and other disorders of pregnancy // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11, № 6. P. 711-734.
207. RCOG. Guideline No. 10 (A). The Management of Severe Preeclampsia Eclampsia 2010.
208. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R. et al. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nunc oxide synthesis in preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. 2005. V. 35, № 1. P. 32-37
- 209.** Say L., Chou D., Gemmil A., Tuncalp O., Moller A.B., Daniles J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systemic analysis. //The Lancet Global Health. 2014. № 2 (6). C. 323-333
210. Skjaerven R., Vatten L.J., Wilcox A.J., Ronning T., Irgens L.M., Lie R.T. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort // BMJ (Clinical research ed.). 2005. Vol. 331 (7521). P. 877.
211. Thangaratinam S., Coomarasamy A., O'Mahony F. et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review// BMC medicine. 2009. N 7. P. 10.
212. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy//Eur. Heart. J.- 2003.- Vol. 24.- P. 761–781.
213. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management // Vasc. Health. Risk. Manag. 2011. № 7. P. 467-474

214. Vigil De Gracia P. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2001. Vol. 72 (1). P. 17
215. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. N 359. P. 800-809
216. Waterstone V., Bewley S., Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity. Case-control study // *BMJ.* 2001. Vol. 22, N 3. P. 1089-1094
217. Yuruk K., Almac E., Ince C. Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2007. № 9 (3). P. 164–172.