

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

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

На правах рукописи

РАХИМОВ НУРМАХМАД ГУЛЬМАХМАДОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ СПЕКТРАЛЬНОГО,
ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лауреат Государственной премии
имени Исмоила Сомони,
доктор медицинских наук, профессор
Мурадов Алишер Мухтарович

Душанбе-2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4-5
ВВЕДЕНИЕ	6-13
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННОСТИ. ИННЕРВАЦИЯ СЕРДЦА, МЕТОДЫ СПЕКТРАЛЬНОГО И ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА (обзор литературы)	14-29
1.1. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики тяжелой преэклампсии и эклампсии беременности	14-21
1.2. Вегетативная, центральная и гуморальная регуляция сердечного ритма	21-24
1.3. Спектральные и фрактальные методы анализа сердечного ритма, оценка состояния вегетативного баланса и регуляторной устойчивости сердечно-сосудистой системы	25-26
1.4. Современные аспекты интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии	27-29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30-36
2.1. Клиническая характеристика материала	30-33
2.2. Методы исследования	33-36
ГЛАВА 3. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ФРАКТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАЦИИ КАРДИОИНТЕРВАЛА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ	37-48
3.1. Спектральный анализ вариации кардиоинтервала у беременных с физиологическим течением, тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре	38-38
3.2. Фрактальная оценка вариации кардиоинтервала у беременных с физиологическим течением, тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре	42-45
3.3. Возможности использования спектральной и фрактальной оценки в определении степени тяжести и прогноза развития при тяжелой преэклампсии и эклампсии у беременных женщин в третьем триместре	45-48
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА	49-64

4.1. Особенности центральной и легочной гемодинамики у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре в зависимости от вегетативного статуса	49-58
4.2. Состояние гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре в зависимости от вегетативного статуса.....	58-64

ГЛАВА 5. СПЕКТРАЛЬНЫЙ И ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В МОНИТОРИРОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ

65-122	
5.1. Общие принципы и особенности интенсивной терапии тяжелой преэклампсии и эклампсии.....	65-79
5.2. Показатели спектрального, фрактального анализа вариабельности сердечного ритма у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии	79-95
5.3. Показатели гемодинамики после комплексной интенсивной терапии у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией и способы родоразрешения.....	95-107
5.4. Показатели гемостаза после комплексной интенсивной терапии у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией и способы их родоразрешения	108-122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123-136
ВЫВОДЫ	137-138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	138-139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ.	140-167

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСР - вариабельность сердечного ритма
- ГГН – гестационное гипертензивное нарушение
- ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДД – артериальное давление диастолическое
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИР - индекс резистентности
- КИТ - комплексная интенсивная терапия
- КТФК – кислородно-транспортная функция крови
- ЛГ - легочная гемодинамика
- МОС - минутный объем сердца
- ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
- ОЦК - объем циркулирующей крови
- ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена
- ПЗНЖ – практически здоровые небеременные женщины
- ПЭ - преэклампсия
- СД - артериальное давление систолическое
- СДД - среднединамическое артериальное давление
- СЗРП - синдром задержки развития плода
- СИ - сердечный индекс
- СОЛП - синдром острых легочных повреждений
- ТПЭ – тяжелая преэклампсия
- УО - ударный объем
- УПЭ – умеренная преэклампсия
- ФАК - фибринолитическая активность крови
- ФВ - фракция выброса
- ФТБ - физиологическое течение беременности
- ЦГ - центральная гемодинамика
- ЦНС – центральная нервная система

ЧСС - число сердечных сокращений

ЭК - эклампсия

Нв - гемоглобин

Нт - гематокрит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия (ЭК) относятся к наиболее сложным и в то же время важным аспектам медицины критических состояний, что связано с высокими показателями частоты распространенности, материнской и перинатальной смертности [59, 242]. Гипертензивные расстройства при беременности, по данным ВОЗ, в 2014 году занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, что составило 14% [130, 134, 160, 199, 242]. Как показывают исследования, во время беременности частота гипертензивных нарушений колеблется в широких пределах. Так, например, в России в зависимости от региона - от 7% до 30%, при этом в экономически развитых странах - от 6% до 8%, а в развивающихся странах - более 18% [78, 79, 110, 130].

Среди общей популяции беременных женщин частота ПЭ составляет 5-10%, ЭК – 0,05%, при этом доля преэклампсии в мировой структуре материнской смертности составляет 12-15%, а цифры в развивающихся странах составляют от 29% до 50% [31, 46, 160], перинатальной смертности - 230-400‰ [101, 215]. В структуре материнской смертности в Республике Таджикистан от осложнений преэклампсии в 2013 году умерло 16,7% женщин [73].

Одной из важных причин развития осложнений при этой патологии является, то что при беременности в организме женщины происходит перестройка всех функций организма, приводящая к изменению состояния вегетативной нервной системы (ВНС), которая является одним из основных механизмов обеспечения адаптивных и компенсаторных механизмов в системе «мать-дитя» и поддержании гомеостаза в организме женщины. В связи с этим последствиями нарушения процессов адаптации во время беременности часто является ПЭ и ЭК, которые можно охарактеризовать как симптомокомплекс полисистемной недостаточности, что в большей степени зависит от функционального состояния ВНС [13]. В третьем триместре у беременных с физиологическим течением беременности (ФТБ) наблюдается умеренный тонус симпатки, при тяжелой преэклампсии (ТПЭ) и ЭК значительно пре-

вышающая показатели при ФТБ, что, предположительно, является одним из важных механизмов в возникновении приступа эклампсии. Развитие и прогрессирование ТПЭ и ЭК характеризуются повышенным напряжением высших вегетативных центров, при котором защитно-приспособительные реакции характеризуются преобладанием симпатической иннервации над парасимпатической и преобладанием центральных влияний над гуморальными, что усугубляется с усилением тяжести патологии беременности [13, 46, 101].

Доказанными фактами в патогенезе развития ТПЭ и ЭК является эндотелиальная дисфункция и генерализованный артериолоспазм. Они вызываются различными факторами, такие как, нарушение ВНС и ее дисбаланс. Это приводит к тяжёлым системным нарушениям маточно-плацентарного кровотока, нарушения регионарной и общей гемодинамики, нарушениям реологии крови и другим сдвигам показателей гомеостаза, в конечном итоге – к развитию полиорганной недостаточности [13, 101].

Определение уровня тяжести, прогноза развития ТПЭ и ЭК у беременных женщин в третьем триместре является серьезной проблемой современной медицины, так как возникновение приступов у 20-38% было неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов гестоза [110], также имеются сложности в определении критериев эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса и др.

Для клинической оценки вегетативной регуляции сердечного ритма одним из наиболее информативных методов является определение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Также, этот метод является независимым и надёжным прогностическим показателем не только при сердечно-сосудистых заболеваниях [86, 102, 140, 154]. Дисбаланс ВСР при многих патологических состояниях, особенно при патологии сердечно-сосудистой системы, считается одним из факторов и предикторов утяжеления состояния и развития летального исхода [86, 102, 140, 154].

Поэтому поиск новых диагностических и прогностических критериев неблагоприятного течения беременности и родов, а также способов своевре-

менного мониторинга, целевой коррекции и профилактики возникших осложнений является весьма актуальной и своевременной задачей не только акушеров-гинекологов, но и анестезиологов и реаниматологов.

Настоящая работа посвящена описанию и анализу характеристики спектрального и фрактального показателей ВСР, которые регулируются не только парасимпатическими и симпатическими отделами ВНС, но и на уровне центральной экстракардиальной регуляции (ЭКР), что позволит объективно оценивать состояние, проводить прицельную коррекцию и прогнозировать развитие осложнений у беременных с ТПЭ и ЭК.

Цель исследования. Изучение спектрального и фрактального анализа variability сердечного ритма, показателей гемодинамики и гемостаза в определении степени тяжести, прогноза развития ТПЭ и ЭК у беременных женщин в третьем триместре, а также их возможностей для ранней диагностики и контроля эффективности лечебных мероприятий, снижения материнской и перинатальной смертности.

Задачи исследования

1. Изучить спектральный анализ и провести оценку фрактальных сдвигов ВСР у практически здоровых небеременных женщин (ПЗНЖ), при физиологическом течении беременности в третьем триместре.

2. Провести спектральный анализ и фрактальную оценку степени интеграции системных связей, которые формируют экстракардиальную регуляцию со стороны ЦНС, и variability сердечного ритма у беременных с ТПЭ и ЭК, а также возможность использования этих нарушений в определении степени тяжести и прогнозировании развития приступов эклампсии.

3. Изучить взаимосвязь между нарушениями ВНС и ее дисбаланса с типами нарушений центрального, легочного кровообращения, показателями гемостаза у беременных с ТПЭ и ЭК.

4. На основании данных спектральной и фрактальной оценки variability сердечного ритма, нарушений гемодинамики и гемостаза оптимизировать тактику ранней диагностики, профилактики и комплексной интен-

сивной терапии, снизить материнскую и перинатальную смертность у беременных с ТПЭ и ЭК.

Научная новизна. Впервые на практике у здоровых небеременных женщин детородного возраста, при физиологическом течении беременности, у беременных тяжелой преэклампсией и эклампсией в 3 триместре изучены и сравнены параметры ВСР, спектрального и фрактального анализов, а также проведена оценка состояния и степени нарушения интеграции системных связей, формирующих экстракардиальную регуляцию со стороны ЦНС.

Выявлены общие закономерности нарушения и патогенетические звенья в развитии осложнений со стороны системы кровообращения, состояния гемостаза, эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции, индекса вегетативного баланса (ИВБ) в зависимости от состояния вегетативного статуса.

Впервые описаны зоны состояния ВНС (зона стабильного вегетативного баланса, адаптации, субкритическая, критическая и суперкритическая), а также возможность использования спектральной и фрактальной оценок ВСР в объективизации степени тяжести, прогнозировании приступов эклампсии, мониторинговании лечебного процесса.

Разработаны и оптимизированы методы ранней диагностики, профилактики, лечения осложнений нарушений вегетативного статуса, гемостаза и кровообращения у беременных с ТПЭ и ЭК.

Практическая значимость. Разработан и внедрен в клиническую практику способ спектрального анализа и фрактальной оценки ВСР, определение степени тяжести и прогноза развития тяжелой преэклампсии и эклампсии у беременных женщин в третьем триместре. Определено место спектрального анализа и фрактальной оценки ВСР в оптимизации ранней диагностики нарушений эндотелиальной, барорегуляторной дисфункции, ИВБ, а также состояния гемодинамики и гемостаза в зависимости от состояния вегетативного статуса. Разработанные и оптимизированные методы ранней диагностики, профилактики, лечения осложнений нарушений вегетативного статуса, гемостаза и кровообращения у беременных с ТПЭ и ЭК позволили сни-

зять частоту осложнений до, во время и после родов на 12%, материнскую смертность на 5%, перинатальную на 10%, койко-дни на 3дня.

Получено четыре рационализаторских предложения:

1. Способ коррекции гипокоагулирующей функции легких у беременных с пре- и эклампсией (№ 000164 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Давлатзода Г.К., Муродов А.А., Амонова Ш.Ш.);

2. Способ определения степени тяжести и прогноза заболевания у беременных с пре- и эклампсией (№ 000168 от 12.04.2017г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Муродов А.А., Рустамова М.С., Амонова Ш.Ш.);

3. Способ коррекции артериальной гипертензии у беременных с пре- и эклампсией (№ 000170 от 12.04.2017 г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Муродов А.А., Рустамова М.С., Амонова Ш.Ш.);

4. Способ коррекции нарушений кислородотранспортной функции крови, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии матери и плода (№ 000176 от 12.04.2017г. Выдано Институтом последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан) (соавт. Муродов А.А., Амонова Ш.Ш., Давлатзода Г.К.).

Получен приоритетная справка на изобретение «Способ определения степени тяжести и прогноза развития тяжелой преэклампсии и эклампсии у беременных женщин в третьем триместре».

Основные положения, выносимые на защиту

1. При физиологическом течением беременности в третьем триместре выявляется умеренная симпатикотония, по сравнению с практически здоровыми небеременными женщинами детородного возраста, что является адаптационно-приспособительным механизмом для нормального развития матери и плода.

2. ТПЭ и ЭК характеризуются развитием и прогрессированием симпатикотонии, выражающейся изменениями кровообращения, системы коагуляции, маточно-плацентарного кровотока, вследствие нарушения баланса высших вегетативных центров, с преобладанием симпатических влияний над парасимпатическими, а также центральных над гуморальными, что усугубляется по мере усиления тяжести этой патологии беременности.

3. У беременных при физиологическом течении, умеренной преэклампсии, тяжелой преэклампсии и эклампсии для объективной оценки тяжести состояния, ранней диагностики нарушений показателей гемодинамики, гемостаза, эндотелиальной и барорегуляторной дисфункций, развития органических осложнений целесообразно проводить спектральный и фрактальный анализы ВСР с определением зоны вегетативного баланса (зона стабильного вегетативного баланса, адаптации, субкритическая, критическая и суперкритическая).

4. Неинвазивный мониторинг ВСР по методике спектрального и фрактального анализа, проводимый у беременных с ТПЭ и ЭК: эндотелиальной и барорегуляторной дисфункций, ИВБ ($\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{мч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$ спектра частот), степени интеграции системных связей которые формируют экстракардиальную регуляцию со стороны ЦНС, по показателям σ_{RR} , β может значительно улучшить качество диагностики и прогнозирования развития эклампсии, т.к. названные показатели являются предикторами нарушения вегетативного статуса и развития органических осложнений.

5. Отмечается взаимосвязь между нарушениями ВНС, типами нарушения центрального, легочного кровообращения, показателями гемостаза, что является патогенетическими звеньями развития гипоксии, осложнений до-, во время и после родов у беременных с ТПЭ и ЭК.

6. Оценка состояния ВНС с помощью спектрального анализа мощностей вариации кардиоинтервала целесообразно проводить у беременных при различных клинических случаях, в том числе при ФТБ и патологии, т.к. эти показатели могут рассматриваться как предикторы развития эклампсии, а

также могут быть использованы для прогнозирования, определения степени тяжести и контроля эффективности лечебных мероприятий.

Личный вклад соискателя. Автором лично проведен обзор научных исследований и публикаций по изучаемой теме НИР, внедрена методика проведения и интерпретации ВСП по спектральному и фрактальному анализу на персональном компьютере, осуществлен сбор и анализ научной информации, исходя из целей и задач исследования, по рандомизированным группам ПЗНЖ, при ФТБ, ТПЭ и ЭК, а также статистический анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов, на основании которых разработаны новые подходы в диагностике, профилактике и лечении этих пациентов. Автором подготовлены и опубликованы статьи, выступления с докладами на научных конференциях, а результаты НИР внедрены в 4 рационализаторских предложениях, получена приоритетная справка на 1 изобретений и апробированы в профильных отделениях.

Реализация результатов исследования. Результаты научного исследования внедрены в практику работы отделений реанимации ГУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН РТ» (НИИ АГиП МЗиСЗН РТ), городских родильных домов №1, 2, 3, ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГНЦРиД) АМН МЗиСЗН РТ, а также используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ИПОвСЗ РТ).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2015, 2016, 2017); VI съезде акушеров-гинекологов ГУ НИИ АГиП МЗиСЗН РТ (2016); республиканской ассоциации анестезиологов и реаниматологов (2017) и акушеров-гинекологов (2017) и межкафедральном экспертном совете по хирургическим дисциплинам ГОУ ИПОвСЗ РТ (2018).

Публикации. По материалам исследований опубликовано 10 научных работ, из них 8 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ, 1 тезис в материалах профильного съезда, 1 статья в материалах конференции, а также получена приоритетная справка на 1 изобретение и 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 167 страницах, включает 4 рисунка, 17 таблиц. Указатель литературы содержит 260 источников, из них 155 на русском, 105 - на иностранных языках.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННОСТИ. ИННЕРВАЦИЯ СЕРДЦА, МЕТОДЫ СПЕКТРАЛЬНОГО И ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики тяжелой преэклампсии и эклампсии беременности

Гипертензивные нарушения во время беременности являются основной угрозой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, гипертензия беременности в 2014 году составляла 14% и занимала 2-е место в структуре материнской смертности в мире [130, 134, 160, 199, 242].

Наиболее тяжелыми проявлениями гипертензии у беременных считаются ПЭ и ЭК, частота возникновения которых зависит от многочисленных медико-социальных причин и составляет 5-10% и 0,05% соответственно [9, 10, 21, 27, 31, 102, 178, 183, 207].

Современные исследования показали четкую тенденцию к увеличению частоты артериальной гипертензии у беременных, которая за последние годы увеличилась более чем на 30% [79, 215, 221, 223, 231]. В Российской Федерации эта патология встречается у 6–29% беременных [78, 79, 130].

В структуре материнской смертности ПЭ занимает третье ранговое место, в экономически развитых странах частота её развития составляет 12-15%, при том, что в развивающихся странах ещё выше - от 29% до 50% [31, 46, 160]. Проведенные исследования указывают, что в последние десятилетия в основе каждого третьего акушерского заболевания лежит ПЭ, а также отмечается значительное повышение перинатальной и материнской смертности, которая ежегодно во всем мире составляет более 50000 случаев [153].

В 2012 году распространенность ПЭ и ЭК в РФ составила 1,49% и 1,57% соответственно, при этом преэклампсия осложняет течение 2-5% беременностей, а также осложняется эклампсией в 0,03-0,1% случаев [31], что-

составляет 12-17% случаев от всех гипертензивных нарушений при беременности [20], 12% - перинатальная смертность [44]. В 2013 году 16,7% женщин умерло от осложнений преэклампсии в Таджикистане [73]. Частота материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году по Казахстану составила 4 случая на 389150 родов [46, 127]. Эти же осложнения в Республике Беларусь являются второй причиной материнской летальности, составляя 11-23%; перинатальная смертность составляет 18-30‰; заболеваемость новорожденных - 640-780‰ [54, 145].

На Украине, по данным авторов, частота гипертензивных состояний у беременных женщин колеблется от 11% до 21% [134, 155]. При ГГН перинатальная смертность возрастает в 20 раз [26, 83, 134].

В странах Европы частота развития эклампсии составляет 2-3 случая на 10000 родов [55, 160, 172], в развивающихся государствах - в пределах 1 случай на 2000 родов [178].

ПЭ и ЭК в Таджикистане развиваются у 2-8% беременных [14, 17, 37, 39, 40, 63, 91, 100, 101].

Ряд исследований показал, что к факторам риска возникновения ПЭ относится отягощенный анамнез: экстрагенитальные заболевания - хроническая гипертензия, заболевания почек, печени, лёгких, сердца, астения, метаболические нарушения, в особенности сахарный диабет и ожирение и др.; акушерско-гинекологические - наличие преэклампсии в семейном анамнезе, многоплодие, предыдущие случаи преэклампсии, многоводие, половой инфантилизм, гипотрофия плода, изосенсибилизация по резус-фактору и пр. [1, 30, 56, 64, 75, 129, 152, 153, 164, 183, 189, 193, 194, 195, 198, 200, 208, 224, 252]. Имеют большое значение вредные привычки - курение табака, приём алкоголя, хроническое психоэмоциональное напряжение, стресс, неправильное питание, вредное воздействие экологических факторов и др. В организме беременной под воздействием перечисленных выше причин возникает острый или хронический стресс, соответствующий различным степеням тяжести гестоза [60, 103, 190, 201, 215, 220, 225, 250, 251]. Многими авторами преэк-

лампися видится как «адаптационная болезнь».

При беременности происходит физиологическое изменение всех систем организма, т.е. «системные адаптационные изменения», в том числе изменения кровообращения, что обеспечивает достаточное маточно-плацентарно плацентарную потребность [69, 204, 210, 216, 227, 228, 236, 243, 244, 246, 250, 251, 255]. По мнению авторов изменения сердечно-сосудистой системы, при беременности - это результат сложного взаимодействия гуморальных факторов с нервной системой, а также структурные и функциональные изменения в сердце и сосудах [48, 52, 78, 79, 135, 149, 150, 177, 186, 197, 222].

До настоящего времени этиология преэклампсии, несмотря на многолетнее научное исследование проблемы, не имеет окончательного объяснения. О механизмах возникновения этого осложнения беременности имеется несколько десятков теорий [14, 60, 175, 226]. Наиболее признанными считаются теории: нарушенной адаптации к беременности, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, нарушения в системе ПОЛ – АОС, хронические и структурные гиперкоагуляции, гомоцистеинемия, генетические (апоптоз, полиморфизм генов, энзимные нарушения), также заслуживают внимания иммунологические изменения, обусловленные беременностью и гиперреактивностью организма беременной на антигены плода [8, 38, 45, 51, 57, 60, 77, 82, 84, 89, 105, 90, 91, 104, 111, 113, 115, 118, 131, 132, 137, 153, 159, 161, 162, 163, 166, 169, 173, 174, 176, 181, 184, 185, 196, 205, 206, 209, 210, 212, 213, 218, 219, 230, 232, 234, 235, 237, 238, 240, 241, 245, 256-260] и другие. Все обозначенные теории так или иначе связаны друг с другом, не противоречат одна другой, формируя современный взгляд на этиологию возникновения преэклампсии: вазоконстрикции, синдром системной воспалительной реакции, трансформирующийся в генерализованную эндотелиальную дисфункцию с развитием полиорганной недостаточности с нарушениями микроциркуляции, реологии, свертывания и водно-электролитным дисбалансом [50, 60, 104, 153, 179].

При прогрессировании патологической неврологической симптоматики у беременной нарастает головная боль, вследствие полнокровия и перерастяжения печёночной капсулы отмечается боль в эпигастрии, возникают парестезии конечностей, боли за грудиной, появляется одышка, затруднение дыхания, подергивания лицевой мускулатуры, больная становится либо возбуждённой, либо, наоборот, отмечается заторможенность или сонливость, что является признаками нарастания ЭК [8, 9, 10, 26, 31, 63, 132].

Для клинической манифестации ПЭ необходимы определенные условия [134], основными из которых считаются эндотелиальная дисфункция с прогрессинованием адаптационного синдрома, а также генетическая предрасположенность. Определённую роль в развитии гипертензионных нарушений играют кортико-висцеральные механизмы и психоэмоциональный стресс [28, 94, 134]. Это представляет серьезные риски развития ДВС-синдрома, отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития и гибели плода, а также осложнений в виде преждевременных родов [79, 157, 254].

По мнению Александрова Л.С. и соавт., во время физиологического течения беременности вегетативная нервная система (ВНС) изменяет режим работы, обеспечивая адаптационно - компенсаторные процессы во всем организме и особенно в системе «мать—дитя» [13, 146, 180, 229]. Эти процессы сопровождаются выраженным напряжением адаптивных реакций ВНС [52, 109, 120, 133, 168, 170, 186, 224, 248]. В последующем угнетением или истощением этих механизмов, что необходимо учитывать в процессе лечения [16, 79, 144, 192, 217, 247].

Проведенные исследования при физиологическом течении беременности не выявили доказанных причин чрезмерной активности симпатического отдела ВНС [13, 22, 35]. Но доказанным фактом является увеличение синтеза оксида азота, что приводит к системной вазодилатации для компенсации срабатывают механизмы с повышением активности симпатического отдела ВНС [13]. По мнению [148] высокая активность симпатического отдела про-

исходит под действием разных гормонов, а также в снижении М-холинергических воздействий, повышения β -адренергических эффектов на сердце, что связано с увеличением концентрации эндогенных агонистов β -адренорецепторов, сенсibilизатора β -адренорецепторов, блокатора М-холинорецепторов. Авторами было выяснено, что при беременности в крови содержание эндогенного блокатора М-холинорецепторов остаётся прежним [13, 24, 93, 148]. Авторы считают, вероятно, что гиперактивность симпатического отдела ВНС является адаптационным механизмом вовремя беременности и направлена на обеспечение роста и развитие плода [13].

По мнению [62, 147], вегетативный баланс у беременных зависит от преобладания симпатической активности над парасимпатической. Куо и соавт. одними из первых провели исследование, где учитывали срок беременности при оценке вариабельности ритма сердца [62, 211]. Авторы находили увеличение от нормы показателей высокочастотного спектрального компонента ВРС у беременных, что указывает на преобладание вагусной [62, 191]. Согласно авторам, со временем, во втором и третьем триместрах симпатическая активность начинала превалировать. Данные Куо и соавт. совпадали с результатами этих исследований [211], вагосимпатический индекс к концу беременности постепенно снижался, достигая минимума перед родами [62, 191]. В достоверности полученных данных нет сомнений, поскольку данные получены в результате исследования достаточно большой группы женщин с неосложненной беременностью (267 человек) [61, 62]. Таким образом преобладание парасимпатки при беременности до 20-й недель можно считать нормальным, но, если преобладание парасимпатки наблюдается в третьем триместре беременности, это может свидетельствовать о повышенном риске акушерских осложнений. Признаки симпатической активности в ранних сроках беременности нужно расценивать как неблагоприятный прогноз беременности [61, 62]. Необходимо учитывать возрастной фактор, так как с возрастом значительно снижаются общая спектральная мощность колебаний ритма сердца и их высокочастотный диапазон [62].

При нарушении процессов адаптации, во время беременности, часто причиной преэклампсии является функциональное состояние ВНС, которая характеризуется как симптомокомплекс полисистемной и полиорганной недостаточности [13].

Ряд авторов считают актуальным изучение устойчивости к стрессу организма беременной женщины, особенно в третьем триместре, когда её организм переживает сильные психоэмоциональные стрессорные нагрузки, которые связаны с предстоящими родами, влияющие на ее психосоматическую деятельность [5, 23, 95, 96, 126]. Некоторые из авторов считают ВСР одним из доказательных методов в определении стрессоустойчивости [85, 96].

Имеются мнения, что ГГН также сопровождается гормональным и психоэмоциональным дисбалансом, что возможно определить спектральной оценкой ВСР [28, 114, 134].

На современном этапе, остаются нерешёнными ряд вопросов и проблем, касающихся артериальной гипертензии у беременных [42, 79, 99, 141, 214, 229].

Глобальной проблемой современного акушерства является определение уровня тяжести, а также прогноза развития ТПЭ и ЭК у беременных женщин в третьем триместре, так как возникновение приступов эклампсии почти в одной трети случаев происходит без каких-либо причин и внезапно.

В настоящее время имеется достаточно общепринятых способов диагностики ТПЭ и ЭК. Однако, низким является уровень прогнозирования приступов эклампсии, так как у 20-38% пациенток с эклампсией развитие судорог было неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов гестоза [110], нет критериев эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса и др.

Известны методы для клинической оценки вегетативных нарушений по наружным признакам (кожа, саливация, дермографизм), артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), функции щитовидной железы и др., отношение амплитуды зубца Р к зубцу Т

во втором отведении ЭКГ (норма-0,42-0,83), а также индекс Кердо (усл. ед.) [67].

Недостатком является то, что только по этим клиническим показателям не определяется степень тяжести и невозможен прогноз развития преэклампсии и эклампсии.

Для клинической оценки вегетативной регуляции сердечного ритма одним из наиболее информативных методов является определение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Также, этот метод является независимым и надёжным прогностическим показателем не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и при другой патологии [29, 34, 102].

Уровень устойчивости беременных к стрессу по спектральному анализу вариабельности ритма сердца в третьем триместре оценивается по следующим показателям: $S_{нч}$, $S_{вч}$, ИВБ [96]. Однако, недостатком данного способа является то, что по нему не определяется диапазон спектра ультранизких частот $S_{унч}$, характеризующих экстракардиальную регуляцию сердечного ритма со стороны центральной нервной системы, отражающая уровень влияния лимбической системы, гипоталамо-гипофизарного комплекса и даёт возможность отслеживать уровень гормональных нарушений, а также позволяет отслеживать активность метаболизма (продукты гликолиза и эндотелиальной функции).

Существует более точная оценка тяжести по Савельевой, она позволяет оценить тяжесть степени процесса, но прогнозирование возможных приступов эклампсии с помощью данного метода затруднено.

Вопреки многочисленным работам в данной области, следует признать, что накопленные сведения, к настоящему времени, о вегетативном регулировании организма женщины во время беременности, малоинформативные и зачастую противоречат друг другу [13].

Таким образом изучение влияния вегетативной регуляции на течение беременности и родов, том числе его влияние на состояние новорожденного,

в настоящий момент остается весьма актуальной темой, и эту проблему мы рассмотрим в настоящей работе.

1.2. Вегетативная, центральная и гуморальная регуляция сердечного ритма

Сердце иннервируется вегетативной нервной системой (ВНС), состоящей из симпатических и парасимпатических нервов. Преганглионарные симпатические волокна образуют симпатические нервы, иннервирующие синусовый (синоатриальный, СА) и атриовентрикулярный (АВ) узлы. В окончаниях нервов миокарда образуется норадреналин, который является медиатором симпатического нерва. Под влиянием симпатической иннервации происходит увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Авторы считают, что причиной тому являются β -адренорецепторы синусового узла, которые стимулируют симпатические нервы, в последствии которого увеличиваются скорость спонтанной диастолической деполяризации клеточных мембран, таким образом водителем ритма становятся клетки с наибольшей автоматической активностью [25, 29, 47, 68, 136, 146].

За парасимпатическую иннервацию отвечает блуждающий нерв, его ядра находятся в продолговатом мозгу. От его грудного и шейного отдела отходят веточки к сердцу. Синапсы преганглионарных волокон находятся во внутривентрикулярных ганглиях сердца, а постганглионарные волокна проходят к АВ и синусовому узлам, а также к коронарным артериям и пучку Гиса. Медиатором блуждающего нерва является ацетилхолин. Развитию брадикардии способствует раздражение блуждающего нерва, который стимулирует М-холинорецепторы синусового узла, вследствие чего замедляется скорость диастолической деполяризации клеточных мембран. В основном, под влиянием блуждающего нерва находятся синусовый и АВ узлы, а симпатический отдел нервной системы, главным образом, контролируют желудочки [29, 49, 136, 151, 168, 201]. Авторы считают, что блуждающий нерв снижает действие симпатического отдела нервной системы: Тормозной эффект вагуса как

правило сильнее влияния симпатии при одновременном воздействии норадреналина и ацетилхолина [29, 65, 136].

Импульсы, исходящие из сердечно-аортального, синокаротидного и других сплетений, влияют на ритмичную деятельность сердца. Также, хеморецепторный рефлекс и изменения гуморального состава крови можно отнести к факторам, которые оказывают влияние на сердечно-сосудистый центр. При состоянии ацидоза, повышении парциального давления углекислого газа, а также при снижении давления кислорода происходит активация хеморецепторов в дуге аорты и каротидном синусе и возбуждение сердечно-сосудистого центра. В результате этих раздражений симпатический отдел воздействует на ритм сердца и проводимость самого миокарда, в виде тахикардии. В свою очередь увеличение содержания кислорода и снижение концентрации углекислого газа в крови, приводит к возбуждению центра, замедляющий сердечную деятельность, также активируются хеморецепторы каротидного синуса и дуги аорты, оказывая таким образом вагусное влияние на ритм сердца и проводимость миокарда в виде брадикардии [25, 29, 47, 68].

В результате колебания давления крови возбуждаются барорецепторы каротидного синуса и дуги аорты при участии непосредственно прессорецепторных рефлексов, которые регулируют сердечный ритм. Уменьшается деятельность сосудосуживающий и симпатический центры, в результате чего угнетается деятельность сердца, а блуждающий нерв стимулируется при повышении артериального давления. После происходит дилатация сосудов и наступает брадикардия. Обратный эффект, сужение сосудов и тахикардия, наблюдается при снижении артериального давления, это происходит из-за раздражения барорецепторы которое угнетают вагусный центр нервной системы и возбуждает сосудосуживающий и симпатический центры [25, 29, 47, 136, 151].

Деятельность вегетативной нервной системы находится под влиянием ряда гуморальных процессов, ряда рефлекторных влияний и центральной нервной системы. Различные физиологические функции подчиняются дейст-

вию ряда систем, то есть имеют системный принцип регулирования, гемодинамика тоже относится к данному типу регулирования. Следует отметить, что сердце является нижним уровнем нервной регуляции для самого себя, то есть формирование внутрисистемных рефлексов происходит в самом сердце. Однако, в свою очередь уровень находится под контролем вышестоящих нервных структур, в связи с чем функционирование сердца находится в тесной связи с вышестоящими уровнями регулирования [29, 49, 65, 68, 151].

Кроме спинного мозга к центральным механизмам управления сердечным ритмом относятся: кора больших полушарий, продолговатый мозг, ретикулярная формация и гипоталамус. Большинство вступающих в продолговатый мозг афферентных волокон несут информацию о параметрах, жизненно важных для всего организма: газовом составе крови, уровне артериального давления, насосной функции сердца [29, 68, 136, 151]. Пропорционально механическим усилиям вазомоторный центр, получая информацию, выдает исполнительные команды резистентным и емкостным сосудам, а также сердцу, обеспечивая поиск и поддержание оптимального режима работы ССС [25, 29, 47, 112].

Гипоталамус оказывает значительное модулирующее влияние на вазомоторный центр и на сердечные рефлексy. По данным авторов последних лет, имеются прямые связи между ядрами блуждающих нервов в продолговатом мозгу и гипоталамусом, с одной стороны, а также боковыми рогами спинного мозга и гипоталамусом - с другой стороны. О возможном пересечении симпатических и парасимпатических механизмов ВНС на уровне гипоталамуса нам говорит место расположение гипоталамических нейронов, их аксоны распространяются в области нахождения симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов в одном и том же ядре. Подавляющее влияние гипоталамуса на один из отделов отдел ВНС нейроны не строго разграничены по его различным участкам, хотя раздражение с супраоптической области чаще вызывает брадикардию, а тахикардию и синусовую аритмию - с заднего отдела гипоталамуса [29, 65, 68, 136]. Гипоталамус оказывает

разнонаправленное модулирующее влияние, преобразующее активность сердечных рефлексов и вазомоторного центра. Наряду с изменением частоты пульса, они могут вызывать аритмии различных типов, а также изменение кровоснабжения и сократительной функции миокарда [29, 65, 68, 136]. Моделирующие влияния гипоталамус организует, исходя из широкого спектра приходящей от интерорецепторов афферентной сигнализации. В соответствии с информацией от экстерорецепторов кора больших полушарий приспособливает деятельность сердца и его гемодинамическую производительность. Как и гипоталамус, кора головного мозга способно как тормозить, так и облегчать рефлексы на сердце. На изменения артериального давления и частоты сердцебиений влияет раздражение лимбических отделов коры головного мозга. Данные ряда авторов свидетельствуют, о том, что кора головного мозга вовлечена в эмоциональные реакции, при которых происходит изменение функционирования ССС [29, 47, 68, 151]. В управлении сердечной деятельностью, помимо центральных механизмов регуляции, существенную роль играют гуморальные механизмы регуляции. Многие процессы, происходящие в ССС, регулируют гормоны мозгового слоя надпочечников - катехоламины. Известно, что катехоламины в физиологических концентрациях повышают потребление кислорода миокардом в строгом соответствии с увеличением максимальной скорости его сокращений. Механизмами инактивации катехоламинов обладает сердечная мышца, что может в значительной степени ограничить действие адреналина и норадреналина. Сердце способно поглощать и связывать циркулирующие в крови или выделяющиеся окончаниями симпатических нервов катехоламины. Следует отметить, что под контролем не симпатических, а блуждающих нервов находятся катехоламины, не связанные в нервных структурах миокарда. Минералокортикоиды, по данным ряда авторов, влияют на сократимость сердца [29, 151, 188, 202]. Очень важно отметить, что стероидные гормоны депонируются в миокарде и выходят в условиях нарушения кровообращения, когда возникает необходимость в стимуляции функции сердца [29, 151, 188] .

1.3. Спектральные и фрактальные методы анализа сердечного ритма, оценка состояния вегетативного баланса и регуляторной устойчивости сердечно-сосудистой системы

Спектральный анализ строится на основе ритмограммы (интервальной тахограммы) с дальнейшим анализом Фурье, который включает оценку мощности частей спектра ритмограммы, которые отвечают различным диапазонам частот. За основу алгоритма Фурье-преобразования часто используется так называемое быстрое преобразование Фурье, но есть работы в которых был успешно задействован способ вычисления спектра по функции автокорреляционной вариации R-R-интервалов.

Анализ частотных составляющих ВСП привнес ощутимый вклад в понимание на изменение интервалов R-R под влиянием ВНС. В 1981 г. С.Аксельрод (S.Akselrod) с соавторами впервые предложили проводить анализа ВСП и количественную оценку парасимпатических и симпатических влияния с помощью спектрального метода. С того момента данное направление исследований непрерывно расширялось, в результате чего потребовалась стандартизация спектрального анализа ВСП. По данному вопросу эксперты Североамериканской ассоциации ритмологии и электрофизиологии и Европейской ассоциации кардиологов предложили единые требования, которые предъявлялись к методике, аппаратуре и единицам измерения для данных исследований. В 1996 г. данные рекомендации (“Стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое использование. Вариабельность сердечного ритма”) были опубликованы в журналах *European Heart Journal* и *Circulation*. В Стандартах строго расписаны границы спектральных диапазонов различных частотных компонентов ВСП, а также способы определения спектральной мощности и их физиологические корреляты [107, 109, 121, 122, 154].

Эфферентная активность блуждающего нерва составляет основную часть высокочастотной области спектра. С диапазоном LF дела более противоречивы, некоторые авторы рассматривают этот диапазон как маркер актив-

ности симпатии, другие считают, что данный диапазон включает параметры как симпатических, так и вагусных влияний [154, 121, 122].

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме спектрального изучения ВСП, а причиной тому является то что данный метод позволяет проводить оценку не только функционального состояния сердца, но и его вегетативную регуляцию. На данный момент спектральный анализ ВСП является наиболее информативным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [18, 66, 92, 108, 124, 139, 154, 253].

По данным некоторых исследователей, одним из критериев ВСП для прогноза являются сверхнизкочастотные колебания длительности RR-интервала (частоты ниже 0,04 Гц), которые определяют действия нескольких функциональных звеньев и определяют функциональную устойчивость, лабильность, резервные возможности и др. [19, 87, 140, 142, 154]. В то же время фрактальный анализ определяет неравновесные системы с большим числом степеней свободы, т.е. «самоорганизованную критичность» (СОК) [19, 34, 86, 87, 140, 142, 154].

Впервые эффект СОК была показан в научных работах Н.И. Музалевской и В.М. Урицкого (1998) [86, 87, 140, 154], которые определили возможность её для интерпретации в клинической практике, а также возможного прогноза прогрессирования патологии, сопряженных с риском внезапной остановки сердца [86, 87, 140, 154].

У здоровых беременных спектральный анализ ВСП показывает увеличения активности симпатической нервной системы, а также снижения парасимпатической, что создает предпосылки для возникновения ГГН [134].

В работах В. Урицкого с соавт. проведена фрактальная оценка для исследования патологических компонентов цикла сердечных сокращений. Критический анализ этих методов применительно к диагностике осложнений при опасных для жизни формах желудочковой аритмии приведен [86, 87, 140].

1.4. Современные аспекты интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии

В научной литературе достаточно подробно освещены основные принципы лечения преэклампсии и эклампсии. Просто невозможным представляется перечислить их все. Огромный спектр средств и препаратов, влияющих как на причины возникновения гипертензивных осложнений, так и на развившиеся патологические симптомы, охватывают их и они разнообразны. Наиболее правильную информацию о тактике действия врача дают нам Российские рекомендации и принятые в Республике Таджикистан Национальные рекомендации по ведению больных с данной патологией [6, 7, 9, 10, 11, 12, 31, 53, 63, 70, 71, 97, 98]. Наиболее эффективным способом лечения развившейся умеренной и тяжелой преэклампсии либо эклампсии, согласно этим рекомендациям, является своевременное родоразрешение с учетом срока беременности, состояния матери и плода. Проводится обязательно стационарное обследование и лечение беременной, исключением является легкая преэклампсия, когда допустимо тщательное амбулаторное наблюдение. Из-за гиперреактивности состояния нервной системы беременной для профилактики возникновения судорог при пре- и эклампсии показан строгий постельный режим с исключением внешних раздражителей. Для этого нужен строжайший покой, устранение слуховых, зрительных, болевых и тактильных раздражителей. Для достижения этой цели допускается медикаментозная седация: внутримышечно 25% раствор сульфата магния по 20 мл (не более 25 мл) каждые 6 ч в течение суток, препараты противосудорожного и гипотензивного действия, препараты фенотиазинового ряда, например аминазин, который обладает седативным эффектом (внутривенно по 1-2 мл 2,5% раствора вместе с 50 мл 40% раствора глюкозы), иногда применяют дроперидол в сочетании с диазепамом (седуксен), а также другие нейролептические и транквилизирующие препараты [3, 9, 10, 11, 26, 117].

При тяжелой пре- и эклампсии на ранних сроках беременности (22-24 недели) показано её прекращение, при более поздних сроках - 25-33 недели

– возможна её пролонгация при условии стабилизации состояния женщины на фоне профилактики РДС плода [31]. Прямым показанием к экстренному родоразрешению являются кровотечение из родовых путей и острая гипоксия плода (в срок свыше 22 недель беременности). Пролонгация беременности в сроки свыше 37 недель в условиях ПЭ и ЭК нецелесообразна, т.к. её риск максимален [31, 43, 44, 59, 72, 125, 171].

Особое место в лечении занимает противосудорожная и антигипертензионная терапия [2, 13, 14, 58].

Для противосудорожной терапии при ПЭ и ЭК, многими исследователями, рекомендуется магния сульфат, который по сравнению с другими препаратами (фенитоином и диазепамом) обладает выраженными преимуществами [110, 158, 167, 187]. При магниальной терапии во время ЭК авторы предлагают следовать схеме рекомендованной [110].

Антигипертензионную терапию, согласно клиническим рекомендациям, следует начинать при АД свыше 140/90 мм рт.ст. и поддерживать на уровне, безопасном для матери и плода: 130-150/80-95 мм рт.ст. [31, 63]. При этом рекомендуемыми гипотензивными средствами являются метилдопа, нифедипин и адrenoблокаторы, возможно использование амлодипина верапамила, клонидина [3, 26, 32, 33, 40, 53, 71, 156, 165, 182].

Применение ингибиторов АПФ, антагонистов кальция (дилтиазем и фелодипин), антагонистов рецепторов ангиотензина II, спиронолактон при беременности противопоказаны [31, 40, 41, 71, 132, 138]. Также следует воздержаться от применения атенолола и празозина.

Проводят инфузионную терапию, которая состоит из разных комбинаций кристаллоидов, а также оксигенацию крови. Последняя занимает важное место в лечении данной категории пациенток. Применение дегидратационной терапии способствует усилению диуреза, предупреждает гипертензию и развитие отек мозга. С этой целью при отсутствии гипертензии и сохранённой выделительной функции почек производят инфузию маннитола (внутривенно медленно 100-150 мл 10-15% раствора) или внутривенно фуросемид

(лазикс) 20-40 мг один раз в день (при необходимости назначают повторно). Белковыми препаратами производят коррекцию гипопроотеинемии и гиповолемии (альбумин, протеин, растворы сухой плазмы) [1, 4, 26, 31, 51, 71, 143]. Чтобы улучшить микроциркуляцию, необходимо введение глюкозо-новокаиновой смеси (100-200 мл 10-20% раствора глюкозы, 100 мл 0,5% раствора новокаина, 10-15 ЕД инсулина), реополиглюкин, гемодез (неокомпенсан).

Учёными-клиницистами доказана высокая эффективность применения длительных курсов комплексного лечения при умеренной ПЭ эндотелиальной дисфункции более высокими дозировками препаратов (25% раствор сернокислой магнезии по 30,0-40,0 мл ежедневно; 6% раствор рефортана по 250,0 мл № 5-7 через день; актовегин по 5,0 мл в сут № 5-10 через день) в различных комбинациях [54, 119, 203, 257]. С целью профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода они также применяли дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза в день в течение 2 дней [119].

С целью улучшения профилактики и лечения осложнений, возникающих у родильниц с гестозами, в последние годы появилось множество предложений по клиническому применению разных групп препаратов.

Например, для снижения оксидативного стресса активно обсуждается и рекомендуется применение активных донаторов оксида азота в виде L-аргинина [74, 88, 123, 128, 239], тивортина [15]

Как видно из вышеизложенных данных, лечению гипертензивных состояний при беременности посвящено огромное количество работ. К сожалению, как мы уже отмечали, не снижается ни число осложнений, ни материнская и перинатальная инвалидность и смертность. Это заставляет врачей разных профилей и специальностей проводить дальнейшие исследования в этой области, опираясь при этом на современные достижения медицины и новые технологии.

Таким образом выше приведенные нерешённые проблемы при ПЭ и ЭК будут рассмотрены в данной диссертационной работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала

Проанализированы результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования 100 небеременных и беременных женщин в третьем триместре, которых условно разделили на 4 группы: 1 группа - 20 (20,0%) практически здоровых небеременных женщин (ПЗНЖ) детородного возраста; 2 группа - 20 (20,0%) женщин с физиологическим течением беременности (ФТБ); 3 группа – 35 (35,0%) беременных с тяжелой преэклампсией (ТПЭ); 4 группа – 25 (25,0%) беременных с эклампсией (ЭК) (рис. 1, 2). Лечение и обследование беременных было проведено на кафедре акушерства и гинекологии, который базируется в ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН РТ», городском родильном доме №3, и кафедре эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ на базе ГУ ГНЦРиД АМН МЗиСЗН РТ.

Диагноз ТПЭ и ЭК при поступлении беременных в стационар ставился на основании критериев и рекомендаций ВОЗ.

Тяжесть состояния и прогноз проводился по APACHE II, а также шкале полиорганной дисфункции – MODS.

Критерием отбора для проведения исследования было: информированное согласие пациентов и здоровых доноров, сравнимый возраст и паритет, отсутствие мензиса во время обследования и практическое здоровье в группе ПЗНЖ, отсутствие психической и неврологической нарушений, эпилепсии и других заболеваний ЦНС у ПЗНЖ, а также беременных женщин с ТПЭ и ЭК.

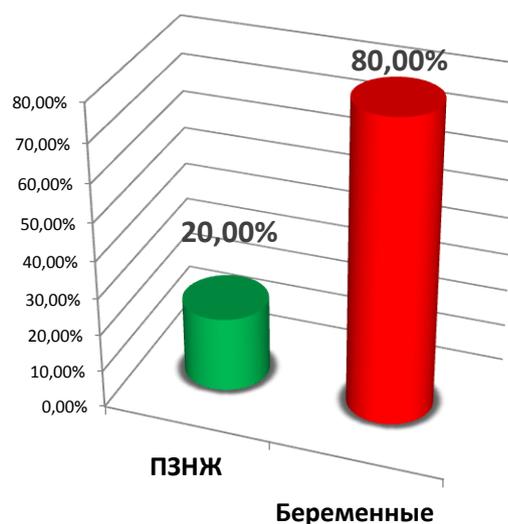


Рис.1. Характеристика обследованных по количеству



Рис.2. Распределение больных по группам

Возраст всех обследованных ПЗНЖ, беременных с ФТБ и патологией составил от 18 до 40 лет (табл. 1).

Таблица 1

Количество исследованных по группам в зависимости от возраста

Группы	Возраст и количество женщин по группам, лет					
	до 19	20-24	25-29	30-34	35-39	старше 40
ПЗНЖ n=(20)	8 (40,0%)	7 (35,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)
ФТБ n=(20)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	2 (10,0%)	2 (10,0%)
ТПЭ n=(35)	4 (11,4%)	5 (14,3%)	10 (28,6%)	9 (25,7%)	6 (17,1%)	1 (2,9%)
ЭП n=(25)	3 (12,0%)	4 (16,0%)	6 (24,0%)	7 (28,0%)	3 (12,0%)	2 (8,0%)
Всего n=(100)	19 (19,0%)	20 (20,0%)	22 (22,0%)	21 (21,0%)	12 (12,0%)	6 (6,0%)

Примечание: проценты к общему количеству больных по группам

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что ТПЭ и ЭК могут развиваться во весь репродуктивный период, но наиболее часто в возрасте 20-34 лет, составляя 68,3% (41) от общего количества больных, хотя патология

может возникать как в более раннем, так и в позднем возрасте. ТПЭ наиболее часто развивается в возрасте от 25 до 39 лет: 25-29 лет - 28,6%, 30-34 года - 25,7%, 35-39 лет - 17,1%. ЭК чаще возникала в возрасте от 20 до 40 лет: 20-24 года - 16,0%, 25-29 лет - 24,0%, 30-34 года - 28,0%, 35-39 лет - 12,0%, 40 и старше - 8,0%.

При анализе количества прошедших беременностей и родов, а также паритета беременных с ТПЭ и ЭК выявлено, что 1 роды были у 20 (33,3%), 2-3 родов – у 25 (41,7%), 4 родов и более - у 15 (25,0%). Также из анамнеза жизни выявлено, что количество прошедших беременностей на порядок было выше, чем родов, и отмечено существование средней обратной связи между паритетом родов и наличием ТПЭ и ЭК. Кроме количества беременностей и родов, их течение и исходы, короткие межродовые периоды также являются факторами риска развития ТПЭ, ЭК и их осложнений.

Экстра- и интрагенитальная патология также является отягчающим фактором ТПЭ и ЭК. У обследованных беременных нами был выявлен низкий индекс здоровья, обусловленный наличием фоновой экстрагенитальной патологии у 86,0%, в тоже время более чем 35,0% женщин в анамнезе имеют сочетание двух, трех и более соматических заболеваний. У беременных с ТПЭ и ЭК в 74,2% и 76,0% случаев была выявлена анемия разной степени тяжести, заболевания сердечно-сосудистой системы - у 8,6% и 8,0%, клинические и лабораторные проявления хронических болезней почек - у 71,4% и 72,0%, болезни органов дыхания – у 34,3% и 36,0% и различных нарушений эндокринной патологии - у 11,4% и 8,0% соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии по группам

Группы	Количество женщин по группам				
	Анемия	ССЗ	ХБП	БОД	ЭП
ТПЭ n=(35)	26 (74,2%)	3 (8,6%)	25 (71,4%)	12 (34,3%)	4 (11,4%)
ЭК n=(25)	19 (76,0%)	2 (8,0%)	18 (72,0%)	9 (36,0%)	2 (8,0%)

Примечание: проценты к общему количеству больных по группам

Наличие фоновой экстрагенитальной патологии значительно утяжеляло течение ПЭ.

В зависимости от тяжести клинического и лабораторного течения анализ осложнений беременности при ТПЭ и ЭК показал (табл. 3), что наиболее часто встречающимися осложнениями были: угроза прерывания беременности - 54,3% и 68,0%, рвота беременных- 48,6% и 64,0%, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) - 62,8% и 72,0%, задержка развития плода (ЗРП) - 34,2% и 40,0% соответственно.

Таблица 3

Осложнения беременности при ТПЭ и ЭК при поступлении

Характер осложнений	Рвота беременных	Угроза прерывания беременности	Маловодие	Многоводие	ФПН	ЗРП
ТПЭ n =35	17 (48,6%)	19 (54,3%)	4 (11,4%)	5 (14,2%)	22 (62,8%)	12 (34,2%)
ЭК n =25	16 (64,0%)	17 (68,0%)	5 (20,0%)	6 (24,0%)	18 (72,0%)	10 (40,0%)

Примечание: проценты к общему числу по группам

Таким образом, состояние беременныхс ТПЭ и ЭК при поступлении в стационар на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований можно охарактеризовать как тяжелое или критическое с полиорганными осложнениями, которые требуют специальные методы диагностики и комплексной интенсивной терапии.

2.2. Методы исследования

Во время поступления беременных женщин в клинику проводились общепринятые методы клинических исследований (жалобы, анамнез жизни, заболевания, акушерский). Выявлялись сопутствующие заболевания и осложнения беременности в соответствии с целями и задачи нашей работы. Также при поступлении и в динамике выполнялись лабораторные и инструментальные исследования.

Критериями для постановки диагноза ТПЭ являлось повышение САД от 160 мм рт. ст. и более, ДАД - от 110 и более мм рт. ст., протеинурия до 3 г/л (за 24 часа) или в двух подряд собранных образцах мочи (интервал не менее 4 часа), когда выявлялся один 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; ЭК - судороги или кома на фоне критериев ТПЭ. В третьем триместре беременности любой судорожный синдром расценивался, как эклампсия, до тех пор, пока не выставлялся соответствующий диагноз.

С учётом целей и задачами работы, кроме проведенных биохимических, общеклинических и инструментально-лабораторных исследований, было проведено исследование ответов фрактального и спектрального анализов, а также проводилась оценка степени интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС и вегетативной сосудистой регуляции, а также состояние вегетативного баланса при ФТБ, у ПЗНЖ и у беременных ЭК и ТПЭ в третьем триместре.

Метод исследования спектрального анализа и фрактальной оценки кардиоинтервала основывался на методике Н.И. Музалевской и В.М. Урицкого (Российский центр фундаментальных и прикладных исследований для медицины при Санкт-Петербургском Государственном университете). Выделение последовательности R-R_i и последующую обработку данных проводили цифровым методом «*online*» на компьютерной программе с использованием переносного ноутбука «Cortege 660 cmToshiba».

Для определения нормативов при ФТБ и у ПЗНЖ проводилась запись ЭКГ в течении 10 минут. Электроды были наложены по схеме первого стандартного отведения, в таком положении проводилась запись R-R-интервалов. Покой и отдых в течении 10 минут являлся обязательной предпроцедурной подготовкой. Для правильной статистической обработки нужно зарегистри-

ровать и записать более 256 кардиоциклов. В исходе компьютерной обработки записей ЭКГ и анализа характера и длительности интервала R-R высчитывались следующие параметры: σ_{RR} , β , $\Delta f_{унч}$, $\Delta f_{нч}$, $\Delta f_{вч}$, ИВБ.

На рисунке 3 можно увидеть пример нормальных показателей основных параметров фрактальной оценки кардиоинтервала и спектрального анализа и вариабельность сердечного ритма у ПЗНЖ.

По состоянию спектрального, фрактального анализа, вегетативного баланса и оценки степени интеграции системных связей, т.е. фактически преобладания симпатической или парасимпатической иннервации на сосудистый тонус мы определяли показатели общей и легочной гемодинамики, тип кровообращения, а также влияние этих процессов на систему гемостаза у беременных с ТПЭ и ЭК.

Гемодинамику изучали эхокардиографическим методом (Feigenbaum H., 1996; Осипов М.А., Шиллер Н., 1993;) по стандартной методике Американской ассоциации Эхо-КГ.

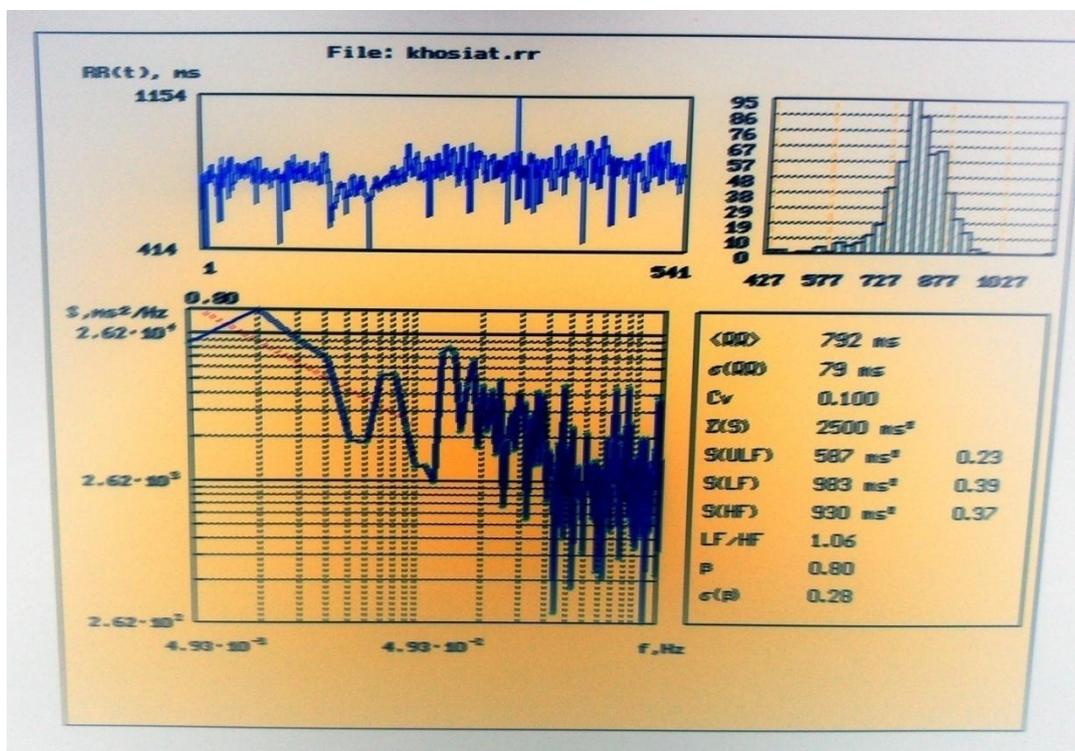


Рис.3. Спектр мощностей и фрактальный анализ кардиоинтервала и ВСР у практически здоровой небеременной женщины

Для определения ударного объёма, при невозможности использования Эхо-КГ, применялась формула Старром адаптированная Зильбером А.П.:

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

где: P/V - соотношение роста (см) и массы тела (кг), ДД - диастолическое давление, ПД - пульсовое давление. Корреляционный коэффициент равен 0,63.

Показатели гемодинамики среднединамическое артериальное давление (АДср), число сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), работа левого желудочка (РЛЖ), работа правого желудочка (РПЖ) (кгм/мин) и др., рассчитывали по общепринятым формулам.

Легочной кровоток в ЛА оценивали по методике А. Dabestani. Среднее давление в легочной артерии СрДЛА мм рт.ст. рассчитали по А. Kitabatake и соавт.

В стационаре, в процессе проведения комплексной интенсивной терапии и в динамике осуществлялись заборы проб крови на развернутую коагулограмму. Определение показателей гемостаза осуществлялось по общепринятым методикам: время свертывания крови по Ли-Уайту, антитромбин III (АТ III), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), тромбоциты, гемоглобин и гематокрит.

Все результаты обработаны вариационной, разностной статистикой с вычислением $M \pm m$ и с определением показателя статистической значимости различий (t). Если по таблице Стьюдента вероятность возможной ошибки была $P < 0,05$, то разница считалась достоверной. Для сравнения зависимых выборок, парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Вилкоксона, а для сравнения независимых выборок - по U-критерию Манна-Уитни.

ГЛАВА 3. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ФРАКТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАЦИИ КАРДИОИНТЕРВАЛА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ

Для клинической оценки вегетативной регуляции сердечного ритма одним из наиболее информативных методов является определение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Также, этот метод является независимым и надёжным прогностическим показателем не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и при другой патологии [102].

Одной из важных причин развития осложнений при этой патологии является, то что при беременности в организме женщины происходит включения адаптивных и компенсаторных механизмов в системе «мать-дитя» и поддержания гомеостаза в организме женщины. В связи с этим последствиями нарушения процессов адаптации во время беременности часто является ПЭ и ЭК, которые можно охарактеризовать как симптомокомплекс полисистемной недостаточности, что в большей степени зависит от функционального состояния ВНС [13]. В третьем триместре у беременных с физиологическим течением беременности (ФТБ) наблюдается умеренный тонус симпатки, при тяжелой преэклампсии (ТПЭ) и ЭК значительно превышающая показатели при ФТБ, что, предположительно, является одним из важных механизмов в возникновении приступа эклампсии [13, 46, 101].

Коллективом авторов [96] сообщается о способе оценки стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре по спектральному анализу вариабельности ритма сердца по показателям $S_{НЧ}$ (появляются под влиянием парасимпатической и симпатической систем, отражают степень симпатической активации, регулируются за счёт барорецепторов) и $S_{ВЧ}$ – влияние парасимпатической активации и отражают активность объемной (дыхательной, парасимпатической) регуляции, $ИВБ=S_{НЧ}/S_{ВЧ}$, который указывает на то что вегетативный статус является следствием адаптационного механизма. Необходимо отметить, что диапазон $УНЧ - S_{УНЧ}$, характеризует внесердечную регуляцию сердечного ритма со стороны ЦНС. Последние исследования показали, что

одним из механизмов развития ТПЭ и ЭК является эндотелиальная дисфункция, запускающая сложный комплекс нарушений, пусковым механизмом которого является дисбаланс ВНС с чрезмерной активацией симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем с запуском каскада свертывания, проферментно-ферментного комплекса каскада комплемента, фибринолиза и образования кининов, вызываемая «повреждающим фактором» - плацентой и плодом, поддерживаемая выраженной гипоксией.

В связи с этим нами использована неинвазивная методика Н.И. Музалевской и В.М. Урицкого, разработанная в РЦФиПИ для медицины при СПГУ.

3.1. Спектральный анализ вариации кардиоинтервала у беременных с физиологическим течением, тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре

Исходя из целей и задач нашего исследования, нами проведено исследование результатов спектрального анализа вариации кардиоинтервала во всех диапазонах мощностей ($S_{\text{Унч}}$, $S_{\text{Нч}}$, $S_{\text{Вч}}$) у 100 женщин, условно разделенных на 4 группы: 1 группа - 20 (20,0%) ПЗНЖ; 2 группа - 20 (20,0%) женщин с ФТБ; 3 группа - 35 (35,0%) беременных с ТПЭ; 4 группа - 25 (25,0%) с ЭК (табл. 4).

$S_{\text{Унч}}$, $S_{\text{Нч}}$, $S_{\text{Вч}}$ – показатели спектральной мощности в трех частотных поддиапазонах, отражающие внутрисердечную рецепцию регуляторного воздействия на деятельность сердца по принципу иерархии соподчиненных отделов нервной системы: УНЧ отражают деятельность высших отделов ЦНС, НЧ отражают деятельность парасимпатической и симпатической систем.

Анализ показателей спектральных мощностей показал различие во всех исследуемых группах (табл. 4).

В 1-ой группе ПЗНЖ спектр мощностей в трех частотных поддиапазонах в наших наблюдениях составил: $S_{\text{Унч}} - 0,36 \pm 0,02$, $S_{\text{Нч}} - 0,33 \pm 0,02$, $S_{\text{Вч}} -$

0,31±0,03, ИВБ-1,75±0,16, что соответствует нормативным значениям и вегетативному балансу здоровых нерожавших женщин. Впервые в Республике Таджикистан определена норма спектральных мощностей для ПЗНЖ.

При анализе спектральных мощностей 2-ой группы при ФТБ отмечается умеренная симпатикотония, по сравнению с показателями в трех частотных поддиапазонах 1-ой группы ПЗНЖ. Выявлено достоверное снижение $S_{\text{нч}}$ на 25,0% ($p < 0,001$), характеризующих выраженные гормональные сдвиги и активизацию метаболизма в регуляции эндотелиальной функции; повышение спектра $S_{\text{нч}}$ - на 36,4 % ($p < 0,001$) отражает степень симпатической активации под влиянием симпатической и парасимпатической систем при физиологическом течении беременности; статистически недостоверное снижение $S_{\text{вч}}$ - на 9,8% характеризует влияние парасимпатической активации, отражает активность объемной парасимпатической и дыхательной регуляции в этой группе беременных, по сравнению с ПЗНЖ. ИВБ в этой группе имел тенденцию к повышению на 20%, по сравнению с показателем у ПЗНЖ, что характеризует направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации.

В 3-ей группе у беременных с ТПЭ анализ спектров мощностей показал значительные сдвиги во всех в трех частотных поддиапазонах, указывающих на вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонии, нарушение экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальной дисфункции. Выявлено достоверное различие показателей спектральных мощностей, по сравнению с 1-ой и 2-ой группами: $S_{\text{нч}}$ снижены на 44,4% ($p < 0,001$) и на 25,9 % ($p < 0,05$); $S_{\text{нч}}$ достоверно повышены на 103,0% ($p < 0,001$) и на 48,9% ($p < 0,001$); $S_{\text{вч}}$ достоверно снижены на 58,1% ($p < 0,001$) и на 53,57% ($p < 0,001$); ИВБ достоверно повышен на 230,4% ($p < 0,001$) и на 176,6% ($p < 0,001$) (таб. 4).

Таким образом, полученные данные спектров мощностей в 3 группе у беременных с ТПЭ можно интерпретировать следующим образом: начальная часть спектра – $\Delta f_{\text{нч}}$ указывает на нарушение экстракардиальной регуляции сердечного ритма со стороны центральной нервной системы через выражен-

ные гормональные нарушения и влияние гипоталамо-гипофизарной и лимбической систем, а также повышение метаболизма и эндотелиальную дисфункцию; средняя часть спектра - $\Delta f_{нч}$ у этого контингента беременных указывает на значительное повышение степени симпатической активации и нарушение барорегуляторной функции; спектр высоких частот – $\Delta f_{вч}$ указывает на значительное снижение парасимпатической активности и нарушение механизмов ее регуляции.

Таблица 4

Показатели спектральных мощностей $S_{унч}$, $S_{нч}$, $S_{вч}$ и ИВБ ($M \pm m$)

Показатели	1 группа ПЗНЖ n=20	2 группа ФТБ n=20	3 группа ТПЭ n=35	4 группа ЭП n=25
$S_{унч}$ $\Delta f_{унч}=4,0 \times 10^3 \dots 4,0 \times 10^2$ Гц	0,36±0,02	0,27±0,02 -25,0%***	0,20±0,02 -44,4%*** -25,9%*	0,16±0,02 -55,5%*** -40,7%*** -20%
$S_{нч}$ $\Delta f_{нч}=4,0 \times 10^{-2} \dots 0,15$ Гц	0,33±0,02	0,45±0,02 +36,4%***	0,67±0,02 103,0%*** 48,9%***	0,72±0,02 +118,2%*** 60,0%*** 7,5%
$S_{вч}$ $\Delta f_{вч}= 0,15 \dots 0,4$ Гц	0,31±0,03	0,28±0,03 -9.8%	0,13±0,03 -58.1%*** -53,57%***	0,12±0,02 -61,3%*** -57,1%*** -7,7%
ИВБ усл. Ед	1,75±0,16	2,10±0,13 +20,0%	5,81±0,40 +230,4%*** +176,6%***	8,1±0,51 +362,9%*** +285,7%*** +39,4%***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; курсив - % ПЗНЖ к ФТБ, ТПЭ, ЭК; жирный шрифт - % ФТБ к ТПЭ, ЭК; обычный шрифт – % ТПЭ к ЭК

Значительные сдвиги ИВБ указывают на дисбаланс и направленность вегетативного сдвига к преобладанию симпатической активации, что выражается клиническими проявлениями в виде: выраженной гипертензии, значительной тахикардии, гиперфункции щитовидной железы, сухости кожи и ее похолоданием, гипосаливации, нарушений ЭКГ и повышении показателя Р/Т, повышенной возбудимости и плохой переносимости шума, яркого света, вы-

сокой температуры, что является провоцирующими факторами развития приступа эклампсии.

В 4-ой группе у беременных с ЭК анализ спектров мощностей показал значительные сдвиги во всех в трех частотных поддиапазонах, указывающие на значительный вегетативный дисбаланс с выраженным преобладанием симпатикотонии, нарушением экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальной дисфункции, более выраженных, чем у больных 3 группы с ТПЭ (табл. 4).

Выявлено достоверное различие по сравнению с 1-ой, 2-ой и 3-ей группами: Сунч- достоверное снижение на 55,5% ($p<0,001$) и на 40,7% ($p<0,001$), тенденция уменьшения на 20,0%; Снч - достоверное повышение на 118,2% ($p<0,001$), на 60,0% ($P<0,001$) и тенденция повышения на 7,5%, по сравнению с показателями 3-ой группы с ТПЭ; Свч – достоверное снижение на 61,3% ($p<0,001$), на 57,1% ($P<0,001$) и недостоверное уменьшение на 7,7%, по сравнению с 3-ой группой; ИВБ достоверно повышен на 362,9% ($p<0,001$) и на 285,7% ($p<0,001$), а также на 39,4% ($p<0,001$), по сравнению с показателем ИВБ 3-ой группы при ТПЭ. Сдвиги ИВБ показывают на наличие дисбаланса в сторону преобладания симпатической активации. По нашему мнению это является основой клинических проявлений развития приступа ЭК.

Таким образом, впервые определенные нормы ВСР по показателям Сунч, Снч, Свч и ИВБ у ПЗНЖ соответствуют нормативным значениям и могут быть использованы в клинической практике в Республике Таджикистан.

При ФТБ незначительная симпатикотония является механизмов обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза во время беременности в 3 триместре.

У беременных с ТПЭ и ЭК в третьем триместре выявляются нарушения экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальной дисфункции с преобладанием симпатической активации, нарушением барорегуляции и гипертензии, адаптационных механизмов с развитием симптомокомплекса полиорганной недостаточности.

У беременных при ФТБ и патологии, а также при различных клинических ситуациях целесообразно оценить состояние ВНС с помощью спектрального анализа мощностей вариации кардиоинтервала и ИВБ, т.к. эти показатели могут рассматриваться как предикторы развития эклампсии, а также могут быть использованы для прогнозирования, определения степени тяжести и эффективности лечебных мероприятий.

3.2. Фрактальная оценка вариации кардиоинтервала у беременных с физиологическим течением, тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре

Дисбаланс ВСР при ТПЭ и ЭК, характеризующийся напряжением вегетативных центров можно считать одним из предикторов усиление тяжести и развития летального исхода, в связи с чем его определение признано достаточно информативной методикой и независимым прогностическим критерием при различных патологиях [13, 46, 86, 101, 102, 140, 154].

В связи с этим исследование и оценка характеристики фрактального показателя ВСР является актуальной задачей медицины критических состояний и в том числе при патологии беременности.

С этой целью нами было проведено исследование результатов фрактального анализа, оценка степени интеграции системных связей по показателям σ_{RR} и β .

Медико-физиологическая интерпретация показателей фрактальной оценки различается во всех группах исследованных здоровых, беременных с ФТБ и патологией (табл. 5).

Проведенный анализ фрактальной оценки у ПЗНЖ 1-ой группы выявил устойчивость ЭКР и показателей степени интеграции системных связей, которые формируются со стороны ЦНС, и в наших наблюдениях составили: длительность кардиоинтервала RR (мс) - $782,3 \pm 14,80$, вариабельность кардиоинтервала σ_{RR} - $0,99 \pm 0,11$ и степень устойчивости регуляции сердечного ритма β - $0,97 \pm 0,12$, что соответствует нормативным значениям (табл. 5).

Впервые в Республике Таджикистан определены нормальные показатели фрактального анализа.

При анализе показателей у 2-ой группы при ФТБ отмечается незначительная симпатикотония с преобладанием симпатической иннервации со снижением степени интеграции системных связей, по сравнению с показателями 1-ой группы ПЗНЖ (табл. 5). Выявлено достоверное снижение RR (мс) на 17,2% ($p < 0,001$), характеризующееся компенсаторным увеличением ЧСС во время беременности; уменьшением variability кардиоинтервала σ_{RR} на 28,3% ($p < 0,05$), что указывает на ригидный ритм и снижение тонуса стохастической регуляции, отражая гомеостатический процесс при ФТБ; статистически недостоверное снижение степени устойчивости регуляции сердечного ритма β - на 7,2%, что все-таки характеризует сохранение ЭКР со стороны ЦНС при физиологическом течении беременности.

Таблица 5

Показатели фрактальной оценки ВСР ($M \pm m$)

Параметры	1 группа ПЗНЖ n=20	2 группа ФТБ n=20	3 группа ТПЭ n=35	4 группа ЭП n=25
RR(мс)	782,3±14,80	648,1±6,6 -17,2%***	600,2±35,0 -23,3%*** -7,4%	470,1±36,1 -39,9%*** -27,5% *** -21,7%*
σ_{RR}	0,99±0,11	0,71±0,08 -28,28%*	0,43±0,07 -56,56%*** -39,43% *	0,14±0,09 -85,8%*** -80,3% *** -67,4%*
β	0,97±0,12	0,90±0,11 -7,21%	0,56±0,07 -42,27%*** -37,78%***	0,13±0,06 -86,6%*** -85,5%*** -76,8% *

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; курсив - % ПЗНЖ к ФТБ, ТПЭ, ЭК; **жирный шрифт** – % ФТБ к ТПЭ, ЭК; обычный шрифт – % ТПЭ к ЭП

В 3-ей группе у беременных с ТПЭ статистический анализ выявил достоверные различия показателей RR, σ_{RR} и β , по сравнению с данными 1 и 2 групп: по RR выявлено снижение на 23,3% ($p < 0,001$) и тенденция к умень-

шению на 7,4%; по σ_{RR} достоверное снижение на 56,6% ($p<0,001$) и на 39,43% ($p<0,05$); по показателю β достоверное снижение на 42,3% ($p<0,001$) и на 37,8% ($p<0,001$) соответственно. Полученные данные фрактальной оценки степени интеграции системных связей у беременных с ТПЭ указывают на статистически достоверное нарушение ЭКР со стороны ЦНС и ВСР, что приводит к значительной симпатикотонии и повышению среднединамического, систолического и диастолического артериального давления, тахикардии, нарушению гомеостатических процессов регуляции устойчивости сердечного ритма вследствие выраженных гормональных нарушений, влияния гипоталамо-гипофизарной и лимбической систем, а также повышения метаболизма и эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь при дальнейшем дисбалансе может привести к развитию приступа эклампсии (табл. 5).

В 4-ой группе у беременных с ЭК анализ фрактальной оценки показал значительные сдвиги всех трех показателей, указывающих на значительные нарушения экстракардиальной регуляции, симпатикотонию, вегетативный дисбаланс, по сравнению с показателями беременных 3 группы с ТПЭ, при ФТБ и у ПЗНЖ.

Выявлено достоверное снижение между показателями 4 группы, по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами: снижен RR (мс) на 39,9% ($p<0,001$), на 27,5% ($p<0,001$), а также на 21,7% ($p<0,05$) соответственно по группам; σ_{RR} достоверно снижен на 85,8% ($p<0,001$), на 80,3% ($p<0,001$) и на 67,4% ($p<0,05$); также отмечается достоверное снижение степени устойчивости регуляции сердечного ритма β на 86,60% ($p<0,001$), на 85,55% ($p<0,001$) и на 76,8% ($p<0,05$) соответственно (табл. 5). У беременных с ЭК выявляется значительное снижение степени устойчивости регуляции сердечного ритма в связи с нарушением ЭКР со стороны ЦНС, дисбаланс и направленность вегетативного сдвига к выраженному преобладанию симпатической активации, находящихся в суперкритической зоне, что значительно усугубляет течение беременности и её осложнений - ТПЭ и ЭК.

Таким образом, впервые определенные нормы ЭКР по показателям RR, σ_{RR} и β у ПЗНЖ соответствуют нормативным значениям и могут быть использованы в клинической практике в Республике Таджикистан.

Отмечается незначительная симпатикотония с сохранением ЭКР со стороны ЦНС, интеграции системных связей при ФТБ, что адекватно коррелирует с адаптационной нагрузкой, отражая гомеостатический процесс регуляции устойчивости сердечного ритма. При этом вариабельность сердечного ритма характеризуется компенсаторным механизмом обеспечения адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза в 3 триместре беременности.

В 3 триместре беременности при ТПЭ и ЭК выявляются выраженные нарушения экстракардиальной регуляции со стороны ЦНС и вариабельности сердечного ритма, метаболизма и эндотелиальная дисфункция с выраженным преобладанием симпатической активации, статистически более значимых при ЭК.

Устойчивое отклонение от режима нормальной регуляции вариабельности ритма в сторону низких ($\sigma_{RR} < N$) или высоких ($\sigma_{RR} > N$) значений, а также выраженные нарушения интеграции системных связей β , формирующих ЭКР со стороны ЦНС, могут рассматриваться как предикторы развития эклампсии, а также использованы для прогнозирования, определение степени тяжести и эффективности терапии ТПЭ и ЭК.

3.3. Возможности использования спектральной и фрактальной оценки в определении степени тяжести и прогноза развития при тяжелой преэклампсии и эклампсии у беременных женщин в третьем триместре

Определение уровня тяжести, прогноза развития ТПЭ и ЭК у беременных женщин в третьем триместре являются серьезной проблемой современной медицины, так как возникновение приступов эклампсии почти в одной трети случаев происходит без каких-либо причин и внезапно, хотя имеется достаточно общепринятых способов определения степени тяжести ПЭ и ЭК

по рекомендации ВОЗ и классификации МКБ 10-го пересмотра (1998). Однако, слабым является недостаточный уровень прогнозирования приступов эклампсии, так как у 20-38% пациенток с эклампсией развитие судорог было неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов гестоза [110], нет критериев эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса и других патогенетических критериев диагностики.

Известны методы клинической оценки вегетативных нарушений по различным признакам (кожа, саливация, дермографизм, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), функция щитовидной железы и др., отношение амплитуды зубца Р к зубцу Т во втором отведении ЭКГ (норма 0,42-0,83), а также индекс Кердо (усл. ед).

Однако, недостатком этого клинического метода является то, что только по этим клиническим показателям не определяется степень тяжести и также невозможен прогноз развития ПЭ и ЭК.

Известен способ оценки стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре по спектральному анализу variability ритма сердца по показателям: $S_{нч}$, $S_{вч}$, ИВБ [96]. Недостатком данного способа является то, что не определяется диапазон спектра ультранизких частот $S_{унч}$ ($\Delta f_{унч}=4,0 \times 10^{-3} \dots 4,0 \times 10^{-2}$ Гц).

Более объективная оценка тяжести по Савельевой также может отражать тяжесть процесса, но прогнозирование приступа эклампсии затруднено.

На основании полученных нами данных спектрального и фрактального анализов у ПЗНЖ, при ФТБ, УПЭ, ТПЭ и ЭК беременных в третьем триместре по показателям **ИВБ**, σ_{RR} , β можно выделить 5 зон вегетативного баланса и интеграции системных связей для ЭКР:

1. **Зона стабильного вегетативного баланса** (ПЗНЖ): σ_{RR} от 0,88 до 1,10, β от 0,85 до 1,09, **ИВБ** от 1,59 до 1,91;
2. **Зона адаптация** (ФТБ): σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, **ИВБ** от 1,97 до 2,23;

3. **Субкритическая зона** (УПЭ): σ_{RR} от 0,5 до 0,6; β от 0,65 до 0,75, ИВБ от 3,0 до 4,4;
4. **Критическая зона** (ТПЭ): σ_{RR} от 0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21;
5. **Суперкритическая зона** (ЭК): σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61.

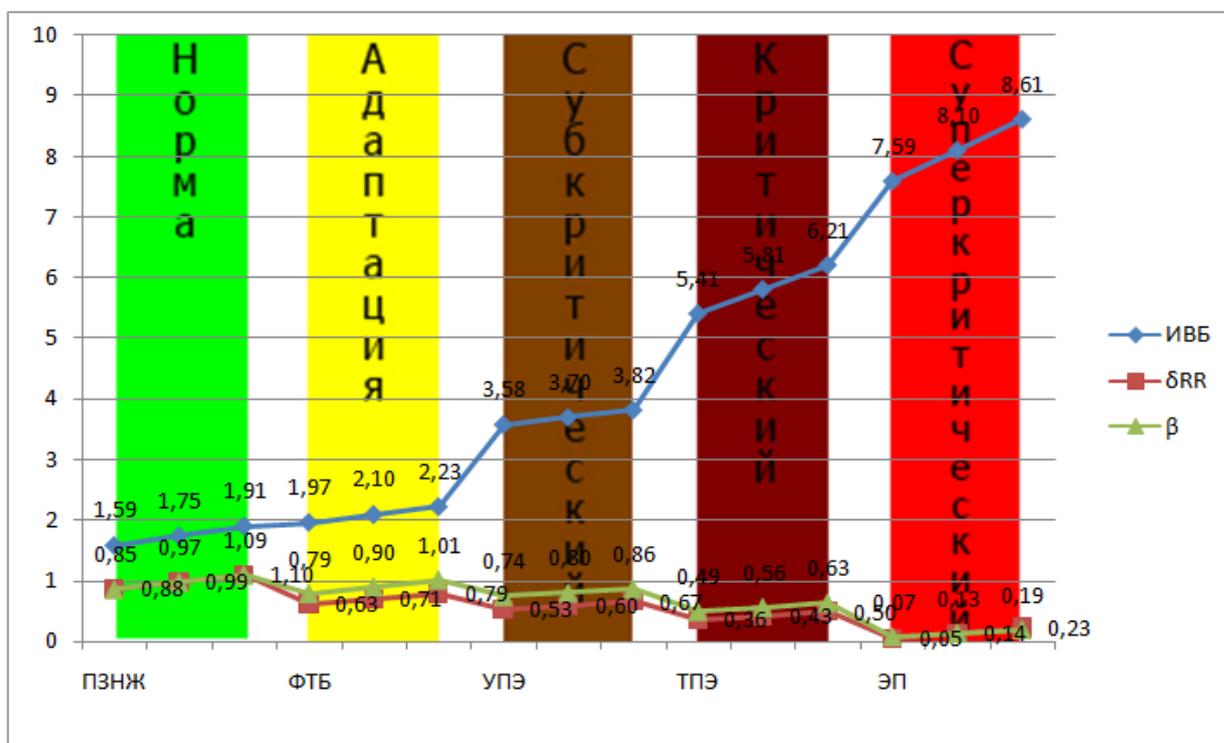


Рис.4. Модуль устойчивости вегетативного статуса для определения степени тяжести и прогноза развития ТПЭ и ЭП.

Таким образом, неинвазивный способ спектральной и фрактальной оценки ВСР указал на нарушения интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС и вариабельность кардиоинтервала, что дает реальную динамическую оценку тяжести состояния и возможность прогнозирования развития ПЭ и ЭК намного раньше, чем другие способы. Особенно важным представляется, что при данном способе также возможен неинвазивный контроль эндотелиальной, метаболической и барорегуляторной дисфункции у беременных с ПЭ и ЭК. Данный способ доказывает свою эффективность и полезность в медицине, а именно в акушерстве и гинекологии,

анестезиологии и реаниматологии для диагностики, определения степени тяжести, прогноза развития ТПЭ и ЭК, а также своевременности проведения и контроля лечебных мероприятий у беременных женщин в третьем триместре.

Применение способа диагностики является неинвазивным, легко доступным, малозатратным, возможно его выполнение на всех уровнях оказания медицинской помощи, что способствует выявлению баланса вегетативного статуса у беременных женщин на всех сроках. Он также позволяет определять степень тяжести и прогнозирование тяжести, развитие приступов эклампсии, проводить профилактическую, базисную терапию и наиболее эффективный контроль с меньшей затратой лечебных препаратов, труда и времени медицинских работников, с наименьшим вредом для здоровья беременных женщин и плода, по сравнению с другими способами. Данный способ может использоваться самостоятельно или включен в алгоритм диагностики и лечения беременных с ПЭ и ЭК.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА

4.1. Особенности центральной и легочной гемодинамики у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре в зависимости от вегетативного статуса

Доказанным фактором в патогенезе развития ТПЭ и ЭК является генерализованный артериолоспазм, обусловленный различными причинами. Одним из основных звеньев в развитии этого патологического состояния является нарушение ВНС, приводящее к сложным системным нарушениям общей и регионарной гемодинамики, маточно-плацентарного кровотока, гемостаза, реологии и других сдвигов показателей гомеостаза, в конечном итоге вызывая развитие полиорганной недостаточности.

Многочисленные исследования показали, что во время беременности происходит перестройка всех функций организма женщины, в том числе состояния ВНС. Но факторы, приводящие к нарушению процессов адаптации во время беременности, нередко вызывают развитие ТПЭ и ЭК, что в небольшой степени зависит от функционального состояния ВНС.

По данным научных исследований, в третьем триместре у беременных с ФТБ отмечается умеренная симпатикотония, как компенсаторный адаптационный процесс, но при ТПЭ и ЭК выявляются значительно выраженная симпатикотония и артериолоспазм (глава 3), сдвиги ИВБ, указывающие на дисбаланс и направленность вегетативного сдвига к преобладанию симпатической активации, что выражается тяжелыми клиническими проявлениями и, возможно, является одним из важных механизмов в возникновении приступа эклампсии.

Поэтому в цели и задачи нашего исследования, входит обнаружение взаимосвязи между нарушениями ВНС, типами нарушения центрального, легочного кровообращения, показателями гемостаза, которые являются патогене-

нетическими звеньями развития гипоксии, осложнений до-, во время и в послеродовом периодах у беременных с ТПЭ и ЭК.

По результатам исследования вегетативного баланса, приведенных в главе 3, у беременных с ФТБ, ТПЭ и ЭК выявлено 5 зон (стабильного вегетативного баланса у ПЗНЖ, адаптация при ФТБ, субкритической при УПЭ, критической при ТПЭ и суперкритической при ЭК), что отражалось на клиническом течении данной патологии, риске утяжеления и возможности развития приступа эклампсии.

В многочисленных исследованиях установлены патогенетические механизмы развития ТПЭ и ЭК, которые выражаются в эндотелиальной дисфункции, генерализованной вазоконстрикции, гормональных нарушениях и других проявлениях, которые возможно определять инвазивными, лабораторными, труднодоступными и затратными методами.

Нами в виде альтернативной методики предлагается спектральная и фрактальная оценка вариабельности сердечного ритма. Ультранизкий спектр отражает экстракардиальную регуляцию сердечного ритма со стороны ЦНС, а также активность в регуляции метаболизма и эндотелиальной функции. $\Delta f_{нч}$ отражает степень симпатической активации и являются барорегуляторной характеристикой; $\Delta f_{вч}$ характеризует влияние парасимпатической активации и отражает активность объемной (парасимпатической, дыхательной) регуляции; ИВБ характеризует баланс или дисбаланс и направленность вегетативного сдвига. В то же время фрактальная оценка по показателю σ_{RR} характеризует тонус стохастической регуляции ВСР, отражая гомеостатический процесс регуляции устойчивости сердечного ритма); β - степень интеграции системных связей.

Таким образом, альтернативный, неинвазивный, доступный, малозатратный способ выявления фактического преобладания симпатической или парасимпатической иннервации на сосудистый тонус, центральную и регионарную гемодинамику, а также влияние этих процессов на систему гомоста-

за, возможно использовать по состоянию вегетативного баланса, спектрального, фрактального анализа и их оценки.

Для определения нарушений показателей ЦГ, ЛГ проведены эхокардиографические исследования системы кровообращения у беременных с ТПЭ и ЭК, изучена корреляционная зависимость с показателями спектрального и фрактального анализа ВСР, что отражает цели и задачи нашего исследования, а также имеет важнейшее клиническое значение для повседневной практики профильных специалистов.

Показатели общего кровообращения в зависимости от вегетативного статуса у беременных с ТПЭ и ЭК представлены в таблицах 6, 7 и сравнены с данными, полученными при ФТБ.

Исследования показали гемодинамическую неоднородность у беременных с ТПЭ и ЭК в 3 триместре. Это явилось патогенетической основой для индивидуально направленной антигипертензивной терапии и дальнейшей тактики у этого контингента женщин.

С помощью методики спектрального и фрактального анализов у ПЗНЖ достоверно выявлено, что у этой категории показатели находятся в пределах: σ_{RR} от 0,88 до 1,10, β от 0,85 до 1,09, ИВБ от 1,59 до 1,91 и определяют зону стабильного вегетативного баланса со стабильной гемодинамикой и его показателями ЧСС, УО, СИ, ОПСС и др. в нормативных значениях.

Исследование показателей гемодинамики и ВНС у женщин с ФТБ, при которой повышаются нагрузочные требования к матери и плоду, подтверждают данные других исследователей, что основной механизм компенсации этих потребностей происходит по адаптационным механизмам. ВНС претерпевает функциональные изменения, и вегетативный статус находится в зоне адаптации: σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, ИВБ от 1,97 до 2,23, при этом показатели системы кровообращения также компенсируются за счет увеличения СВ, снижающегося ОПСС и при необходимости компенсаторного регулирования ЧСС. При этом показатели СД, ДД и СДД остаются преде-

лах нормы, а в некоторых случаях даже отмечается тенденцию к их снижению (табл. 6).

Таблица 6

Показатели кровообращения в зависимости от вегетативного статуса у беременных с тяжелой преэклампсией

Показатели	ФТБ n=20	Критическая зона вегетативного статуса у ТПЭ n=35		
	Зона адаптации ВС	ЭРК n=8(22,8%)	ГиперРК n=5 (14,3%)	ГипоРК n=22(62,8%)
ЧСС, в мин	75,5±2,2	86,9±2,7 (+15,5%)*	98,1±1,6 (+29,9%)***	99,1±2,3 (+31,3%)***
СД, мм рт.ст.	110,2±1,2	165,0±2,6 (+53,3%)***	173,5±2,5 (+42,0%)***	180,9±5,2 (64,1%)***
ДД, мм рт.ст.	70,4±1,3	114,6±2,1 (+62,8%)***	109,0±1,9 (+54,8%)***	115,8±2,3 (+64,5%)***
СДД, мм рт.ст.	85,2±2,2	134,4±2,1 (57,7%)***	123,7±1,5 (+45,2%)***	136,3±2,2 (+60,0%)***
УО, мл	83,5±2,2	60,6±4,2 (-27,4%)***	68,1±3,1 (-18,4%**)	47,0±3,7 (-52,0%)***
СВ, л/мин	6,3±0,3	5,2±0,23 (-17,5%)*	6,7±0,27 (+6,3%)	3,9±0,24 (-38,0%)***
СИ, л/мин×м ²	3,5±0,12	3,3±0,13 (-5,7%)	4,2±0,10 (+20,0%)*	1,9±0,23 (-42,8%)***
ОПСС, дин/с×см ⁻⁵	1082,8±11,2	2032,5±89,4 (+87,7%)***	1443,1±48,6 (+33,3%)***	2705,4±89,2 (+149,8%)***
РЛЖ, кгм/мин	7,5±0,14	8,3±0,36 (+10,7%)	9,0±0,23 (+20,0%)**	8,5±0,5 (+13,3%)
СДЛА, мм рт.ст.	23,5±1,3	47,9±3,3 (+103,8%)***	48,0±2,7 (+61,7%)**	53,0±3,5 (+125,5%)***
ЛСС, мм рт.ст.	128,5±2,1	179,2±5,4 (+39,4%)***	146,1±5,2 (+13,7%)*	206,1±6,5 (+60,4%)***
ИУРПЖ	17,5±1,3	27,2±2,2 (+55,4%)**	23,3±2,5 (+33,3%) [†]	15,0±2,3 (-14,2%)

Примечание:* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; проценты группы ФТБ к группам больных.

Данные показатели гемодинамики коррелируют с данными спектрального анализа, при котором выявлены: достоверное снижение $S_{\text{унч}}$ на 25% (p<0,001), что характеризует выраженные гормональные сдвиги и активизацию метаболизма в регуляции эндотелиальной функции; повышение спектра

$S_{HЧ}$ - на 36% ($p < 0,001$), тенденция к повышению на 20% ИВБ, что характеризует направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации группе физиологической беременности, по сравнению с ПЗНЖ.

При ФТБ отмечается повышение ОЦК, гемодилюция, увеличение УО и СВ, на фоне снижения СДЛА и ЛСС. Эти компенсаторные реакции позволяют на достаточном физиологическом уровне снабжать плаценту и плод (табл. б).

Проведенные исследования в 3 группе беременных с ТПЭ - 35 (35,0%) - показали гемодинамическую неоднородность, у них выявлены значительны сдвиги в показателях центральной и легочной гемодинамики: у 22 (62,8%) диагностирован ГипоРК; у 8 (22,8%) - ЭРК; у 5 (14,3%) – ГиперРК, при которых отмечается повышение внутрилегочного давления и усиление работы левого и правого желудочков сердца.

Показатели ВНС находились в критической зоне: σ_{RR} от 0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21. Анализ спектров мощностей показал значительные сдвиги во всех в трех частотных поддиапазонах, что указывает на вегетативный дисбаланс с преобладанием выраженной симпатикотонии, нарушения экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальную дисфункцию.

Выявлено достоверное различие показателей спектральной мощностей по сравнению с ПЗНЖ и ФТБ: $S_{HЧ}$ - снижены на 44,4% ($p < 0,001$) и на 25,9% ($p < 0,05$); $S_{HЧ}$ - повышен на 103,0 % ($p < 0,001$) и на 48,9% ($p < 0,001$); $S_{ВЧ}$ – достоверно снижено на 58,1% ($p < 0,001$) и на 53,57% ($p < 0,001$); ИВБ- достоверно повышен на 230,4% ($p < 0,001$) и на 176,6% ($p < 0,001$). Выраженные нарушения σ_{RR} , β и ИВБ указывают на стохастическую регуляцию сосудистого тонуса при ГипоРК и ГиперРК, что коррелирует с адаптационной нагрузкой и значительным снижением степени интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны центральных отделов нервной системы, дисбаланс и направленность вегетативного сдвига в сторону выраженного артериолос-

пазма, т.е. выявлены значительные нарушения экстра- и интракардиальной регуляции. При ЭРК эти показатели повышены, но интеграция системных связей и компенсаторные возможности сохранены.

ГипоРК выявлен у 62,8% беременных ТПЭ, который характеризовался значительным повышением СД на 64,1% ($p < 0,001$), ДД на 64,5% ($p < 0,05$), СДД на 60,0%, по сравнению с ФТБ. Отмечалось значительное снижение УО на 52,0% ($p < 0,001$), СВ на 38,0% ($p < 0,001$) и СИ на 42,8% ($p < 0,001$), при значительном увеличении ОПСС на 149,8%, по сравнению с ФТБ. Выявляется компенсаторное усиление РЛЖ на 13,3 % ($p < 0,01$) и компенсаторная тахикардия с увеличением ЧСС на 31,3% ($p < 0,001$), при значительном повышении СДЛА на 125,5% ($p < 0,001$), ЛСС на 60,4% ($p < 0,001$) и тенденцией снижения ИУРПЖ на 14,2%, по сравнению с ФТБ. (табл.6).

ГиперРК определялся в 14,3% случаях у беременных с ТПЭ, характеризовался достоверным увеличением СД на 42,0% ($p < 0,001$), ДД на 54,8% ($p < 0,001$), СДД на 45,2% ($p < 0,001$), по сравнению с ФТБ. Прослеживались адаптационные механизмы в виде достоверного увеличения ЧСС на 29,9% ($p < 0,001$), ОПСС на 33,3% ($p < 0,001$) и РЛЖ на 20,0% ($p < 0,01$), на фоне снижения УО на 18,4% ($p < 0,01$), увеличения СВ на 6,3% и СИ на 20,0% ($p < 0,05$), по сравнению с ФТБ. При ГиперРК у беременных ТПЭ выявляется повышение СДЛА на 61,7% ($p < 0,01$), ЛСС на 13,7% ($p < 0,05$) и тенденция повышения ИУРПЖ на 33,3%, по сравнению с ФТБ (табл. 6).

ЭРК выявлен у 22,8% беременных с ТПЭ, характеризовался достоверным увеличением СД на 53,3 % ($p < 0,001$), ДД на 62,8 % ($p < 0,001$), СДД на 57,7%, по сравнению с ФТБ. Выявлено компенсаторное статистически достоверное увеличение ЧСС на 15,5% ($p < 0,05$), ОПСС на 87,7% ($p < 0,001$). У этой части больных также отмечено снижение УО на 27,4% ($p < 0,001$), СВ на 17,5% ($p < 0,05$) и СИ на 5,7%, по сравнению с ФТБ. Отмечена повышенная контрактильная работа левого желудочка сердца на 10,7%. При ЭРК у беременных с ТПЭ выявляется повышение СДЛА на 103,8% ($p < 0,001$), ЛСС на 39,4% ($p < 0,001$) и ИУРПЖ на 55,4% ($p < 0,01$), по сравнению с ФТБ (табл. 6).

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ЭК - 25 (25,0 %) - показали глубокие нарушения кровообращения, по сравнению с показателями беременных с ФТБ и ТПЭ: ГипоРК имелся у 18 (72,0 %); ГиперРК - у 5 (20,0%), ЭРК - у 2 (8,0%), что сопровождалось выраженным повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца (ГиперРК и ЭРК) и их недостаточностью при ГипоРК (табл. 7).

Таблица 7

Показатели кровообращения в зависимости от вегетативного статуса у беременных с эклампсией

Показатели	ФТБ n=20	Суперкритическая зона вегетативного статуса у ЭК n=25		
	зона адаптация ВС	ЭРК n=2 (8,0%)	ГиперРК n=5(20,0%)	ГипоРК n=18 (72,0%)
ЧСС, в мин	75,5±2,2	91,2±4,7 (+20,8%)*	99,0±3,5 (+31,1%)*	101,1±2,3 (+33,9%)*
СД, мм рт.ст.	110,2±1,2	167,0±4,6 (+51,9%)*	177,1±5,4 (+60,7%)*	183,9±5,2 (+66,9%)*
ДД, мм рт.ст.	70,4±1,3	112,6±4,1 (+60,0%)*	111,3±3,7 (+58,0%)*	117,2±2,3 (+66,5%)*
СДД, мм рт.ст.	85,2±2,2	130,1±2,1 (+52,7%)*	132,5±2,5 (+55,5%)*	137,3±2,2 (+61,5%)*
УО, мл	83,5±2,2	56,3±4,2 (-32,6%)*	67,5±3,1 (-19,2%)*	39,1±3,7 (-53,2%)*
СВ, л/мин	6,3±0,3	5,1±0,23 (-19,0%)*	6,7±0,27 (+6,3%)	3,9±0,24 (-38,0%)*
СИ, л/мин×м ²	3,5±0,12	3,2±0,13 (-8,6%)	4,2±0,21 (+20,0%)*	1,9±0,23 (-45,7%)*
ОПСС, дин/с×см ⁻⁵	1082,8±11,2	1980,5±98,5 (+82,9%)*	1580,1±86,4 (+46,0%)*	2775,4±104,2 (+156,3%)*
РЛЖ, кгм/мин	7,5±0,14	7,9±0,25 (+5,3%)	8,7±0,23 (+16,0%)*	8,6±0,20 (+14,7%)*
СДЛА, мм рт.ст.	23,5±1,3	54,1±3,6 (+130,2%)*	58,3±3,4 (+146,8%)*	63,0±4,5 (+168,1%)*
ЛСС, мм рт.ст.	128,5±2,1	183,2±6,4 (+42,5%)*	188,0±4,5 (+46,3%)*	226,2±7,0 (+76,0%)*
ИУРПЖ	17,5±1,3	26,1±2,3 (+49,1%)*	28,0±2,1 (+60,0%)*	14,1±2,3 (-19,4%)

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

При сравнении типов гемодинамики у беременных с ТПЭ и ЭК выявлено, что по ГипоРК отмечается увеличение с 62,8% до 72,0%; снижение по ГиперРК с 22,8% до 20,0%, при ЭРК - с 14,3% до 8,0 %, что указывает на перераспределение кровообращения по застойному гипокинетическому типу, который клинически протекает более тяжело с развитием органных осложнений.

Показатели ВНС находились в суперкритической зоне: σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61. Выявлено достоверное различие по сравнению группами ПЗНЖ, ФТБ и ТПЭ: $S_{унч}$ - снижение на 55,5% ($p < 0,001$) и на 40,7% ($p < 0,001$), тенденция к снижению на 20,0%; $S_{нч}$ - повышение на 118,2% ($p < 0,001$), на 60,0% ($p < 0,001$) и тенденция к повышению на 7,5% по сравнению с показателями группы ТПЭ; $S_{вч}$ - снижение на 61,3% ($p < 0,001$), на 57,1% ($p < 0,001$) и недостоверное уменьшение на 7,7% по сравнению с ТПЭ; ИВБ - повышение на 362,9% ($p < 0,001$) и на 285,7% ($p < 0,001$), а также на 39,4% ($p < 0,001$), по сравнению с показателем ИВБ 3-й группы пациенток с ТПЭ. Значительные выраженные сдвиги ИВБ указывают на дисбаланс и направленность вегетативного сдвига к преобладанию симпатической активации, что клинически проявляется в виде развития приступа эклампсии.

ГипоРК выявлен у 72,0% беременных с ЭК, который характеризовался значительным повышением давления СД на 66,9% ($p < 0,001$), ДД на 66,5% ($p < 0,001$), СДД на 61,5%, по сравнению с ФТБ. Также отмечается выраженное снижение УО на 53,2% ($p < 0,001$), СВ на 38,0% ($p < 0,001$) и СИ на 45,7% ($p < 0,001$), при значительном увеличении ОПСС на 156,3% ($p < 0,001$), по сравнению с ФТБ. Определяется компенсаторное достоверное увеличение контрактильной РЛЖ на 14,7% ($p < 0,001$) и тенденция снижения ИУРПЖ на 19,4%, по сравнению с ФТБ, что является следствием значительного повышения СДЛА на 168,1% ($p < 0,001$), ЛСС на 76,0% ($p < 0,001$) (табл. 7).

ГиперРК обнаружен в 20,0% случаях у беременных с ЭК, при котором имелось увеличение СД на 60,7% ($p < 0,001$), ДД на 58,0% ($p < 0,001$), СДД на 55,5% ($p < 0,001$), по сравнению с ФТБ. Выявлено, что УО снижен на 19,2%

($p < 0,001$) при тенденции к увеличению СВ на 6,3% и статистически достоверном увеличении на 20,0% ($p < 0,05$) СИ, по сравнению с ФТБ. Выявлены компенсаторные механизмы в виде достоверного увеличения ЧСС на 31,1% ($p < 0,001$), ОПСС на 46,4% ($p < 0,001$), РЛЖ на 16,0% ($p < 0,01$). Отмечено также значительное повышение СДЛА на 146,5% ($p < 0,001$), ЛСС на 46,3% ($p < 0,001$) и компенсаторная контрактильная работа правого желудочка, что выражается в увеличении ИУРПЖ на 60,0%, по сравнению с ФТБ (табл. 7).

ЭРК выявлен у 8,0% беременных ЭК. Он характеризуется увеличением СД на 51,9% ($p < 0,001$), ДД на 60,0% ($p < 0,001$), СДД на 52,7% по сравнению с ФТБ. У этого контингента беременных также отмечалось снижение УО на 32,6% ($p < 0,001$), СВ на 19,0% ($p < 0,01$) и при отсутствии статистически достоверной разницы по показателям СИ, по сравнению с ФТБ. Компенсаторные механизмы также реализуются в увеличении ЧСС на 20,8 % ($p < 0,05$) и ОПСС на 82,9% ($p < 0,001$), выявлена повышенная нагрузка на сократительную способность левого желудочка, по сравнению с ФТБ. При ЭРК у беременных с ЭК в третьем триместре определяется повышение СДЛА на 130,2% ($p < 0,001$), ЛСС на 42,5% ($p < 0,001$), по сравнению с ФТБ. Вследствие этого отмечается нагрузка на правые отделы сердца и увеличение ИУРПЖ на 49,1% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таким образом, проведенные исследование показали, что отмечается прямая связь между состоянием вегетативного статуса беременных в третьем триместре и нарушениями кровообращения. При ФТБ незначительная симпатикотония является механизмом обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза во время беременности.

У беременных с ТПЭ и ЭК выявленные нарушения центральной и легочной гемодинамики имеют прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения основного заболевания, которое, в свою очередь, зависит от вегетативного статуса, находящегося в дисбалансе, теряются координирующие связи экстра- и интракардиальной регуляции, приводящие к тахикардии, вы-

раженной вазоконстрикции, повышению ОПСС, снижению УО, СВ и СИ, что в свою очередь приводит к левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности, нарушениям реологии и микроциркуляции с развитием ДВС-синдрома, СОЛП и других органных осложнений. Поэтому беременным с ТПЭ и ЭК для определения степени тяжести, типа нарушения гемодинамики, тактики ведения, прогнозирования развития приступов эклампсии в комплекс диагностических мероприятий необходимо включить спектральную и фрактальную оценку вариабельности сердечного ритма. Данный неинвазивный и доступный диагностический подход позволит проводить целенаправленную патогенетическую коррекцию индивидуальным подбором лекарственных препаратов - антигипертензивных, стабилизаторов ЦНС, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения, активацию симпатической или парасимпатической системы, артериальный тонус, возбудимость или сократимость миокарда.

4.2. Состояние гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре в зависимости от вегетативного статуса

В последние годы специалистами различных областей медицины проведено достаточно много исследований, посвященных системе гемостаза при ФТБ и различной патологии у беременных [80, 81]. Но, несмотря на внедрения новых подходов в диагностике и методах коррекции системы гемостаза, в клинической практике достаточно часто развиваются нарушения и осложнения в виде кровотечений, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, что является стабильной причиной как материнской, так и перинатальной летальности, связанной с нарушением системы гемостаза [50].

Во время ФТБ объём циркулирующей крови значительно увеличивается к 30 неделям с последующими небольшими изменениями. При этом компоненты крови возрастают неравнозначно. Так, объём плазмы увеличивается на 40-50 %, а форменные элементы крови - на 20-30% (эритроциты на 16%) [51], в связи с этим уменьшается концентрация гемоглобина и гематокрит

доходит 32-34%. Увеличение объёма внутрисосудистой жидкости, гиперволемическая гемодилюция при ФТБ направлены на поддержание адекватного газообмена и метаболизма для нормального функционирования матери и развивающегося плода.

ФТБ сопровождается относительной гиперкоагуляцией с повышением активности прокоагулянтов, снижением антикоагулянтного потенциала, увеличением количества фибриногена плазмы более чем на 70%, протромбинового индекса и продуктов деградации фибриногена (ПДФ) (высокомолекулярных комплексов фибрина/ фибриногена, фибринопептида А, активности фактора V), при которых происходит реакция организма на интра- и экстра-васкулярное отложение фибрина [51]. Эти процессы происходят на фоне уменьшения фибринолитической активности, и в третьем триместре, к концу беременности, повышается скорость свёртывания крови, что физиологически способствует подготовке к родам.

При ТПЭ и ЭК в патогенезе утяжеления беременных одним из ведущих механизмов является эндотелиальная дисфункция, которая вызывает разнонаправленные реакции, так как роль эндотелия сосудов барьерная и определяет его главную функцию для поддержания гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция – дисбаланс ВНС (симпатической и парасимпатической активности, ИВБ), который происходит между продукцией NO, тканевого активатора плазминогена, простаглицлина, С-типа натрий-уретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора и др. (вазодилиатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов) с одной стороны. С противоположной стороны происходит активация выработки эндотелина, тромбоксана А₂, ингибитора тканевого активатора плазминогена, супероксид-аниона и др., (вазоактивных, протромбических, пролиферативных факторов). Кроме того, вазоконстрикция, являющаяся одним из ключевых моментов при ТПЭ и ЭК, повышает вязкость крови, которая возрастает при увеличении уровней крупномолекулярных белков, ПДФ, фибриногена и снижения альбумина, а также сопротивления току крови по сосудам, которая согласно формуле Пуа-

зейля: $R = 8l\eta / pr^4$ – зависит от длины и радиуса сосуда, уменьшающихся при артериолоспазме.

Дисбаланс ВНС и эндотелия сосудов - взаимозависимый процесс, выражено проявляющийся при ТПЭ и ЭК. В связи с этим у беременных с ТПЭ и ЭК без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции невозможно решение проблемы развития гемостазиологических осложнений. Поэтому в задачи нашего исследования включены возможности использования спектральной и фрактальной оценок для мониторинга эндотелиальной дисфункции и сравнительного анализа нарушения системы гемостаза в зависимости от состояния ВНС.

Данные показателей гемостаза в зависимости от состояния ВНС представлены в таблице 8.

Нами изучены показатели гемостаза в венозной крови: 1 группы - ПЗНЖ, 2 группы – при ФТБ; 3 группы – беременные с ТПЭ; 4 группы - беременные с ЭК в третьем триместре.

Сравнительный анализ показателей системы гемостаза в зависимости от состояния ВНС у ПЗЖ и ФТБ выявил, что отмечаются различные друг от друга параметры свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической активности.

Полученные нами в процессе исследования статистические данные гемостаза и фаз свертывания у ПЗНЖ не отличаются от показателей других авторов и входят в параметры нижней и верхней границ нормы в условиях Таджикистана [14]. ВНС у ПЗНЖ находился в зоне стабильного вегетативного баланса по показателям σ_{RR} , β , ИВБ, параметры гемодинамики также входили в нормативные значения.

Наши исследования подтвердили данные других авторов, что у женщин 2 группы с ФТБ в третьем триместре определяется физиологическая гиперкоагуляция, незначительная гиперфибриногенемия и гипертромбинемия, анемия легкой степени, незначительная гемодилуция со снижением гематокрита на фоне повышения ОЦК [14, 110] (табл. 8).

Во 2 группе анализ показателей первой фазы свертывания крови показал, что время свертывания крови по Ли-Уайту укоротилось на 11,7% ($p < 0,05$), АЧТВ на 18,2% ($p < 0,01$), МНО на 7,8% только в результате образования кровяной протромбиназы, а не вследствие укорочения I-II фаз свертывания, по сравнению с ПЗНЖ 1 группы. Также отмечается тенденция к снижению активности АТШ на 4,5%, ФАК на 18,8%, при увеличении Д-димера на 89,4% ($p < 0,001$), хотя продукты ПДФ находятся в верхней границы нормы. Также отмечается нормальное количество тромбоцитов, но с их повышенной агрегацией, при тенденции снижения Ht на 6,7% ($p < 0,001$). Сравнительный анализ показателей гемостаза и состояния ВНС, при котором вегетативный статус находится в зоне адаптации (σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, ИВБ от 1,97 до 2,23), показал, что сдвиги гемостаза также связаны с адаптационной симпатикотонией, компенсаторными механизмами системы кровообращения, компенсирующимися за счет увеличения СВ, снижения ОПСС и гиперволемической гемодилуции (табл. 8). Данные показатели спектрального анализа: снижение $S_{y_{нч}}$ на 25,0% ($p < 0,001$), повышение $S_{нч}$ на 36,4 % ($p < 0,001$) с тенденцией к увеличению ИВБ на 20% как раз характеризуют выраженные гормональные сдвиги и активизацию метаболизма в регуляции эндотелиальной функции, направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации в группе с ФТБ, по сравнению с ПЗНЖ (табл. 4, 6, 8), что коррелирует с физиологическими адаптационными сдвигами гемостаза и гемодинамики.

Исследования, проведенные в 3 группе беременных с ТПЭ - 35 (35,0%) - выявили, что при показателях ВНС, находящихся в критической зоне, были значительные нарушения во всех фазах свертывания, антисвертывания и фибринолиза, по сравнению с ФТБ. Нарушения гемостаза претерпевали значительные изменения (табл. 8). Выявлялось достоверное снижение, по сравнению с ФТБ: ВСК по Ли-Уайту на 18,9% ($p < 0,05$), АЧТВ на 18,0% ($p < 0,05$), МНО на 19,3% ($p < 0,001$), фибриногена на 40,5% ($p < 0,01$), АТ III на 28,4% ($p < 0,001$), ФАК на 36,6% ($p < 0,001$), Hb на 26,7% ($p < 0,001$), Ht на 26,7%

($p < 0,001$) и содержания тромбоцитов на 47,3% ($p < 0,001$) при достоверном увеличении количества Д-димеров на 23,4% (табл. 8). Таким образом, выраженные сдвиги системы гемостаза у беременных женщин с ТПЭ указывают на фазу гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома с коагулопатией потребления (фибриногена, тромбоцитов, АТ III и др. факторов), истощением антисвертывающей и активизацией фибринолитической систем крови с появлением в системе циркуляции продуктов деградации фибрина/фибриногена, которые приводят к динамическому истощению факторов свертывания, антисвертывания и фибринолиза.

Сравнительный анализ показателей гемостаза и состояния ВНС у беременных с ТПЭ, при которой вегетативный статус находится в критической зоне (σ_{RR} от 0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21), показал достоверное выраженное снижение показателей спектральной мощностей $S_{\text{нч}}$ до $0,20 \pm 0,02$ (ПЗНЖ $0,36 \pm 0,02$, ФТБ $0,27 \pm 0,02$), $S_{\text{вч}}$ до $0,13 \pm 0,03$ (ПЗНЖ $0,31 \pm 0,03$, ФТБ $0,28 \pm 0,03$) и повышение спектра $S_{\text{нч}}$ до $0,67 \pm 0,02$ (ПЗНЖ $0,33 \pm 0,02$, ФТБ $0,45 \pm 0,02$), указывающих на вегетативный дисбаланс с преобладанием выраженной симпатикотонии, нарушения экстракардиальной регуляции и значительное снижение степени интеграции системных связей, метаболизма и эндотелиальную дисфункцию (табл. 4, 8). Имеется взаимозависимая и взаимоотягощающая связь, приводящая в выраженной патологии всех звеньев системы гемостаза и наоборот.

Исследования, проведенные в 4 группе беременных с ЭК (25,0%), выявили более значительные нарушения во всех фазах свертывания, антисвертывания и фибринолиза, по сравнению как с ФТБ, так и с ТПЭ.

Исследования показали, что нарушения гемостаза претерпевали значительные изменения в связи с выраженными нарушениями ВНС, показатели которой находились в суперкритической зоне (σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61) (табл. 4, 8).

Таблица 8

**Показатели гемостаза в зависимости от вегетативного статуса
у беременных с ТПЭ и ЭК (M±m)**

Показатели	ПЗНЖ n=20	ФТБ n=20	Зона вегетативного статуса ТПЭ и ЭК	
	зона стабиль- ного ВС	зона адаптации	критическая n=35	суперкритиче- ская n=25
ВСК по Ли- Уайту, мин	6,0±0,3	5,3±0,02 (-11,7%) [×]	4,3±0,3 (-18,9%) [*]	3,8±0,3 (-28,3%) ^{**}
АЧТВ, сек	37,4±1,2	30,6±1,5 (-18,2%)	25,1±1,2 (-18,0%) [*]	20,4±1,2 (-33,3%) ^{***}
МНО	0,9±0,12	0,83±0,02 (-7,8%)	0,67±0,02 (-19,3%) ^{***}	0,58±0,04 (-30,1%) ^{***}
Фибрино- ген, г/л	3,2±0,16	4,2±0,3 (-31,2%) ^{××}	2,5±0,3 (-40,5%) ^{**}	1,9±0,2 (-54,8%) ^{***}
АТШ, %	86,6±3,1	82,7±3,6 (-4,5%)	59,2±4,0 (-28,4%) ^{***}	54,3±3,4 (-34,3%) ^{***}
ФАК, %	16,5±1,4	13,4±0,9 (-18,8%)	8,5±0,7 (-36,6%) ^{***}	8,1±0,9 (-39,5%) ^{***}
Д-димер, нг/мл	250,6±37,7	474,6±31,2 (+89,4%) ^{×××}	585,6±22,1 (+23,4%) [*]	649,3±19,6 (+36,8%) ^{**}
Нб, г/л	125,6±5,4	112,7±4,1 (-10,3%)	82,6±4,1 (-26,7%) ^{***}	69,5±3,2 (-38,3%) ^{***}
Нт, %	40,2±1,2	37,5±1,2 (-6,7%)	27,5±1,1 (-26,7%) ^{***}	23,1±1,3 (-38,4%) ^{***}
Тромбоци- ты, 10 ⁹ ×л ⁻¹	220,8±16,4	200,3±12,6 (-9,3%)	105,5±14,7 (-47,3%) ^{***}	93,9±15,3 (-53,1%) ^{***}

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

У беременных с ЭК выявлено достоверное снижение ВСК по Ли-Уайту, по сравнению с ФТБ, на 28,3% (p<0,01), АЧТВ на 33,3% (p<0,001), МНО на 30,1% (p<0,001), фибриногена на 54,8% (p<0,001), АТ Ш на 34,3% (p<0,001), ФАК на 39,5% (p<0,001), Нб на 38,3% (p<0,001), Нт на 38,4% (p<0,001) и тромбоцитов на 53,1% (p<0,001) (табл. 8), при значительном увеличении содержания Д-димера 36,8% (p<0,01).

Полученные данные указывают на более глубокие нарушения всех звеньев системы гемостаза (свертывание, антисвертывание и фибринолиз), по сравнению с показателями, полученными у беременных с ТПЭ. У данной категории беременных выявляется гиперкоагуляция с коагулопатией потребле-

ния и активизацией фибринолиза, что значительно утяжеляет состояние матери и плода. Данное состояние усугубляется суперкритическими нарушениями показателей вегетативного статуса, т.к. выявляются значительные достоверные сдвиги в спектрах, по сравнению с группами ФТБ и ТПЭ: снижение $S_{унч}$ и $S_{вч}$ - на 55,5% ($p < 0,001$), на 40,7% ($p < 0,001$), а также на 61,3% ($p < 0,001$), на 57,1% ($p < 0,001$) соответственно, при повышении $S_{нч}$ на 118,2% ($p < 0,001$), на 60,0% ($p < 0,001$). Эти данные отражаются в более выраженных значениях симпатической активации и вазоконстрикции, значительной потере экстракардиальной регуляции ВСР и степени интеграции системных связей, нарушениях метаболизма и эндотелиальной дисфункции, чем при ТПЭ.

Таким образом, у беременных женщин с ТЭП и ЭК в третьем триместре имеются выраженные нарушения всех звеньев гемостаза от компенсированных до декомпенсированных форм, с развитием ДВС-синдрома и коагулопатии потребления, истощением антисвертывающей, активацией ФАК и последующим ее снижением, которые усугубляются от 3 группы к 4 группе. Показатели нарушения гемостаза, гемодинамики, тяжесть течения основного заболевания коррелируют с показателями спектрального и фрактального анализов ВСР, что возможно использовать для диагностики, объективного определения тяжести и мониторингования лечения беременных с ТПЭ и ЭК.

ГЛАВА 5. СПЕКТРАЛЬНЫЙ И ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В МОНИТОРИРОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ЭКЛАМПСИЕЙ

5.1. Общие принципы и особенности интенсивной терапии тяжелой преэклампсии и эклампсии

Несмотря на достижения современной науки, лечение ТПЭ и ЭК представляет сложную проблему, так как все еще остаются не полностью выясненными механизмы патогенеза с точки зрения доказательной медицины, что является причиной развития многих осложнений беременности, родов и послеродового периода. Данная проблема находится под постоянным контролем акушеров-гинекологов и специалистов смежных дисциплин. Разработаны международные рекомендации МКБ-10, Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации акушеров-гинекологов Республики Таджикистана и др. по классификации, диагностике и лечению пре- и эклампсии, но статистические показатели материнской и перинатальной летальности, частота осложнений во время беременности, родов и послеродового периода не удовлетворяют профильных специалистов и современное социальное общество.

По нашему мнению, одной из причин сложившейся ситуации является то, что не на достаточном уровне мониторируется и корректируется ВНС, которая регулирует ССС, тонус сосудов, метаболизм, работу внутренних органов и др., от функционального состояния которой зависит клиническое течение основного заболевания и развитие осложнений. В рекомендациях по лечению артериальной гипертензии нет четких подходов в назначении группы антигипертензивных препаратов и их дозировок в зависимости от типа нарушения кровообращения, в связи с чем каждая клиника применяет свою тактику и схемы лечения. У значительного количества беременных - до 30% - развитие судорог бывает неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов, т.к. ежедневно применяемые диагностические методы имеют низкую прогностическую ценность в отношении развития ЭК, хотя известно,

что одним из главных механизмов развития судорог являются нарушения, вызванные повышением тонуса мозговых сосудов, сбоями ауторегуляции мозгового кровообращения, гиперперфузией и вазогенным отёком головного мозга, что сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Т.е. эти процессы зависят от функционального состояния ЦНС и ВНС, мониторингирование которых производится не на должном уровне и в общепринятых рекомендациях вообще отсутствует.

Кроме этого, практически очень сложно определять количественно и качественно уровень эндотелиальной дисфункции, так как для этого требуются специализированные лабораторные исследования уровней эндотелина, NO и других БАВ, что невозможно осуществить на уровне ПМСП, районных, областных роддомов и больниц. Это требует разработки и внедрения альтернативных, достоверных, простых, доступных, экономически эффективных, неинвазивных методов определения уровня эндотелиальной и метаболической дисфункции и барорегуляторных нарушений.

При поступлении беременных в третьем триместре в клинику для диагностики и лечения ТПЭ и ЭК мы руководствовались рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации акушеров гинекологов РТ, основанных на рекомендации ВОЗ, а также Национальным руководством «Интенсивная терапия» [7-12, 31, 63].

КИТ беременных с ТПЭ и ЭК основывалась на принципиальных подходах, проводимых критическим больным, так как у них развивается сложный комплекс нарушений с чрезмерной активацией симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем с запуском проферментно-ферментного комплекса каскада комплемента, каскада свертывания, фибринолиза и образования кининов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции, которые вызывают различные осложнения гомеостаза, органов и систем.

При подготовке плана лечения беременных прежде всего был использован индивидуальный подход с учетом тяжести течения пре- и эклампсии,

патофизиологического фона в каждом конкретном случае, периода заболевания, сопутствующих заболеваний и др. критериев. Особенностью при данной патологии является то, что имеется ряд взаимно исключающих патологических ситуаций, когда назначение лекарственных средств и реанимационных пособий значительно затруднено или противопоказано.

Программа профилактики и КИТ у беременных с ТПЭ и ЭК, проводимая на кафедрах акушерства и гинекологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗРТ, основывается на общих принципах с учетом индивидуальных особенностей:

во-первых, магниезальная, антигипертензивная терапия проводится с обязательным учетом типа нарушения гемодинамики (ГиперРК, ГипоРК, ЭРК) и состояния маточно-плацентарного кровотока;

во-вторых, ликвидация анемии, гиповолемии, восстановление кислородной емкости крови, перфузии и нарушения кровообращения «мать-плацента-плод» путем стабилизации транскапиллярного обмена, гидродинамического, онкотического давления и осмолярности в плазме крови;

в-третьих, мероприятия, направленные на нормализацию центрального и регионарного (СВ, УО, ОПСС, СИ, СДЛА, ЛСС и др.), а также маточно-плацентарного кровообращения (ИР и ПИ, СОД и др.), микроциркуляции, реологических свойств крови;

в-четвертых, разрешение кризиса смешанной гипоксии, устранение нарушения дыхания, артериальной гипоксемии путем обеспечения адекватности проходимость дыхательных путей, улучшения транспортной функции крови, утилизации и усвояемости кислорода, ингаляции кислорода, при возможности - гелий-кислородной смеси, при неэффективности мероприятий - лечебная ИВЛ;

в-пятых, профилактика и коррекция нарушений гомеостаза – гемостаза, водно-электролитного, белкового, углеводного обменов, КОС, ДВС-синдрома и СПОН, покрытие энергозатрат матери и плода;

в-шестых, при необходимости антибиотикотерапия, лечение воспалительных и септических осложнений;

в-седьмых, профилактика и лечение нарушений функций ЦНС и ВНС, а также сопутствующих заболеваний.

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы изучили 2 группы беременных с ТПЭ и ЭК, получивших лечение двумя схемами.

1 группа - беременные с ТПЭ и ЭК получали стандартную терапию: магнезиальную и гипотензивную в зависимости от режима кровообращения; ацетилсалициловую кислоту по 60–80 мг в сут., курантил по 25-50 мг 3 раза; фраксипарин по 0,3-0,6 мл или клексан по 0,4-0,6 мл в сут п/к; ИТТ - 6% раствор рефортана по 250,0 мл; 20% актовегин по 5,0 мл в растворе NaCl 0,9%-250,0 мл; дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза, для профилактики РДСВ матери и плода.

2 группа - беременным с ТПЭ и ЭК дополнительно к стандартной схеме КИТ в программу включены: малые дозы симпатолитика октадина по 10-12,5 мг/сутки, L-аргинин в/в 20 г/сут на фоне иеты с пониженным содержанием азота, гелио-кислородная терапия (70/30%) по 20 минут 6 раз в сутки, антигипоксанта цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12 - 24 часа 5 инфузий, ингаляция гепарина от 250 до 750 ЕД/кг в 2 приема в сутки.

Симптоматическую поддержку проводили по показаниям с использованием бронхолитиков - эуфиллин по 0,1-0,2 г 2-3 раза в день *per os*, улучшающих функцию почек - канефрон по 2 табл. 3 раза *per os*; печени - хофитол по 2 табл. 3 раза *per os*, метаболическую функцию – рибоксин по 0,2 3 раза в день *per os* и витаминотерапию - поливитамины для беременных.

Диагностика, лечение и динамический контроль осуществлялся совместно с аспирантом и соискателем кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии Амоновой Ш.Ш., Мурадовым А.А. под контролем консультантов акушеров-гинекологов д.м.н. Рустамовой и к.м.н., доцентом Давлятовой Г.К.

Для базисной гипотензивной терапии и профилактики эклампсических судорог у беременных с ТПЭ применяли $MgSO_4$ в первоначальной дозе 4 г в/в в течение 10-15 мин, в дальнейшем терапевтическая концентрация поддерживалась внутривенной инфузией со скоростью 1-2 г/чравной 4-6 ммоль/л.

При ЭК по показаниям $MgSO_4$ - 5 г в/в за 10-15 мин, затем - 2 г/ч капельно дозатором; бензодиазепины (диазепам) - 20 мг в/м или в/в; барбитураты (фенобарбитал) - 0,2 г/сут внутрь. При неэффективности проводимых мероприятий и повторных судорогах дополнительно вводили 2 г сульфата магния, диазепам, общие анестетики, миорелаксанты и при необходимости по показаниям беременную с ЭК переводили на ИВЛ.

Обязательным являлся контроль коленного рефлекса, исчезновение которого указывает на гипермагниемию, а снижение диуреза менее 35 мл/ч - на нарушение функции почек. При исчезновении коленного рефлекса и олигоанурии необходимо прекратить введение, провести антидотную терапию: 1 г глюконата кальция или 300 мг кальция хлорида внутривенно до появления коленного рефлекса. Противосудорожная терапия проводилась в течение 24 ч после родов.

В таблице 9 представлена схема введения $MgSO_4$ при ТПЭ и ЭК, применяемая в Республике Таджикистан.

Антигипертензивное лечение проводилось по общепринятым принципам, согласно «Национальным стандартам диагностики и лечения гипертензии беременных Республики Таджикистан» и рекомендациям ВОЗ: 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 сохранять 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 в отличие от небеременности следует использовать один препарат; при преэклампсии и эклампсии рекомендуется использовать препараты короткого действия (нифедипин, лабетол, гидралазин и др.), для безопасности плода - метилдопа.

Таблица 9

Схема применения $MgSO_4$ при ТПЭ и ЭК*

Метод введения	Нагрузочная Доза	Поддерживающая доза	Примечание
в/м в каждую ягодицу (предварительно в/м лидокаин 2% - 1 мл)	10 гр: по 5 гр (20 мл 25% р-ра $MgSO_4$ или 10 мл 50% р-ра $MgSO_4$	5 гр $MgSO_4$ (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 гр (16 - 24 мл 25% р-ра) $MgSO_4$; при повторении судорог ввести еще 2 гр 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

Все антигипертензионные мероприятия проводились под контролем параметров ЦГ, суточного мониторирования АД, диуреза, спектрального и фрактального анализа ВСР и др.

В таблице 10 представлены рекомендуемые антигипертензивные лекарственные средства, согласно Национальному руководству РФ «Интенсивная терапия», классы, дозы, действие и осложнения.

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

Препараты	Класс	Терапия пре-эклампсии	Терапия тяжелого гестоза	Побочные эффекты
Метилдопа	Блокатор центральных адренорецепторов		250 мг внутри 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 инфузomата 6-14,2 мкг/кг в минуту	10-30 мг per os	Головная боль, рефлекторная тахикардия
Лабетол	α,β -дреноблокатор	5-10 мг в/в, можно ввести повторно удвоенную дозу через 15 мин до максимальной дозы 300 мг	100-400 мг внутри через 8 часов	Брадикардия матери и плода
Пропранолон	Неселективный β -адреноблокатор	10-20 мг внутри	10-20 мг внутри	Брадикардия матери и плода

Примечание: «Интенсивная терапия» Национальное руководство РФ [53].

Антигипертензивная терапия ТПЭ и ЭК нами подбиралась индивидуально для каждой беременной в соответствии с выявленным режимом кровообращения и была направлена на установление параметров ФТБ, что основывалось на мнении многих исследователей и нашем опыте ведения этого тяжелого контингента больных. Так, исследованиями доказано, что препаратами основного выбора являются нифедипин, клонидин, анаприлин, потому что нитраты - нитроглицерин и нитропруссид - воздействуют как на вены, так и на артериолы, но вызывают серьезные гемодинамические осложнения; атенолол, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину вызывают внутриутробную задержку роста плода, поэтому они не рекомендованы к использованию. Нами диуретики применялись только по показаниям для лечения отека легких и мозга.

При поступлении беременных в клинику при изучении показателей гемодинамики выявлено, что при ТПЭ у 22 (62,8%) отмечался ГипоРК, у 8 (22,8%) - ЭРК, у 5 (14,3%) - ГиперРК; при ЭК - ГипоРК у 18 (72,0%), ГиперРК - у 5 (20,0%), ЭРК - у 2 (8,0%).

В связи тем, что гемодинамические нарушения у беременных с ТПЭ и ЭК протекали по 3 видам, то и антигипертензионная терапия нами проводилась в зависимости от вида нарушения на основании лекарственных средств, представленных выше. Особенностью являлось то, что при выраженных нарушениях ВНС, когда нарушения находились в критических и суперкритических зонах, в лечение добавлялись симпатолитики.

ГипоРК у беременных ТПЭ выявлялся в 62,8% и при ЭК - в 72,0% случаях, т.е. в большинстве случаев, и проявлялось это низким СВ при значительном повышении ОПСС, высоком уровне СДД, снижении РЛЖ, повышении РПЖ и тахикардии. Таким больным для снижения АД и коррекции ЦГ мы использовали α -адреномиметик клофелин или периферический вазодилататор гидралазин в сочетании с блокатором медленных кальциевых каналов нифедипином, а также незначительные дозы симпатолитиков с целью снижения преднагрузки, увеличения СВ, снижения ОПСС и профилактики безо-

пасности матери и плода, кроме этого, уменьшается стрессовый выброс адренкортикотропного гормона, а также блокируется высвобождение кортизола, норадреналина, оказывается выраженное токолитическое действие.

ГиперРК у беременных ТПЭ и ЭК выявлен у 14,3% и 20,0% соответственно, препаратом выбора для лечения АД являлись β -блокаторы пропранолол или обзидан, которые уменьшают СВ, ОПСС, тахикардию, обладают противорвотным эффектом, что обусловлено их отрицательным хроно- и инотропным действием. Для нивелирования нежелательных эффектов в комбинацию входило назначение нифедипина, при котором снижается потребность миокарда в кислороде, не нарушается маточно-плацентарный кровоток и частота сердцебиения плода, отмечается выраженный токолитический эффект (для профилактики преждевременных родов и снятия гипертонуса матки), снижается синтез тромбосана и уменьшается агрегация тромбоцитов, отмечается снижение частоты РДСВ.

ЭРК у беременных с ТПЭ и ЭК выявлялся у 14,3% и 8,0% соответственно, АГ протекала на фоне повышенного ОПСС, при относительно нормальных величинах СВ, так как преобладал сосудистый механизм, в связи с чем в программу были включены α -адренорецептор - метилдопа в комбинации с блокатором медленных кальциевых каналов нифедипином, с целью снижения ОПСС, АДС и АДД, СДД, которые значительно не влияют на величину СВ и не вызывают уменьшения почечного и маточного плацентарного кровотока.

В программе КИТ инфузионно-трансфузионная терапия проводилась только по показаниям, так как от введения больших объёмов жидкости часто развивается гипергидратация с последующим отеком легких, потому что у этой категории больных значительно повышено ОПСС, уменьшен сосудистый объём, в связи с чем они остро реагируют на перегрузку жидкостью. Кроме того, многими исследованиями доказано, что нет преимущества ни одного из плазмозаменителей во время КИТ беременных с ТПЭ и ЭК, также ограничение вводимой жидкости положительно влияет на исход беременно-

сти и родов и в первую очередь на развитие СОЛП. В связи с этим инфузию производили только кристаллоидами в объеме от 1 до 1,2 л/сутки; темп не более 40-45 мл/ч (максимальный – 80), под контролем ЦВД - 3-4 см вод.ст., диуреза (менее 30 мл/ч - олигурия; 30-50 мл/ч - сниженный диурез; 50-60 мл/ч и более - адекватный диурез). При проведении инфузии диурез старались поддерживать положительным, т.е. отрицательный баланс жидкости. Трансфузию альбумина проводили при гипоальбуминемии (менее 25 г/л) или после родоразрешения.

У беременных с ТПЭ и ЭК выявляется смешанная гипоксия (гипоксическая, гемическая, циркуляторная и тканевая), нарушение кислородно-транспортной функции крови, нарушения респираторной и метаболических функций легких. Поэтому мы совместно с аспирантом кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии Амоновой Ш.Ш. 10 беременным с ТПЭ и ЭК в КИТ, кроме кислородной терапии, включили гелио-кислородную терапию. Обоснование лечебного применения гелия основано на его физико-химических свойствах и показано в многочисленных исследованиях [14]. Связанно это с тем, что при респираторной терапии чистым кислородом проявляется его токсическое действие, обусловленное денитрогенацией и задержкой элиминации CO_2 из организма с образованием гиалиновых мембран, раздражением нервных окончаний, находящихся в альвеолярной стенке, получающих сильное раздражение и рефлекторно воздействующих на ЦНС, синокаротидную зону и различные периферические центры вегетативной нервной системы при длительной ингаляции.

Для лечения гипоксических состояний гелий-кислородная смесь подавалась по методике «Способ коррекции нарушений кислородно-транспортной функции крови, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии матери и плода» № 000176 от 12.04. 2017 года, выданное ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Лекарственные препараты рекомендуемые при стандартной, патогенетической и симптоматической терапии ТПЭ и ЭК

Лекарственные Препараты	ТПЭ			ЭК		
	гипоРК	ЭРК	гиперРК	гипоРК	ЭРК	гиперРК
Стандартные, базисные препараты						
Сульфат магния 25% по схеме	+	+	+	+	+	+
Лабетол +нифидипин	-	-	+	-	-	+
Допегит+нефидипин	-	+	-	-	+	-
Клонитин+нифедипин	+	-	-	+	-	-
Гидралазин	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Октадин						
Дополнительные препараты патогенетического и симптоматического действия						
Аспирин 60-80 мг/сут + курантил по 25-50мг 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	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Инфузионно-транфузионная и ингаляционная терапии						
6% раствор рефортана по 250,0 мл	+	+	+	+	+	+
20% актовегин по 5,0 мл + р-р NaCl 0,9% - 250,0 мл.	+	+	+	+	+	+
Л-аргинин 20 г/сут	+	+	+	+	+	+
Гелий-кислородная терапия (70% на 30%) по схеме	+	+	+	+	+	+
Ингаляция гепарина 250-750 Ед/кг 2 раза в сутки	+	+	+	+	+	+

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

скоростью 2 г/ч.; диазепама 20 мг; фенобарбитала 0,2 мг; тиопентал натрия 100-200 мг внутривенно капельно. 10 больных 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.

Особенностью коррекции респираторных и метаболических осложнений легких, кроме низкомолекулярного гепарина и гелио-кислородной терапии, было использование ингаляций гепарина в суточной дозе от 250 до 750 ЕД/кг (300-500 ЕД/кг при ТПЭ и 500-750 при ЭК). Ингаляции проводили 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.

Таким образом, комбинированное использование пропранолола с нифедипином при АГ с ГиперРК 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, улучшения течения и прогноза заболевания, что свидетельствует об улучшении функции ССС и приближении параметров гемодинамики к нормокинетическому типу, характерному для физиологического течения беременности.

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

Таким образом, лечение артериальной гипертонии у беременных с ТПЭ и ЭК осуществлялась на основании режима нарушения кровообращения и гемодинамики и по полученным результатам сравнимо с полученными данными других авторов [40].

В стандартах лечения не учтены некоторые важные патогенетические звенья, например эндотелиальная дисфункция, которая, по мнению большинства исследователей, является ключевым звеном в развитии критического круга патологических нарушений органов и систем с развитием СПОН при этой патологии [13, 101].

В связи с этим многими клиницистами, кроме применения стандартов лечения преэклампсии и эклампсии, проводятся исследования различных препаратов, схем лечения и диагностики, направленных на коррекцию этих звеньев в патогенезе развития и утяжеления данного контингента больных.

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 натрий уретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора и др.) и вазоактивных, протромботических, пролиферативных факторов - с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена). На современном этапе развития медицины в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации большое значение отводится внутриклеточному свободнорадикальному окислению, которое значительно нарушено при пре- и эклампсии.

Поэтому у беременных с этим осложнением без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции невозможно успешное решение проблемы профилактики развития осложнений. Для медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции необходимо создание равновесия описанных выше факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и ком-

пенсация дефицита других. Исследования некоторых авторов показали, что нитраты восстанавливают нехватку NO, ингибиторы АПФ блокируют синтез АТ II и препятствуют разрушению кининов; антагонисты кальция тормозят активность АТII и эндотелеина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилатирующий эффект NO; ингибиторы эндотелиин превращающего фермента и блокаторы эндотелииновых рецепторов тормозят действие этого пептида [40, 88, 171]. 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, у 10 с тяжелой преэклампсией и у 10 с эклампсией в комплексном лечении мы использовали L-аргинин, цитофлавин, вобэнзим и гелио-кислородную терапию.

В дополнение к стандартной терапии вводили внутривенно L-аргинин 20 г в сутки в течение 7 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г в сутки в течение 2–3 недель на фоне стандартизированной диеты с пониженным содержанием азота.

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. ФПН снижалась 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 давало возможность пролонгирования беременности, улучшения и снижения СЭИ и адаптационной реакции в системе мать-плацента-плод, профилактики и дальнейшего усугубления ФПН.

Вобэнзим – комбинация высокоактивных ферментов, оказывающих противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторично анальгезирующее действие. При средней активности течения

заболевания принимали 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.

5.2. Показатели спектрального, фрактального анализа variability сердечного ритма у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией после комплексной интенсивной терапии

Анализ спектральных мощностей и фрактальной оценки устойчивости степени интеграции ЭКР и variability сердечного ритма после КИТ, проведенной по 2 схемам: 1 группа n=18 (51,4%) больных, получивших традиционное лечение по общепринятым протоколам; 2 группа n=17 (48,6%), получивших оптимизированную КИТ, показал как положительные изменения, так и недостаточную эффективность у некоторой части беременных с ТПЭ. Поэтому в зависимости от вегетативного статуса и общего состояния мы разделили больных на две группы в зависимости от методов родоразрешения: 1 группа 1.1. подгруппа – естественное родоразрешение 10 беременных (55,5%) и 1.2. подгруппа - оперативное абдоминальное родоразрешение 8 больных (45,5%); 2 группа – 2.1. подгруппа - 12 (70,6%) и 2.2. подгруппа - 5 (29,4%) соответственно (табл. 12).

Проведенная медико-физиологическая интерпретация результатов фрактального анализа, оценки степени интеграции системных связей до и после КИТ в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах исследованных беременных с ТПЭ (табл. 12).

При анализе длительности кардиоинтервала RR(мс) у беременных с ТПЭ между показателями 1.1 подгруппы после лечения и при поступлении отмечается достоверное его повышение на 2,5% ($p < 0,05$), в 1.2 подгруппе - тенденция к повышению на 1,3%, т.е. снижение уровня тахикардии. Также отмечается достоверное повышение RR (мс) в 2.1 подгруппе на 7,6%

($p < 0,001$) и тенденция к повышению на 1,8% в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при поступлении.

Сравнение RR (мс) между 2.2 и 2.1 подгруппами показало достоверное снижение на 5,4% ($p < 0,001$) во второй подгруппе, что указывает на сохранение тахикардии в этой подгруппе беременных после лечения.

Сравнительный анализ между 1 и 2 группами показал, что отмечается достоверное повышение показателя RR–кардиоинтервала в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателем 1.1 подгруппы, на 5,0 % ($p < 0,001$), что указывает на улучшение ритма сердца у беременных 2.1. подгруппы, которые впоследствии были родоразрешены самостоятельно через естественные родовые пути.

Необходимо отметить, что, несмотря на проведенную КИТ, в 1.2 и 2.2 подгруппах не отмечалось достоверного улучшения показателей RR (мс), σ_{RR} , β , ИВБ, и этим беременным женщинам ТПЭ было произведено абдоминальное родоразрешение (табл. 12).

Статистический анализ показателей RR–кардиоинтервала во всех подгруппах к показателям ФТБ указывает на его снижение: в 1.1. подгруппе на 5,1% ($p < 0,001$), в 1.2. подгруппе на 6,2% ($p < 0,001$), в 2.1. подгруппе на 0,3% и в 2.2 подгруппе на 5,7% ($p < 0,001$) соответственно. Это указывает на восстановление ритма у беременных с ТПЭ, в основном только в 2.1 подгруппе (табл. 12), что косвенно свидетельствует об эффективности лечения по оптимизированной схеме.

Анализ показателей σ_{RR} показал статистически достоверные различия вариабельности кардиоинтервала между группами. Сравнение σ_{RR} у беременных с ТПЭ 1.1. и 1.2 подгрупп после КИТ с показателями при поступлении выявило тенденцию к его повышению на 25,6% и на 7,0% соответственно, при том, что отмечается достоверное снижение σ_{RR} на 14,8% ($p < 0,001$) в 1.2 группе, по сравнению с 1.1 группой. Таким образом, отмечается значительный разброс этого показателя в 1.2. подгруппе после лечения, что свидетельствует о неэффективности проведенной терапии, больным выполнено оперативное родоразрешение.

Таблица 12

**Параметры фрактальной, спектральных мощностей и ИВБ у 3 группы беременных с ТПЭ
после КИТ в зависимости от способа родоразрешения**

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных с ТПЭ n=35 после КИТ				
		При поступлении n=35	способы родоразрешения			
			1 группа n=18		2 группа n=17	
			1.1 подгруппа n=10 естественное родоразрешение	1.2 подгруппа n=8 абдоминальное родоразрешение	2.1 подгруппа n=12 естественное родоразрешение	2.2 подгруппа n=5 абдоминальное родоразрешение
RR (мс)	648,1±6,6	600,2±35,0	615,0±3,3	608,1±3,0	646,0±3,4	611,2±3,2
σ_{RR}	0,71±0,08	0,43±0,07	0,54±0,01	0,46±0,02	0,6±0,01	0,51±0,02
β	0,90±0,11	0,56±0,07	0,68±0,01	0,57±0,02	0,76±0,02	0,6±0,01
S_{унч}	0,27±0,02	0,20±0,02	0,24±0,01	0,22±0,01	0,26±0,01	0,23±0,01
S_{нч}	0,45±0,02	0,67±0,02	0,55±0,01	0,63±0,02	0,49±0,01	0,6±0,01
S_{вч}	0,28±0,03	0,13±0,03	0,21±0,01	0,15±0,01	0,25±0,01	0,17±0,01
ИВБ усл.Ед	2,10±0,13	5,81±0,40	2,7±0,11	4,2±0,15	2,4±0,12	4,5±0,16

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 (достоверности указаны в тексте)

Анализ σ_{RR} между показателями 2.1 подгруппы и показателями при поступлении показал достоверное его повышение на 39,5% ($p < 0,001$) и недостоверное повышение на 18,6% в 2.2 подгруппе. Также выявлено достоверное снижение σ_{RR} на 15,0% ($p < 0,001$) между 2.2 и 2.1 подгруппами, что также указывает на недостаточность уровня КИТ в 2.2. подгруппе и необходимость абдоминального родоразрешения у этого контингента больных.

Межгрупповое сравнение σ_{RR} в зависимости от схемы лечения показало эффективность оптимизированной тактики КИТ. В пользу этого говорит достоверное повышение показателя σ_{RR} в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы на 11,1% ($p < 0,001$). Также выявлено, что показатели variability кардиоинтервала σ_{RR} после КИТ по обеим схемам лечения во всех подгруппах достоверно снижены к показателям ФТБ: на 24,0% ($p < 0,05$), 35,2% ($p < 0,001$), 15,5% и 28,2% ($p < 0,05$) соответственно по подгруппам (табл. 12). Анализируя полученные данные, можно сказать, что получены хорошие результаты в 1.1 и 2.1 подгруппах, этим пациенткам было проведено самостоятельное родоразрешение, в 1.2. и 2.2 подгруппах эффективность лечения была недостаточной, больные родоразрешены оперативно.

Нами проведена фрактальная оценка и анализ степени интеграции системных связей, которая была нарушена у беременных с ТПЭ, что проявлялось потерей устойчивости системы регуляции сердечного ритма. После КИТ выявлены достоверные различия показателя β между группами в зависимости от схем лечения и последующего родоразрешения (табл. 12).

Сравнение β в группе беременных с ТПЭ 1.1 и 1.2 подгрупп после проведения КИТ по стандартной схеме к аналогичным показателям при поступлении показало тенденцию к повышению параметра на 21,4% и недостоверное повышение на 1,8% соответственно по подгруппам. В то же время, отмечается достоверное снижение β на 16,1% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, что указывает на положительное влияние КИТ в 1.1 подгруппе и отсутствие его в 1.2 подгруппе, что сказалось на дальнейшей

тактике ведения беременных с ТПЭ. Анализ β у беременных с ТПЭ между 2.1 подгруппой и этим же показателем при поступлении обнаружил его достоверное повышение на 35,7% ($p < 0,001$) и недостоверное повышение на 7,1% у пациентов 2.2 подгруппы. Отмечается достоверное снижение β на 21,0% ($p < 0,001$) при сравнении β 2.2 подгруппы с 2.1 подгруппой, что также указывает на недостаточную эффективность лечения у этой категории беременных с ТПЭ и являлось критерием для оперативного родоразрешения. Межгрупповое сравнение β в зависимости от схем лечения и способов родоразрешения выявило достоверное повышение этого показателя в 2.1 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 11,7% ($p < 0,01$), что указывает на более эффективную КИТ по восстановлению системных связей по регуляции ВСР во 2 группе беременных с ТПЭ. Это явилось критерием для последующего самостоятельного родоразрешения через естественные пути.

Однако, необходимо отметить, что, несмотря на проводимую терапию, сравнение показателя степени устойчивости регуляции сердечного ритма β во всех подгруппах с показателями при ФТБ указывает на недостаточное его восстановление: в 1.1. подгруппе он еще снижен на 24,4%, в 1.2. подгруппе - на 36,6% ($p < 0,01$), в 2.1 подгруппе - на 15,5%, в 2.2. подгруппе - на 33,3% ($p < 0,05$). Поэтому в 1.1 и 2.1 подгруппах произведено самостоятельное естественное родоразрешение, а в 1.2 и 2.2 - абдоминальное, так как в этих подгруппах восстановление системных интеграционных связей ЦНС и сердца было недостаточным, что, по нашему мнению, могло привести к возникновению приступов ЭК и утяжелению состояния беременных с ТПЭ.

У беременных с ТПЭ при поступлении анализ спектров мощностей выявил значительные сдвиги во всех в трех частотных поддиапазонах, что свидетельствовало о вегетативном дисбалансе с преобладанием симпатикотонии, нарушении экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальной дисфункции (табл. 12).

Сравнительный анализ показателей $S_{\text{унч}}$ у беременных с ТПЭ при поступлении и после КИТ выявил различия между группами: в 1.1 подгруппе

повышение на 20,0% и на 10,0% в 1.2 подгруппе; также отмечается тенденция к снижению $S_{\text{нч}}$ на 8,3% у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой; в 2.1 подгруппе после модернизированной КИТ имелось достоверное повышение $\Delta f_{\text{нч}}$ на 30,0% ($p < 0,01$), в 2.2 - тенденция к повышению на 15,0%, по сравнению с показателями при поступлении; также отмечается тенденция к его снижению на 11,5% ($t = 2,1276$) во 2.2 подгруппе, по сравнению с 2.1 подгруппой.

В зависимости от схем лечения межгрупповое сравнение показало, что проявляется тенденция к повышению $\Delta f_{\text{нч}}$ в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы, на 8,3%, т.е. 2 схема КИТ эффективнее корректирует состояние беременных с ТПЭ, чем 1 стандартная, протокольная. Статистическое сравнение $S_{\text{нч}}$ во всех подгруппах после КИТ с показателями при ФТБ указывает, что они не достигли физиологических значений и еще снижены: в 1.1. подгруппе на 11,1%, в 1.2 подгруппе на 18,5% ($p < 0,05$), в 2.1. подгруппе на 3,7% и в 2.2. подгруппе на 14,8%. Данные показателей β подтверждают, что нарушение в 1.2. и 2.2 подгруппах беременных с ТПЭ сопровождалось недостаточной коррекцией гормональных нарушений и не устойчивым влиянием гипоталамо-гипофизарной, а также лимбической систем, проявлявшихся повышением метаболизма и эндотелиальной дисфункцией у этой категории женщин, в связи с чем им рекомендована оперативная тактика родоразрешения для профилактики развития ЭК.

Изучение средней части спектра - $\Delta f_{\text{нч}}$ - у этого контингента беременных с ТПЭ после КИТ указывает на значительное снижение степени симпатической активации и восстановление барорегуляторной функции, но эти изменения не однозначны. Выявлены достоверные различия $S_{\text{нч}}$ между группами. При сравнении $\Delta f_{\text{нч}}$ в 1.1 подгруппе и показателей при поступлении отмечается достоверное снижение на 17,9% ($p < 0,001$) и тенденция к снижению на 6,0% в 1.2 подгруппе. Имеется достоверное повышение на 14,5% ($p < 0,01$) показателей $\Delta f_{\text{нч}}$ у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой, что указывает на недостаточное восстановление этого спектра после КИТ в

1.2. подгруппе. Анализ $\Delta f_{нч}$ у беременных с ТПЭ в 2.1 подгруппе и показателей при поступлении выявил достоверное его снижение на 26,9% ($p < 0,001$), а в 2.2 подгруппе - достоверное снижение на 10,4% ($p < 0,01$). При этом отмечается достоверное повышение $\Delta f_{нч}$ на 22,4% ($p < 0,001$) у 2.2 подгруппы, по сравнению с 2.1 подгруппой. Необходимо отметить, что при групповом сравнении выявлено достоверное снижение показателей $\Delta f_{нч}$ у 2.1 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 10,9% ($p < 0,001$), что указывает на более полноценную коррекцию степени симпатической активации и нарушений барорегуляторной функции оптимизированной схемой КИТ. Однако, несмотря на проведенную КИТ, в 1 и 2 группах беременных с ТПЭ показатели $S_{нч}$ во всех подгруппах, по сравнению к показателями при ФТБ, все еще оставались выше: в 1.1 подгруппе на 22,2% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе на 40,0% ($p < 0,001$), в 2.1 подгруппе на 8,9% и в 2.2 подгруппе на 33,3% ($p < 0,001$), что требовало проведения дальнейшей КИТ и определенного выбора способа родоразрешения (табл. 12).

Исследования спектра высоких частот $\Delta f_{вч}$ после КИТ указывают на значительное восстановление механизмов регуляции парасимпатической активности в различных группах беременных с ТПЭ в зависимости от схем лечения, так как выявлены достоверные различия по $S_{вч}$ между группами. Сравнение $\Delta f_{вч}$ у беременных с ТПЭ при поступлении с показателями после КИТ у 1.1 подгруппы выявило достоверное его повышение на 61,5% ($p < 0,05$) и тенденцию к повышению на 15,4% у пациентов 1.2 подгруппы. При том, что имелось достоверное снижение $\Delta f_{вч}$ на 28,6% ($p < 0,001$) у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой, что указывает на недостаточность восстановления парасимпатической активности и вегетативного дисбаланса в 1.2. подгруппе беременных с ТПЭ.

В 2.1 подгруппе у беременных с ТПЭ после оптимизированной КИТ, по сравнению с показателями при поступлении, $\Delta f_{вч}$ достоверно увеличен на 92,3% ($p < 0,01$), а в 2.2 подгруппе - на 30,7%, что указывает на хороший лечебный эффект в 2.1. подгруппе и незначительный, требующий дальнейшей

коррекции или родоразрешения, - в 2.2. подгруппе. При этом отмечается достоверное снижение $\Delta f_{вч}$ на 32,0% ($p < 0,001$) при сравнении показателей 2.2 подгруппы с 2.1 подгруппой. При межгрупповом анализе $\Delta f_{вч}$ в зависимости от вида лечения выявляется достоверное повышение этого показателя в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателем 1.1 подгруппы, на 19,0% ($p < 0,05$), т.е. 2 схема лечения при ТПЭ у беременных более эффективна, чем стандартная. Но, несмотря на проводимую терапию ТПЭ беременных, показатели $S_{вч}$ во всех подгруппах, по сравнению с показателями при ФТБ, еще остаются сниженными: на 25,0% ($p < 0,05$), 46,4% ($p < 0,001$), 10,7% и 39,3% ($p < 0,01$) в 1.1., 1.2, 2.1., 2.2 подгруппах соответственно (табл. 12).

Исследования, проведенные после лечения по показателям ИВБ, также показали достоверные различия между группами. При сравнении ИВБ у беременных с ТПЭ при поступлении и после лечения в 1.1 подгруппе отмечено его достоверное снижение на 53,5% ($p < 0,001$) и на 27,7% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе. При подгрупповом сравнении имеется достоверное повышение ИВБ на 55,5% ($p < 0,001$) у 1.2 подгруппы, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы. В 2.1 подгруппе после оптимизированной КИТ отмечается достоверное снижение ИВБ на 58,7% ($p < 0,001$) и на 22,5% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при поступлении. Но при этом выявляется повышение ИВБ на 87,5% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 2.1 подгруппой, что еще раз является основанием для абдоминального родоразрешения в 2.2 подгруппе. Анализ показателя ИВБ между 1 и 2 группами показал тенденцию к его снижению в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы на 11,1%, что подтверждает стабилизацию вегетативного баланса в 2.1. подгруппе под воздействием оптимизированной КИТ. Однако, несмотря на КИТ у беременных с ТПЭ, показатели ИВБ, по сравнению с аналогичными показателями при ФТБ, все ещё остаются повышенными: в 1.1. подгруппе на 28,5% ($p < 0,01$), в 1.2. подгруппе на 100,0% ($p < 0,001$), в 2.1. подгруппе на 14,3% ($t=1.6958$), в 2.2 подгруппе на 114,3% ($p < 0,001$), что также повлияло на выбор тактики родоразрешения (табл. 12).

Таким образом, полученные данные спектров мощностей и фрактальной оценки ВСР в группе у беременных с ТПЭ после различных схем КИТ показало эффективность лечения в 1 группе у 55,5% и во 2 группе у 70,6% пациентов, которым по показаниям впоследствии проведены самостоятельные роды. Однако, у 44,5% беременных с ТПЭ 1 группы и у 29,4% 2 группы проведенная КИТ не дала ожидаемого положительного клинического результата, при этом показатели $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} находились в критической или суперкритической зонах, что могло, по нашему мнению, привести к утяжелению состояния беременных с ТПЭ и приступам ЭК, поэтому им требовались дальнейшая КИТ и оперативное родоразрешение.

Исходя из целей и задач исследования, нами также проведен анализ спектральных мощностей и фрактальных оценки устойчивости степени интеграции ЭКР и вариабельности сердечного ритма у беременных с ЭК после КИТ, проведенной по 2 схемам: 1 группа n=13 (52,0%) больных, получивших традиционное лечение по общепринятым протоколам; 2 группа n=12 (48,0%) - к стандартной терапии добавлены оптимизированные методы КИТ. Также в зависимости от вегетативного статуса и общего состояния беременных с ЭК каждую группу мы разделили на две группы по методам родоразрешения: 1 группа – естественное родоразрешение - 1.1. подгруппа 4 беременных (30,7%) и оперативное абдоминальное родоразрешение - 1.2. подгруппа 9 больных (69,2%); соответственно 2 группа – 2.1. подгруппа 6 (50,0%) и 2.2. подгруппа 6 (50,0%) (табл. 13).

Медико-физиологическая интерпретация исследования результатов спектрального и фрактального анализов, а также оценка степени интеграции системных связей, до и после КИТ в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах исследованных беременных ЭК.

Анализ длительности кардиоинтервала RR (мс) у беременных с ЭК 1.1 подгруппы при поступлении и после лечения показал его достоверное повышение на 29,5% ($p < 0,001$) и на 22,1% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе, т.е. выявля-

лось значительное снижение уровня тахикардии в 1.1 подгруппе. В 2.1 подгруппе RR (мс) увеличился на 36,1% ($p < 0,001$) и на 29,1% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при поступлении. При этом сравнение RR (мс) между 2.2. и 2.1 подгруппами показало достоверное его снижение на 5,1% ($p < 0,001$) во второй подгруппе, что указывает на сохранение тахикардии после лечения. Сравнительный анализ между 1 и 2 группами показал, что отмечается достоверное повышение показателя RR–кардиоинтервала у 2.1 подгруппы, по сравнению с показателем 1.1 подгруппы, на 5,1 % ($p < 0,001$), что указывает на улучшение ритма сердца у беременных 2.1. подгруппы. Необходимо отметить, что, несмотря на проведенную КИТ, в 1.2 и 2.2 подгруппах 2 группы не отмечалось ожидаемого улучшения показателей RR (мс) (табл. 13). Статистический анализ данных RR–кардиоинтервала во всех подгруппах к показателям ФТБ указывает на его снижение: в 1.1. подгруппе на 6,0% ($p < 0,001$), в 1.2. подгруппе на 11,4% ($p < 0,001$), в 2.1. подгруппе на 0,3% и в 2.2 подгруппе на 6,3% ($p < 0,001$), что свидетельствует о восстановлении ритма у беременных с ЭК, в основном только в 2.1 подгруппе (табл. 13). Это косвенно доказывает эффективность оптимизированной схемы лечения.

Исследованиями выявлены достоверные различия вариабельность кардиоинтервала σ_{RR} между группами как до и после КИТ, так и в зависимости от схем лечения. Анализ σ_{RR} 1.1 подгруппы и при поступлении обнаружил достоверное его повышение на 264,2% ($p < 0,001$) и на 200,0% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе. При этом отмечается достоверное снижение σ_{RR} на 17,6% ($p < 0,01$) у 1.2 подгруппы, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы, что указывает на большую эффективность лечения в первой подгруппе. В то же время анализ σ_{RR} 2.1 подгруппы и показателей при поступлении показал достоверное повышение показателя на 314,2% ($p < 0,001$) и на 242,8% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе, но при этом выявлено снижение σ_{RR} на 17,2% ($p < 0,05$) у 2.2 подгруппы, по сравнению с показателями 2.1 подгруппы.

Параметры фрактальной, спектральных мощностей и ИВБ у 4 группы беременных с ЭК после КИТ в зависимости от способов родоразрешения

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных с ЭК n=25 после КИТ				
		При по- ступле- нии n=25	способы родоразрешения			
			1 группа n=13		2 группа n=12	
			1.1 подгруппа n=4 естествен- ное родо- разрешение	1.2 подгруппа n=9 абдоми- нальное родораз- решение	2.1 подгруппа n=6 естествен- ное родо- разрешение	2.2 подгруппа n=6 абдоми- нальное родораз- решение
RR(мс)	648,1± 6,6	470,1±36,1	609,1±3,0	574,1±4,2	640,1±2,9	607,2±3,2
σ_{RR}	0,71± 0,08	0,14±0,09	0,51±0,01	0,42±0,02	0,58±0,03	0,48±0,01
β	0,90± 0,11	0,13±0,06	0,65±0,01	0,5±0,02	0,74±0,01	0,58±0,01
S _{УНЧ}	0,27± 0,02	0,16±0,02	0,21±0,01	0,19±0,01	0,25±0,01	0,20±0,01
S _{НЧ}	0,45± 0,02	0,72±0,02	0,57±0,01	0,65±0,01	0,51±0,01	0,6±0,01
S _{ВЧ}	0,28± 0,03	0,12±0,02	0,22±0,01	0,16±0,01	0,24±0,01	0,19±0,01
ИВБ усл. Ед	2,10± 0,13	8,1±0,51	2,8±0,03	4,3±0,01	2,4±0,02	4,6±0,03

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 (достоверности указаны в тексте)

Сравнение σ_{RR} в зависимости от схемы лечения, т.е. между 1 и 2 группами, показало тенденцию его повышения в 2.1 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 13,7% (t=2,2151). Показатели вариабельности кардиоинтервала σ_{RR} в подгруппах указывают на то, что, несмотря на проведенную КИТ, они все еще остаются сниженными по отношению к ФТБ: в 1.1. подгруппе на 28,2% (p<0,05), в 1.2. подгруппе на 40,8% (p<0,001), в 2.1. подгруппе на 18,3% (t=1,5222) и в 2.2. подгруппе на 32,3% (p<0,01). Из этого можно сделать предположение, что более эффективна оптимизированная схема КИТ и наиболее выраженный эффект - в 2.1. подгруппе, а 1.2. и 2.2. подгруппам требуется дальнейшая КИТ и оперативное родоразрешение.

Проведённая фрактальная оценка и анализ степени интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны центральных отделов нервной системы, которые были значительно нарушены у беременных с ЭК при поступлении, свидетельствуют, что после КИТ наблюдаются достоверные различия показателя β между группами в зависимости от схем лечения и последующего родоразрешения (табл. 13). Сравнение показателей β у беременных с ЭК 1.1 подгруппы и при поступлении показало достоверное повышение на 400,0% ($p < 0,001$) на 284,6% ($p < 0,001$) у 1.2 подгруппы, при этом выявлено снижение β на 23,0% ($p < 0,001$) у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой. Данные изменения β указывают, что при 1 схеме КИТ в 1.1. подгруппе значительно восстановились интеграционные связи и клиническое состояние пациенток, которым было проведено самостоятельное родоразрешение, а в 1.2. ЭКР остается значительно сниженной и является фактором или предиктором утяжеления беременных и развития возможных повторных приступов, что явилось одним из критериев для оперативного родоразрешения.

Исследования у беременных с ЭК степени интеграции системных связей, формирующих ЭКР, после КИТ по оптимизированной схеме выявили значительные положительные эффекты, которые выражались в статистически достоверном повышении β в 2.1 подгруппе на 469,2% ($p < 0,001$) и на 346,1% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Также отмечается достоверное снижение β на 21,6% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями 2.1 подгруппы, что также указывает на эффективное восстановление ЭКР в 2.1. подгруппе, при этом больным 2.2 подгруппы требуется дальнейшее лечение и оперативное родоразрешение.

Межгрупповое сравнение в зависимости от схем лечения показало, что отмечается достоверное повышение исследуемых показателей во 2.1 группе, по сравнению с показателями 1.1, на 13,8% ($p < 0,001$), т.е. отмечается большая эффективность оптимизированной КИТ, по сравнению с традиционной. Несмотря на значительные успехи в восстановлении ЭКР после КИТ, показа-

тели степени устойчивости регуляции сердечного ритма β во всех подгруппах остаются сниженными, по сравнению с показателями ФТБ: у 1.1 подгруппы на 27,7% ($p < 0,05$), у 1.2 подгруппы на 44,4% ($p < 0,01$), у 2.1. подгруппы на 17,7% ($t = 1,4492$) и у 2.2. подгруппы на 35,5% ($p < 0,01$). Таким образом, хотя КИТ положительно и повлияла на восстановление ЭКР и ее устойчивость, все же показатель β можно рассматривать как фактор риска развития приступов ЭК, так как в 1,2 и 2,2 подгруппах беременных с ЭК остаются нарушенными интеграционные связи ЦНС и ССС, что отражается на общей тяжести пациентов, показатели ЭКР находятся в критической зоне.

Анализ спектров мощностей у беременных с ЭК при поступлении выявил значительные сдвиги во всех в трех частотных поддиапазонах, что указывает на вегетативный дисбаланс с преобладанием значительной симпатикотонии, выраженные нарушения экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальную дисфункцию (табл. 13). После КИТ отмечаются достоверные различия между группами и подгруппами. Изучение у беременных с ЭК $S_{\text{унч}}$ диапазона в 1.1 подгруппе после КИТ и показателей при поступлении показал его достоверное повышение на 31,2% ($p < 0,05$) и тенденцию к повышению на 18,7% у пациентов 1.2 подгруппы. При этом также отмечена тенденция к снижению на 9,5% показателей $S_{\text{унч}}$ у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой. Т.е., КИТ положительно повлияла на беременных с ЭК 1.1. подгруппы, но в 1.2. подгруппе пациенток еще остаются нарушения экстракардиальной регуляции сердечного ритма со стороны ЦНС, не достаточно скорректированы гормональные нарушения и регуляторные механизмы гипоталамо-гипофизарной и лимбической систем, также сохраняется повышенный метаболизм и эндотелиальная дисфункция, что требует особого подхода к этой категории беременных в виде оперативного родоразрешения.

Статистический анализ $S_{\text{унч}}$ диапазона у беременных с ЭК в 2.1 подгруппе после КИТ и данных при поступлении показал, что отмечается достоверное его повышение на 56,2% ($p < 0,001$) и тенденция к повышению на 25,0% ($t = 1,7937$) 2.2 подгруппе. Необходимо отметить, что показатели $S_{\text{унч}}$

достоверно снижены на 20,0% ($p < 0,05$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 2.1 подгруппой, что указывает на то, что, несмотря на оптимизированную КИТ, все-таки у части беременных с ЭК сохраняются выраженные нарушения ЭКР, метаболизма и эндотелиальная дисфункция, как и в 1 группе беременных, получивших традиционную терапию, однако, количество таких женщин снижено с 69,2% в 1 группе до 50,0% во 2 группе (табл. 13). Эти выводы подтверждают данные межгруппового исследования, при котором отмечено достоверное повышение показателя Сунч диапазона в 2.1 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 19,0% ($p < 0,05$). Но, несмотря на проведенную КИТ по 2 схемам, все равно показатели Сунч остаются сниженными, по сравнению с данными при ФТБ: у 1.1 подгруппы на 22,2% ($p < 0,05$), у 1.2. подгруппы на 29,6% ($p < 0,01$), у 2.1. подгруппы на 7,4%, у 2.2. подгруппы на 25,9% ($p < 0,01$). Таким образом, диапазон Сунч, который характеризует ЭКР посредством регулирующих механизмов гипоталамо-гипофизарной и лимбической систем, а также указывает на уровень метаболизма и нарушений эндотелиальной функции, может быть использован как альтернативный критерий эффективности лечения на примере 1.2 и 2.2 подгрупп, получивших различные схемы КИТ, а также в прогнозировании тяжести пациентов и др.

Изучение средней части спектра Снч, по которой мы судим о барорегуляторной функции и степени симпатической активации, у беременных с ЭК после КИТ указывает на значительные достоверные различия между группами и подгруппами в зависимости от схем лечения. Статистический анализ у беременных с ЭК по диапазону Снч между 1.1 подгруппой после КИТ и показателями при поступлении показал достоверное его снижение на 20,8% ($p < 0,001$) и на 9,7% ($p < 0,01$) у 1.2 подгруппы, при этом отмечается повышение Снч на 14,0% ($p < 0,001$) между 1.2 подгруппой, по сравнению с данными 1.1 подгруппы. Полученные результаты указывают на эффективность гипотензивной терапии в зависимости от типа нарушения кровообращения в 1.1 подгруппе, но недостаточное восстановление барорегуляторных механизмов в 1.2 подгруппах. Исследования, проведенные между показателями Снч 2.1

подгруппы и при поступлении, выявили достоверное снижение этого диапазона спектра на 29,1% ($p < 0,001$) и на 15,2% ($p < 0,05$) у пациентов 2.2 подгруппы. Отмечается достоверное повышение Снч на 19,6% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 2.1 подгруппой, что также диктует необходимость дальнейшей коррекции патогенетических регуляторных механизмов, несмотря на проводимую антигипертензионную терапию. При сравнении показателей Снч между группами в зависимости от вида лечения отмечается достоверное снижение этого диапазона в 2.1 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 10,5% ($p < 0,01$), что подтверждает более эффективное лечение по оптимизированной схеме во 2 группе пациентов. Несмотря на КИТ, показатели Снч при сравнении с диапазоном при ФТБ повышены: в 1.1 подгруппе на 26,7% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе на 44,4% ($p < 0,001$), в 2.1. подгруппе на 13,3% ($p < 0,001$), в 2.2 подгруппе на 35,5% ($p < 0,001$).

Анализ диапазона спектра высоких частот Свч после проведенной КИТ у беременных с ЭК указывает на значительное повышение парасимпатической активности и восстановления нарушенных механизмов ее регуляции. Выявлены достоверные различия Свч между группами и подгруппами после КИТ. Так, сравнение у беременных с ЭК диапазона Свч 1 группы и показателей при поступлении показало, что отмечается достоверное его повышение на 83,3% ($p < 0,001$) к 1.1 подгруппе и тенденция к повышению на 33,3% ($t=1,7937$) в 1.2 подгруппе. При этом выявлено достоверное снижение Свч на 27,2% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе, по сравнению с 1.1 подгруппой, что указывает на меньшую эффективность воздействия КИТ по 1 схеме в 1.2. подгруппе беременных с ЭК. Между тем, показатели диапазона Свч после КИТ по 2 схеме в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателями при поступлении, достоверно повышаются на 100,0% ($p < 0,01$) и на 58,3% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе. Также выявлено достоверное снижение на 20,8% ($p < 0,01$) этого диапазона Свч у 2.2 подгруппы, по сравнению с показателями 2.1 подгруппы. Межгрупповое сравнение показало, что отмечается тенденция к повышению показателей Свч 2.1 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой, на 9,1%. Сравнение

показатели Sвч во всех подгруппах после КИТ к данным при ФТБ выявило, что несмотря на проведенную КИТ они все еще остаются сниженными: на 21,4% в 1.1. подгруппе, на 42,8% ($p < 0,001$) в 1.2. подгруппе, на 14,2% в 2.1. подгруппе и на 32,1% ($p < 0,01$) 2.2. подгруппе, что диктует необходимость продолжения активной КИТ в 1.2. и 2.2 подгруппах с проведением оперативного родоразрешения.

При расчете ИВБ по группам и подгруппам и его анализе выявлены достоверные статистические различия. Сравнение ИВБ 1.1 подгруппы с показателями при поступлении выявило достоверное его снижение на 65,4% ($p < 0,001$) и на 46,9% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе, но при этом отмечается достоверное повышение ИВБ на 53,6% ($p < 0,001$) у 1.2 подгруппы, по сравнению с 1.1 подгруппой (табл. 13).

ИВБ у беременных с ЭК 2.1 подгруппы после КИТ в сравнении с показателями при поступлении достоверно снижен на 70,3% ($p < 0,001$) и на 43,2% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, при том, что выявлено повышение на 91,7% ($p < 0,001$) показателей 2.2 подгруппы, по сравнению с 2.1 подгруппой. Сравнительный межгрупповой анализ ИВБ показывает достоверное его снижение на 14,2% ($p < 0,001$) у 2.1 подгруппы, по сравнению с показателями 1.1 подгруппы, что указывает на более эффективное влияние КИТ на активацию парасимпатической системы и механизмы её регуляции во второй группе беременных с ЭК. Анализ показателей ИВБ после КИТ, по сравнению к показателям при ФТБ, показал, что он все еще остается повышенным: в 1.1 подгруппе на 33,3% ($p < 0,01$), в 1.2 подгруппе на 104,7% ($p < 0,05$), в 2.1 подгруппе на 14,3% ($p < 0,05$) и в 2.2 подгруппе 119,0% ($p < 0,001$) (табл. 13), что влияло на выбор тактики дальнейшего ведения беременных с ЭК: в 1.1. и 2.1 подгруппах - самостоятельное, а в 1.2 и 2.2 - оперативное родоразрешение.

Таким образом, анализ полученных данных спектров мощностей и фрактальной оценки в группе у беременных с ЭК после различных схем КИТ показал эффективность лечения в 1 группе у 30,7% и во 2 группе у 50,0% пациентов, которым по показаниям впоследствии проведены самостоятельные

роды. Однако, у 69,2% беременных с ЭК 1 группы и у 50,0% 2 группы проведенная КИТ не дала ожидаемого положительного клинического результата, при этом показатели $\Delta f_{\text{унч}}$, $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} находились в критической или субкритической зонах, что могло, по нашему мнению, привести к утяжелению состояния беременных с ЭК и судорожным приступам, поэтому требовалась дальнейшая КИТ и оперативное родоразрешение.

Изучение данных спектров мощностей и фрактальной оценки у беременных с ТПЭ и ЭК по показателям $\Delta f_{\text{унч}}$, $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} с определением зоны состояния вегетативного баланса может быть использовано для мониторинга эффективности КИТ, степени операционно-анестезиологического риска и, как критерий, в определении тактики родоразрешения.

5.3. Показатели гемодинамики после комплексной интенсивной терапии у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией и способы родоразрешения

Анализ показателей гемодинамики у беременных с ТПЭ и ЭК после КИТ, проведенный по 2 схемам - традиционное лечение по общепринятым протоколам и в дополнении к стандартной схеме оптимизированной КИТ - показал не только различные положительные изменения, но и недостаточную эффективность у некоторой части беременных (табл. 14, 15).

35 беременных с ТПЭ в зависимости от схемы КИТ, вегетативного статуса, общего состояния гемодинамики и проведенного метода родоразрешения мы условно разделили на 2 группы и подгруппы: 1 группа – 18 (51,4%) - 1.1. подгруппа 10 беременных (55,6%) - естественное родоразрешение и 1.2. подгруппа 8 больных (44,4%) - оперативное абдоминальное родоразрешение; 2 группа 17 (48,6%) – 2.1. подгруппа 12 (70,6%) и 2.2. подгруппа 5 (29,4%) соответственно по способам родоразрешения (табл. 14).

Проведенная интерпретация показателей гемодинамики до и после КИТ в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах исследованных беременных с ТПЭ.

При анализе ЧСС (в мин) у беременных с ТПЭ после лечения выявлено: у 1 группы в 1.1 подгруппе отмечается недостоверное повышение на 3,4%, в 1.2 подгруппе она все еще остается повышенной на 24,7% ($p < 0,001$); во 2 группе также отмечается недостоверное снижение ЧСС на 2,9% и достоверное повышение на 19,3% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при ФТБ. При сравнении ЧСС между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп отмечаются достоверное снижение на 6,1% ($p < 0,05$) во 2.1 подгруппе, а при их сравнении между показателями 1.2 и 2.2 подгрупп при сохранённой тахикардии в обеих подгруппах отмечается тенденция к снижению на 4,3% во 2.2 подгруппе, что указывает на недостаточную эффективность лечения (табл. 14) и сохранение компенсаторной функции.

При анализе СД (мм рт.ст) у беременных с ТПЭ после лечения отмечается: его снижение в 1.1 подгруппе, но оно еще достоверно повышено на 18,1% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе на 56,9% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при ФТБ. Хотя лечение по 2 схеме более эффективно повлияло на показатели СД во 2 группе, однако, оно остается достоверно повышенным на 13,4% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 49,8% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при ФТБ. Сравнение показателей СД между 1.1 и 2.1 подгруппами после лечения показало достоверное его снижение на 4,0% ($p < 0,05$) во 2.1 подгруппе, а в 1.2 и 2.2 подгруппах - на 4,6% ($p < 0,05$) во 2.2 подгруппе, что подтверждает эффективность 2 ой оптимизированной схемы лечения. В 1.2 и 2.2. подгруппах СД все еще остается на достаточно высоких цифрах, что требует дальнейшей коррекции и принятия мер к родоразрешению.

Показатели кровообращения у беременных ТПЭ после КИТ
в зависимости от родоразрешения

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных ТПЭ n=35 после КИТ			
		Способы родоразрешения			
		1 группа n=18		2 группа n=17	
		1.1 под- группа n=10 естествен- ное родо- разрешение	1.2 подгруппа n=8 абдоми- нальное ро- доразреше- ние	2.1 подгруп- па n=12 есте- ственное ро- доразреше- ние	2.2 подгруп- па n=5 абдо- минальное родоразре- шение
ЧСС в мин	75,5±2,2	78,1±1,5 +3,4%	94,2±2,2 +24,7% ^{***}	73,3±1,5 -2,9% -6,1%*	90,1±2,0 +19,3% ^{***} -4,3%
СД мм рт.ст	110,2±1,2	130,2±1,5 +18,1% ^{***}	173,0±2,1 +56,9% ^{***}	125,0±1,6 +13,4% ^{***} -4,0%*	165,1±2,0 +49,8% ^{***} -4,6%*
ДД мм рт.ст	70,4±1,3	95,9±1,4 +36,2% ^{***}	110,9±1,7 +57,5% ^{***}	90,6±1,2 +28,6% ^{***} -5,5% ^{**}	105,9±1,6 +50,4% ^{***} -4,5%*
СДД мм рт.ст.	85,2±2,2	107,2±1,6 +25,8% ^{***}	130,7±1,9 +53,4% ^{***}	101,7±1,4 +19,3% ^{***} -5,1%*	124,9±1,8 +46,5% ^{***} -4,4%*
УО мл	83,5±2,2	70,8±1,1 -15,2% ^{**}	52,2±1,6 -37,4% ^{***}	75,9±1,5 -9,1%* +7,2%*	57,5±1,8 -31,1% ^{***} +10,1%*
СВ л/мин	6,3±0,3	5,8±0,1 -7,9% [†]	4,8±0,08 -23,8% ^{***}	6,1±0,1 -3,1% +5,2%*	5,1±0,09 -19,0% ^{***} +6,2%*
СИ л/мин×м ²	3,5±0,12	3,64±0,1 +2,85%	3,0±0,1 -14,2% ^{**}	3,8±0,09 +8,5% +4,3%	3,1±0,09 -11,4%* +3,3%
ОПСС дин/с×см ⁻⁵	1082,8±11, 2	1650,7±20,4 +52,4% ^{***}	2190,0±19,2 +102,2% ^{***}	1485,7±25,4 +37,2% ^{***} -9,9% ^{***}	2017,3±18,1 +86,3% ^{***} -7,8% ^{***}
РЛЖ кгм/мин	7,5±0,14	7,6±0,1 +1,3%	8,1±0,11 +8,0% ^{**}	7,2±0,12 -4,0% -5,2%*	7,8±0,1 +4,0% -3,7%
СДЛА мм рт. ст.	23,5±1,3	29,9±1,4 +27,2% ^{**}	50,0±1,1 +112,7% ^{***}	25,1±1,3 +6,8% -16,0%*	47,9±1,0 +103,8% ^{***} -4,2%
ЛСС мм рт.ст.	128,5±2,1	141,0±3,4 +9,7% ^{**}	194,9±3,5 +51,6% ^{***}	129,7±3,5 +0,9% -8,0%*	186,9±3,7 +45,4% ^{***} -4,1%
ИУРПЖ	17,5±1,3	20,0±1,0 +14,2%	26,0±1,1 +48,5% ^{***}	18,2±0,8 +4,0% -9,0%	25,0±1,2 +42,8% ^{**} -3,8%

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Статистический анализ ДД (мм рт.ст) у беременных с ТПЭ после лечения показал: его снижение по сравнению с показателями при поступлении, но в 1.1 подгруппе оно оставалось повышенным на 36,2% ($p < 0,001$) и на 57,5% ($p < 0,001$) - у беременных 1.2 подгруппы; также отмечалось достоверное его повышение на 28,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 50,4% ($p < 0,001$) - у беременных 2.2 подгруппы, по сравнению с показателями при ФТБ. При сравнении ДД между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения отмечается его достоверное снижение на 5,5% ($p < 0,01$) во 2.1 подгруппе; между показателями 1.2 и 2.2 подгрупп - на 4,5% ($p < 0,05$) во 2.2 подгруппе.

Поэтому недостаточное снижение СД и ДД после лечения в обеих группах, более выраженное в 1.2. и 2.2 подгруппах, свидетельствует, что у этих беременных остается достаточно повышенным СДД и ОПСС.

При анализе СДД (мм рт.ст) и ОПСС у беременных с ТПЭ после лечения выявлено: в 1.1 подгруппе они еще достоверно повышены на 25,8% ($p < 0,001$) и на 52,4% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе - на 53,4% ($p < 0,001$) и на 102,2% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при ФТБ. Анализ показателей СДД (мм рт.ст) и ОПСС у беременных с ТПЭ, получивших 2 схему лечения показал их более эффективное снижение, но все равно достоверно повышенное, после КИТ на 19,3% ($p < 0,001$) и на 37,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и повышение на 46,5% ($p < 0,001$) и на 86,3% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при ФТБ. Сравнение СДД и ОПСС после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало их достоверное снижение на 5,1% ($p < 0,05$) и на 9,9% ($p < 0,001$) во 2.1 подгруппе, а при их сравнении в 1.2 и 2.2 подгруппах выявлено их достоверное снижение на 4,4% ($p < 0,05$) и на 7,8% ($p < 0,001$) во 2.2 подгруппе, что указывает на необходимость дальнейшей гипотензивной терапии с прицельной коррекцией ОПСС, СД и ДД в зависимости от типа нарушения кровообращения.

Необходимо отметить, что 1.2. и 2.2 подгруппах, несмотря на КИТ, СД, ДД, СДД и ОПСС оставались на высоких цифрах и этим больным было проведено абдоминальное родоразрешение по показаниям.

Исследование УО (мл) у беременных с ТПЭ после лечения показало его увеличение, при фактическом снижении по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе на 15,2% ($p < 0,01$) и на 37,4% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; на 9,1% ($p < 0,05$) в 2.1 подгруппе и на 31,1% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Сравнение УО после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало его достоверное повышение на 7,2% ($p < 0,05$) и на 10,1% ($p < 0,05$) в 2.2 подгруппе, по сравнению 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ.

Анализ СВ у беременных с ТПЭ после лечения выявил отсутствие его достоверной статистической разницы между 1.1 и 2.1 подгруппами, по сравнению с показателями при ФТБ. Однако сравнение СВ после лечения между показателями 1.2 и 2.2 подгрупп с показателями ФТБ показало его достоверное снижение на 23,8% ($p < 0,001$) и на 19,0% ($p < 0,001$), что указывает на недостаточность минутного кровообращения в этих подгруппах беременных, несмотря на проведенное лечение. Сравнение СВ после лечения между 1.1 и 2.1 подгруппами выявило его достоверное повышение на 5,2% ($p < 0,05$) у 2.1 подгруппами, а также достоверное повышение на 6,2% ($p < 0,05$) показателей 2.2 подгруппы по сравнению с показателями 1.2 подгруппы.

При анализе СИ у беременных с ТПЭ после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп и беременных с ФТБ отмечается его недостоверное повышение на 2,8% и на 8,5% соответственно, при том, что в 1.2 и 2.2 подгруппах имеется достоверное снижение показателя на 14,2% ($p < 0,01$) и на 11,4% ($p < 0,05$), т. е. после КИТ у беременных с ТПЭ кровообращение у значительного большинства перешло в эукинетический режим.

Исследование работы левого желудочка у беременных с ТПЭ после лечения показало, что в 1.1 и 2.1 подгруппах сократительная способность приближается к показателям РЛЖ при ФТБ, так как отмечается отсутствие статистически значимых различий по этому показателю (табл. 14). Однако общие цифры РЛЖ в 1 и 2 группах ТПЭ и при ФТБ указывают на напряжение сократительной функции левого желудочка, по сравнению с ПЗНЖ, в связи с

повышенными цифрами показателей СД, ДД, СДД, ОПСС и сниженными показателями УО у этого контингента беременных.

Исследования СДЛА и ЛСС у беременных с ТПЭ после лечения и сравнение между показателями беременных при ФТБ показало, что они все еще повышены: достоверное в 1.1 подгруппе на 27,2% ($p < 0,01$) и на 9,7% ($p < 0,01$), в 1.2 подгруппе на 112,7% ($p < 0,001$) и на 51,6% ($p < 0,001$) соответственно; при этом выявлено, что в 2.1 подгруппе СДЛА и ЛСС оставались достоверно повышенными на 6,8% и на 0,9%, а в 2.2 подгруппе повышение достоверно на 103,8% ($p < 0,001$) и на 45,4% ($p < 0,001$) к аналогичным показателям при ФТБ, что указывает на более эффективное лечение в 2.1 подгруппе, чем в 1.1 подгруппе. При сравнении СДЛА и ЛСС после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгруппах отмечается их достоверное снижение на 16,0% ($p < 0,05$) и на 8,0% ($p < 0,05$), также отмечена тенденция к снижению на 4,2% и 4,1% в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями 1.2 подгруппы.

При анализе ИУРПЖ у беременных с ТПЭ после лечения выявлено, что в 1.1 подгруппе еще сохраняется тенденция к его повышению на 14,2% и отсутствие статистически значимой разницы в 2.1 подгруппе, по сравнению с показателями при ФТБ. Но в 1.2 подгруппе ИУРПЖ после лечения, по сравнению с показателями при ФТБ, оставался достоверно повышенным на 48,5% ($p < 0,001$), а в 2.2 подгруппе - на 42,8% ($p < 0,01$), что указывало на повышенную контрактильную нагрузку на правый желудочек сердца в связи с повышенным СДЛА ЛСС в этих подгруппах беременных с ТПЭ, несмотря на проведенную КИТ.

При сравнении ИУРПЖ между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения выявлена тенденция к его снижению на 9,0%, что также свидетельствует о большей эффективности лечения по 2 схеме. В то же время ИУРПЖ в 1.2 и 2.2 подгруппа после лечения оставался на высоких цифрах, что указывает на перегрузку правых отделов сердца и отсутствие достоверной статистической разницы между этими подгруппами, что явилось одним из критериев в необходимости их абдоминального родоразрешения, так как сохраня-

лись предпосылки застоя по большому кругу кровообращения и развития отека мозга и лёгких.

Исходя из целей и задач исследования, нами также проведен анализ показателей гемодинамики у 25 беременных с ЭК после КИТ, проведенной по 2 схемам: 1 группа n=13 (52,0%) больных, получивших традиционное лечение по общепринятым протоколам; 2 группа n=12 (48,0%), получивших оптимизированную КИТ. В зависимости от вегетативного статуса, общего состояния и гемодинамики беременных с ЭК каждой группы мы разделили на две подгруппы в зависимости от проведенного метода родоразрешения: 1 группа – 1.1. подгруппа - 4 больных (30,8%) с естественным родоразрешением и 1.2. подгруппа - 9 больных (69,2%) с оперативным абдоминальным родоразрешением; 2 группа – 2.1. и 2.2 подгруппы - по 6 (50,0%) пациенток соответственно (табл. 15).

Проведенная интерпретация показателей исследования гемодинамики до и после КИТ в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах беременных с ЭК.

При анализе ЧСС у беременных с ЭК после лечения выявлено: у 1 группы в 1.1 подгруппе недостоверное повышение на 7,1%, в 1.2 подгруппе - на 27,6% ($p<0,001$); во 2.1 подгруппе также отмечается недостоверное повышение ЧСС на 1,2% и явное повышение на 22,1% ($p<0,001$) во 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при ФТБ. При сравнении ЧСС между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп отмечаются достоверное снижение на 5,5% ($p<0,05$), а также тенденция к снижению на 4,3% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, при том, что в обеих подгруппах сохраняется компенсаторная тахикардия, несмотря на проведенное лечение (табл. 15).

При анализе СД у беременных с ЭК после лечения отмечается его снижение, по сравнению с показателями при поступлении, однако, фактически его уровень остаётся повышенным, по сравнению с ФТБ: в 1.1 подгруппе на 24,4% ($p<0,001$), в 1.2 подгруппе на 58,9% ($p<0,001$); во 2 группе в 2.1 подгруппе на 18,5% ($p<0,001$) и на 51,8% ($p<0,001$) в 2.2 подгруппе.

**Показатели кровообращения у беременных ЭК после КИТ
в зависимости от родоразрешения**

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных ЭК n=25 после КИТ			
		Способы родоразрешения			
		1 группа n=13		2 группа n=12	
		1.1 подгруппа n=4 естественное родоразрешение	1.2 подгруппа n=9 абдоминальное родоразрешение	2.1 подгруппа n=бестестовое родоразрешение	2.2 подгруппа n=6 абдоминальное родоразрешение
ЧСС в мин	75,5±2,2	80,9±1,3 +7,1%	96,4±2,3 +27,6%***	76,4±1,1 +1,2% -5,5%*	92,2±1,8 +22,1%*** -4,3%
СД мм рт.ст.	110,2±1,2	137,1±2,1 +24,4%***	175,2±1,9 +58,9%***	130,6±1,8 +18,5%*** -4,7%*	167,3±2,0 +51,8%*** -4,5%*
ДД мм рт.ст.	70,4±1,3	95,1±1,4 +35,0***	112,4±2,2 +59,6%***	90,3±1,5 +28,2%*** -5,04%*	107,3±2,3 +52,4%*** -4,5%
СДД мм рт.ст.	85,2±2,2	110,8±2,1 +30,0%***	131,8±2,0 +54,6%***	104,1±2,1 +28,0%*** -6,04%*	126,0±2,3 +47,8%*** -4,4%
УО мл	83,5±2,2	69,6±1,9 -16,6%***	50,7±1,1 -39,2%***	73,0±1,5 -12,5%*** +4,9%	55,3±1,3 -33,7%*** +9,0%*
СВ л/мин	6,3±0,3	5,7±0,1 -9,5%	4,9±0,1 -22,2%***	6,0±0,08 -4,7% +5,0%*	5,1±0,09 -19,0%*** +4,1%
СИ л/мин×м ²	3,5±0,12	3,6±0,09 +2,85%	3,0±0,1 -14,2%**	3,8±0,1 +8,5% +4,4%	3,2±0,2 -8,5% +6,7%
ОПСС дин/с×см ⁻⁵	1082,8±11,2	1560,7±12,3 +44,0%***	2230,5±18,1 +105,9%***	1390,3±14,1 +28,3%*** -10,9%***	2005,6±17,8 +85,2%*** -10,0%***
РЛЖ кгм/мин	7,5±0,14	7,8±0,1 +4,0% ^t	8,2±0,11 +9,3%***	7,4±0,12 -1,3% -5,1%*	8,0±0,1 +6,6%** -2,4%
СДЛА мм рт.ст.	23,5±1,3	30,0±0,2 +27,6%***	59,5±1,0 +153,1%***	28,2±0,3 +20,0%** -6,0%**	56,5±0,9 +140,4%*** -4,2%*
ЛСС мм рт.ст.	128,5±2,1	142,1±3,1 +10,5%**	214,4±3,0 +66,8%***	130,8±3,0 +1,8% -7,9%*	205,6±2,2 +60,0%*** -4,1%*
ИУРПЖ	17,5±1,3	21,0±0,4 +20,0%*	27,0±0,2 +54,2%***	19,1±0,6 +9,1% -9,0%*	26,0±2,1 +48,5%** -3,7%*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Сравнение СД между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения выявило достоверное снижение на 4,7% ($p < 0,05$) и на 4,5% ($p < 0,05$) показателей 1.2 и 2.2 подгрупп, что подтверждает эффективность 2-ой оптимизированной схемы лечения.

Исследование показателей ДД у беременных с ЭК после лечения показало его снижение, по сравнению с показателями при поступлении, но в 1.1 подгруппе оно оставалось повышенным на 35,0% ($p < 0,001$) и на 59,6% ($p < 0,001$) у беременных 1.2 подгруппы.

Также отмечалось достоверное его повышение на 28,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 52,4% ($p < 0,001$) у беременных 2.2 подгруппы, по сравнению с показателями при ФТБ, что указывало на недостаточность антигипертензивной терапии. При сравнении ДД между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения выявлено его достоверное снижение на 5,0% ($p < 0,05$) при тенденции к уменьшению на 4,5% между показателями ДД 1.2 и 2.2 подгрупп. Недостаточное снижение систолического и диастолического давления после КИТ в обеих группах, более выраженное в 1.2. и 2.2 подгруппах, показало, что у этих беременных, несмотря на проведенное лечение, остается достаточно повышенным СДД и ОПСС.

При анализе СДД и ОПСС у беременных с ЭК после лечения выявлено: в 1.1 подгруппе они сохраняются достоверно повышенными на 30,0% ($p < 0,001$) и на 44,0% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе - на 54,6% ($p < 0,001$) и на 105,9% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при ФТБ. Анализ показателей СДД и ОПСС у беременных с ЭК, получивших 2 схему лечения, показал их более эффективное снижение, но все равно имелось их достоверное повышение после КИТ на 28,0% ($p < 0,001$) и на 28,3% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и повышение на 47,8% ($p < 0,001$) и на 85,2% ($p < 0,001$) во 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями при ФТБ. Сравнение СДД и ОПСС после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало тенденцию к снижению на 6,0% ($p < 0,05$) СДД и достоверное снижение на 10,9% ($p < 0,001$) ОПСС. При их сравнении в 1.2 и 2.2 подгруппах выявлена тенденция снижения на 4,4%

СДД и достоверное снижение на 10,0% ($p < 0,001$) ОПСС, что указывает на необходимость дальнейшей гипотензивной терапии с прицельной коррекцией ОПСС, СД и ДД в зависимости от типа нарушения кровообращения в обеих подгруппах.

Необходимо отметить, что в 1.2. и 2.2 подгруппах, несмотря на КИТ, СД, ДД, СДД и ОПСС оставались на высоких цифрах, и этим больным по показаниям проведено абдоминальное родоразрешение.

Анализ показателей УО у беременных с ЭК после лечения показал его увеличение, однако он еще был сниженным, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе на 16,2% ($p < 0,001$), на 39,2% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; на 12,5% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 33,7% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Также выявлено, что после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгруппах отмечается тенденцию повышения УО на 4,9% и на 9,0% ($p < 0,05$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ при дальнейшей инотропной поддержке у этого контингента больных.

Исследования показателя СВ у беременных с ЭК после лечения выявили, что, по сравнению с минутным кровообращением при ФТБ, он еще остается сниженным: тенденция в 1.1 подгруппе на 9,5% и достоверное снижение на 22,2% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе, что показывает недостаточность кровообращения в этих подгруппах беременных, несмотря на проведенное лечение. В 2.1 подгруппе выявляется недостоверное снижение на 4,7%, по сравнению с СВ при ФТБ, и его достоверное снижение на 19,0% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. При сравнении СВ после лечения между 1.1 и 2.1 подгруппами выявлено его достоверное повышение на 5,0% ($p < 0,05$), а также тенденция к повышению на 4,1% показателей 2.2 подгруппы, по сравнению с показателями 1.2 подгруппы.

Анализ СИ у беременных с ЭК после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп и беременных при ФТБ показал его недостоверное повышение на 2,8% и на 8,5% соответственно, при том, что в 1.2 и 2.2 подгруппах

отмечается достоверное снижение на 14,2% ($p < 0,01$) и на 8,5% соответственно, т.е. после КИТ у беременных с ЭК режим кровообращения из ГиперРК и ГипоРК у значительного большинства перешел в ЭРК, что свидетельствует о значительной стабилизации показателей кровообращения, но требует дальнейшей коррекции минутного объема кровообращения, ОПСС, ДД и СВ.

При анализе РЛЖ у беременных с ЭК после лечения выявлено, что, несмотря на проведенную КИТ, продолжается нагрузка на контрактильную способность левого желудочка. Так, сравнение показателей РЛЖ между 1.1 подгруппой и у беременных при ФТБ выявило тенденцию к повышению на 4,0%, при этом у 1.2 подгруппы после лечения имеется её достоверное повышение на 9,3% ($p < 0,001$), что указывает на значительную нагрузку во второй подгруппе 1 группы беременных с ЭК. Полученные данные говорят о том, что 2 схема лечения более эффективна, так как показатели РЛЖ в 2.1 подгруппе не имеют достоверной статистической разницы с показателями при ФТБ, но она достоверно повышена на 6,6% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе. Сравнительный анализ РЛЖ после лечения двумя различными схемами между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показал достоверное её снижение на 5,1% ($p < 0,05$) в 2.1 подгруппе и отсутствие разницы с показателями при ФТБ, что подтверждает эффективность оптимизированной 2 схемы лечения.

Исследования СДЛА и ЛСС у беременных с ЭК после лечения и сравнение с показателями при ФТБ показало, что они остаются повышенными: в 1.1 подгруппе отмечается достоверное повышение на 27,6% ($p < 0,001$) и на 10,5% ($p < 0,01$), в 1.2 подгруппе - на 153,1% ($p < 0,001$) и на 66,8% ($p < 0,001$) соответственно. Также выявлено, что в 2.1 подгруппе СДЛА и ЛСС оставались повышенными на 20,0% ($p < 0,01$) и на 1,8%, а в 2.2 подгруппе - достоверно увеличенными на 140,4% ($p < 0,001$) и на 60,0% ($p < 0,01$) к аналогичным при ФТБ. При сравнении СДЛА и ЛСС после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп обнаружено их достоверное снижение на 6,0% ($p < 0,01$) и на 7,9% ($p < 0,05$), что указывает на более эффективное лечение 2.1. подгруппы, чем 1.1 подгруппы. При этом также отмечена тенденция к снижению на

4,2% и 4,1% в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями 1.2 подгруппы, что явилось одним из критериев в принятии решения об оперативном родоразрешении и дальнейшей тактики гипотензивной коррекции.

Несмотря на проведенное лечение, у беременных с ЭК отмечена недостаточная коррекция СДЛА и ЛСС, что явилось причиной повышенной работы правого желудочка сердца и ИУРПЖ. Поэтому у беременных с ЭК после лечения в 1.1 подгруппе еще сохраняется его повышение на 20,0% ($p < 0,05$) и на 54,2% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе, по сравнению с показателем при ФТБ. В 2.1. подгруппе ИУРПЖ после лечения, по сравнению с показателями у беременных при ФТБ, оставался недостоверно повышенным на 9,1%, при том, что в 2.2 подгруппе он был повышен на 48,5% ($p < 0,01$), что указывало на повышенную контрактильную нагрузку на правый желудочек сердца в связи с повышенным СДЛА ЛСС в этих подгруппах беременных с ЭК, несмотря на проведенную КИТ (табл. 15).

При сравнении ИУРПЖ в зависимости от схем лечения между показателями 1.1 подгруппы и 2.1 подгруппы отмечается его достоверное снижение на 9,0% ($p < 0,05$) во второй группе, что указывает на большую эффективность лечения по 2 схеме. В то же время ИУРПЖ в 1.2 и 2.2 подгруппах после лечения оставался значительно повышенным, что являлось признаком нагрузки на правые отделы сердца. Отсутствие же достоверной статистической разницы между этими подгруппами явилось одним из критериев абдоминального родоразрешения беременных с ЭК, так как сохранялись предпосылки застоя по большому кругу кровообращения, развития отека мозга и лёгких у этой категории беременных.

Таким образом, в зависимости от схемы КИТ 35 беременным с ТПЭ и 25 беременным с ЭК была проведена коррекция вегетативного статуса, нарушений гемодинамики в зависимости от типа кровообращения и патогенетическая терапия. В результате исследований выявлено, что в зависимости от схемы КИТ обнаружены не только положительные сдвиги показателей гемодинамики, но и недостаточная эффективность лечения у части беременных

женщин, которым проведенные протокольные стандартные методы лечения не дали значимых результатов. Необходимо отметить, что 2 модифицированная схема лечения более эффективна, чем 1 схема. Из 18 (51,4%) больных 1 группы, получавших 1 схему КИТ, которые составляли из общего количества обследованных беременных с ТПЭ (35) десяти (55,6%) беременным произведено естественное родоразрешение, т.к. у них отмечалась стабильная гемодинамика, улучшение общего соматического статуса и состояния плода. В то же время 8 (44,4%) беременным ТПЭ выполнено оперативное абдоминальное родоразрешение, так как проведенная КИТ не дала значимых положительных результатов и сохранялась угроза для матери и плода. Статистический анализ показал, что из 2 группы беременных, получивших 2 оптимизированную схему лечения, которые составляли 48,6% беременных с ТПЭ (35) – 12 (70,6%) пациентам проведены самостоятельные роды и только 5 (29,4%) оперативные вмешательства.

Из 25 беременных с ЭК после КИТ, проведенной по 1 схеме (1 группа) 30,8% (4) беременным произведено естественное родоразрешение и 69,2% (9) - оперативное абдоминальное родоразрешение; у получивших лечение по 2 схеме (2 группа) 50,0% (6) - самостоятельные роды и 50,0% (6) - оперативное родоразрешение.

Таким образом, несмотря на проведенную КИТ, у беременных с ТПЭ и ЭК в 1.2 и 2.2 подгруппах показатели $\Delta f_{нч}$, $\Delta f_{нч}$, $\Delta f_{вч}$, ИВБ, β и σ_{RR} находились в критической или суперкритической зонах, что могло, по нашему мнению, привести к утяжелению состояния беременных и развитию судорожных приступов при ЭК, поэтому им требовалась дальнейшая КИТ и оперативное родоразрешение.

Полученные данные также показывают необходимость дополнительного изучения патогенетических механизмов развития ТПЭ и ЭК, а также оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

5.4. Показатели гемостаза после комплексной интенсивной терапии у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией и способы их родоразрешения

Анализ показателей гемостаза у беременных с ТПЭ и ЭК после КИТ, проведенной по 2 схемам - традиционное лечение по общепринятым протоколам и в дополнение к стандартной схеме оптимизированной КИТ, показал как положительные эффекты, так и недостаточную эффективность у некоторой части беременных (табл. 16, 17).

35 беременных с ТПЭ в зависимости от схемы КИТ, вегетативного статуса, общего состояния гемостаза и проведенного метода родоразрешения мы разделили на 2 группы и подгруппы: 1 группа – 18 (51,4%) - 1.1. подгруппа 10 беременных (55,6%) естественное родоразрешение и 1.2. подгруппа - 8 больных (44,4%) с оперативным абдоминальным родоразрешением; 2 группа - 7 (48,6%) – 2.1. подгруппа - 12 (70,6%) и 2.2. подгруппа - 5 (29,4%) соответственно методам родоразрешения (табл. 16).

Проведенная интерпретация показателей гемостаза до и после КИТ в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах исследованных беременных с ТПЭ.

При анализе ВСК по Ли-Уайту у беременных с ТПЭ после лечения, по сравнению с показателями при ФТБ, выявлено: в 1.1 подгруппе отмечается его достоверное повышение на 20,7% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе оно все еще остается достоверно сниженным на 13,2% ($p < 0,001$); во 2 группе - также отмечается достоверное повышение ВСК по Ли-Уайту на 28,3% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе при его снижении на 9,4% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. При этом сравнительный анализ ВСК между показателями беременных с ТПЭ при поступлении и после КИТ выявил, что отмечается достоверное повышение показателя на 48,8% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, тенденция к его повышению на 6,9% в 1.2 подгруппе; достоверное повышение на 58,1% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденцию к повышению на 11,6% в 2.2 подгруппе (табл. 18).

Полученные данные указывают на наличие умеренной гиперкоагуляции в 1.2 и 2.2 подгруппах, несмотря на проведенную КИТ, при обеих схемах лечения.

При межгрупповом сравнении ВСК по Ли-Уайту в зависимости от полученного лечения выявлено, что между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп отмечаются достоверное его повышение на 6,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе, также отмечено его достоверное повышение на 4,3% ($p < 0,001$) во 2.2 подгруппе при сравнении с 1.2 подгруппой, т.е. отмечаются положительные результаты КИТ в 1.1 и 2.1 подгруппах и незначительная эффективность лечения в 1.2 и 2.2 подгруппах (табл. 16), что требовало дальнейшей коррекции.

При анализе АЧТВ (сек.) у беременных с ТПЭ после лечения, по сравнению с показателями при ФТБ, также отмечается, что в 1.1 подгруппе оно достоверно повысилось на 14,7% ($p < 0,05$), в 1.2 подгруппе еще достоверно снижено на 14,3% ($p < 0,05$); в 2.1 подгруппе показатель повышен на 31,3% ($p < 0,001$) при том, что в 2.2 подгруппе все еще сохранялась тенденция к его снижению на 10,7% соответственно. Необходимо отметить, что при сравнении показателей АЧТВ беременных с ТПЭ при поступлении и после КИТ отмечается: достоверное его повышение на 39,8% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, недостоверное повышение на 4,3% в 1.2 подгруппе, увеличение на 60,1% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденция к повышению на 8,7% в 2.2 подгруппе (табл. 16). Межгрупповое сравнение АЧТВ показало достоверное повышение на 14,5% ($p < 0,001$) у беременных ТПЭ 2.1 подгруппе по сравнению 1.1 подгруппе, а также недостоверное его повышение во 2.2 подгруппе на 4,2% при сравнении между 1.2 и 2.2 подгруппами, что подтверждает эффективность 2-ой оптимизированной схемы лечения. В этой связи в 1.2 и 2.2 подгруппах АЧТВ все еще остается на достаточно низких цифрах и указывает на гиперкоагуляцию, что требует дальнейшей коррекции и контроля.

Статистический анализ МНО у беременных с ТПЭ после лечения, по сравнению с показателями при ФТБ, показал: в 1.1 подгруппе отмечается достоверное повышение на 13,2% ($p < 0,001$) и снижение этого показателя на

14,4% ($p < 0,001$) у беременных 1.2 подгруппы; наряду с этим имелось достоверное повышение международного нормализованного отношения на 20,4% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и достоверное снижение на 9,6% ($p < 0,01$) у беременных 2.2 подгруппы.

При сравнении показателями МНО при поступлении и после КИТ отмечается достоверное его повышение на 40,2% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, тенденция к повышению на 5,9% в 1.2 подгруппе, а также увеличение на 49,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и достоверное повышение на 11,9% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе (табл. 16). Межгрупповое сравнение МНО между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения показало его достоверное повышение на 6,3% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе, а также тенденцию к повышению на 5,6% между показателями 1.2 и 2.2 подгрупп соответственно. Т.е., в 1.2 и 2.2 подгруппах беременных с ТПЭ, несмотря на проведенную КИТ, сохраняется гиперкоагуляция, что требует дополнительной коррекции.

При сравнении фибриногена у беременных с ТПЭ при поступлении и после КИТ отмечается: его достоверное повышение на 64,0% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, статистически недостоверное повышение на 4,0% в 1.2 подгруппе, а также на 72,0% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 12,0% в 2.2 подгруппе (табл. 16). При этом сравнительный анализ количества фибриногена после КИТ по 2 схемам лечения, по сравнению с показателями при ФТБ, выявил, что в 1.1 и 2.1 подгруппах практически нет статистически достоверной разницы после проведенной интенсивной терапии, но в 1.2 подгруппе отмечается его достоверное снижение на 38,0% ($p < 0,001$), в 2.2 подгруппе - на 33,3% ($p < 0,001$), что указывает на недостаточную эффективность лечения в этих подгруппах пациентов. Межгрупповое сравнение содержания фибриногена после лечения показало отсутствие статистически значимых сдвигов между 1.1 и 2.1 подгруппами, тенденцию к его повышению на 7,7% в 2.2, по отношению к 1.2 подгруппе, что указывает на необходимость дальнейшей прицельной коррекции показателей гемостаза в этих подгруппах беременных с ТПЭ.

Таблица 16

Показатели гемостаза у беременных с ТПЭ после КИТ и способы родоразрешения

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных ТПЭ n=35 после КИТ			
		Способы родоразрешения			
		1 группа n=18		2 группа n=17	
		1.1 подгруппа n=10 естественное родоразреш.	1.2 подгруппа n=8 абдоминаль- ное родоразр.	2.1 подгруппа n=12 естественное родоразр.	2.2 подгруппа n=5 абдоминаль- ное родоразр.
ВСК по Ли-Уайту, мин	5,3±0,02	6,4±0,1 +20,7% ^{***} +48,8% ^{***}	4,6±0,02 -13,2% ^{***} +6,9%	6,8±0,1 +28,3% ^{***} +6,2% ^{***} +58,1% ^{***}	4,8±0,1 -9,4% ^{***} +4,3% ^{***} +11,6%
АЧТВ, сек	30,6±1,5	35,1±0,8 +14,7% [*] +39,8% ^{***}	26,2±1,0 -14,3% [*] +4,3%	40,2±0,9 +31,3% ^{***} +14,5% ^{***} +60,1% ^{***}	27,3±0,7 -10,7% +4,2% +8,7%
МНО	0,83±0,02	0,94±0,01 +13,2% ^{***} +40,2% ^{***}	0,71±0,02 -14,4% ^{***} +5,9%	1,0±0,01 +20,4% ^{***} +6,3% ^{***} +49,2% ^{***}	0,75±0,02 -9,6% ^{**} +5,6% +11,9% ^{**}
Фибриноген, г/л	4,2±0,3	4,1±0,1 -2,4% +64,0% ^{***}	2,6±0,2 -38,0% ^{***} +4,0%	4,3±0,1 +2,4% +4,9% +72,0% ^{***}	2,8±0,2 -33,3% ^{***} +7,7% +12,0%
АТШ, %	82,7±3,6	86,1±1,0 +4,1% +45,4% ^{***}	62,1±2,0 -24,9% ^{***} +4,8%	91,2±1,1 +10,2% [*] +5,9% ^{**} +54,0% ^{***}	68,0±2,2 -17,7% ^{**} +9,5% +14,8%
ФАК, %	13,4±0,9	15,1±0,8 +12,6% ^t +77,6% ^{***}	9,2±0,9 -31,3% ^{**} +8,2%	17,0±0,9 +26,8% ^{**} +12,6% +100,0% ^{***}	10,1±0,7 -24,6% ^{**} +9,8% +18,8%
Д-димер нг/мл	474,6±31,2	488,2±18,1 +2,8% -16,6% ^{**}	502,1±9,2 +5,7% -14,2% ^{**}	480,3±16,2 +1,2% -1,6% -17,9% ^{***}	498,1±10,1 +4,9% -0,8% -14,9% ^{***}
Нв, г/л	112,7±4,1	109,1±1,3 -3,1% +32,0% ^{***}	85,2±1,5 -24,4% ^{***} +3,1%	116,2±1,4 +3,1% +6,5% ^{**} +40,6% ^{***}	89,2±1,6 -20,8% ^{***} +4,7% +7,9%
Нт, %	37,5±1,2	33,4±1,3 -10,9% [*] +21,4% ^{**}	28,4±1,1 -24,2% ^{***} +3,2%	36,7±1,2 -2,1% +9,9% ^t +33,4% ^{***}	29,7±1,3 -20,8% ^{***} +4,6% +8,0%
Тромбоциты 10 ⁹ л ⁻¹	200,3±12,6	180,1±4,1 -10,0% +70,7% ^{***}	110,2±4,2 -44,9% ^{***} +4,4%	195,3±5,1 -2,5% +8,4% [*] +85,1% ^{***}	120,5±5,0 -39,8% ^{***} +9,3% +14,2%

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Исследование показателей антисвертывания – АТ III у беременных с ТПЭ после лечения показало положительные сдвиги, но существовали различия у некоторой категории пациентов, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе недостоверное его повышение на 4,1% и снижение на 24,9% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; в 2.1 подгруппе отмечено достоверное повышение АТШ на 10,2% ($p < 0,05$) и снижение на 17,7% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе. Сравнительный анализ АТ III при поступлении и после КИТ показал его достоверное повышение на 45,4% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, статистически недостоверное повышение на 4,8% в 1.2 подгруппе, а у беременных с ТПЭ, получивших протокольную в сочетании с оптимизированной терапией, - достоверное повышение АТШ на 54,0% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденцию к повышению на 14,8% в 2.2 подгруппе. Межгрупповое сравнение содержания АТ III после лечения показало, что между показателями 2.1 подгруппы к 1.1 подгруппе отмечается его достоверное повышение на 5,9% ($p < 0,01$), тенденция к повышению на 9,5% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ (табл. 16).

Интересные данные получены при исследовании ФАК у беременных с ТПЭ после лечения и при сравнении с показателями при поступлении. Отмечается достоверное повышение фибринолитической активности крови на 77,6% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и статистически недостоверное повышение на 8,2% в 1.2 подгруппе; в 2.1 подгруппе - достоверное повышение на 100,0% ($p < 0,001$), в 2.2 подгруппе - тенденция к повышению на 18,8% (табл. 18). Также обнаружены различия ФАК при её сопоставлении после КИТ с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе отмечается тенденция к её повышению на 12,6% и достоверное снижение на 31,3% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; повышение на 26,8% ($p < 0,01$) в 2.1 подгруппе и снижение на 24,6 % ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе, что доказывает эффективность лечения в 1.1 и 2.1 подгруппах. В то же время сравнительный анализ ФАК после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгруппах показал тенденцию к её повышению на 12,6% во 2.1 подгруппе беременных с ТПЭ, а также ее недостоверное повышение на 9,8%

в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на большую эффективность 2 схемы КИТ по отношению к активизации фибринолитической активности крови (табл. 16).

Исследование маркеров ДВС-синдрома, в частности Д-димера, у беременных с ТПЭ после лечения и их сравнение с показателями при поступлении выявило достоверное снижение продуктов деградации фибрина и фибриногена на 16,6% ($p < 0,01$) в 1.1 подгруппе и на 14,2% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе; а также на 17,9% ($p < 0,001$) и на 14,9% ($p < 0,001$) в 2.1 и 2.2 подгруппах соответственно (табл. 18). При этом необходимо отметить, что, несмотря на проведенную КИТ, сохраняется незначительное увеличение количества Д-димера, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе повышение недостоверно на 2,8% и на 5,7% в 1.2 подгруппе; а также на 1,2% и на 4,9% в 2.1 и 2.2 подгруппах соответственно. Сравнение показателей Д-димера после лечения в зависимости от полученной схемы КИТ между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало его недостоверное снижение на 1,6% и на 0,8% в 2.2 подгруппе, по сравнению 1.2 подгруппой, что указывает на эффективность обеих схем по отношению коррекции продуктов деградации фибрина и фибриногена.

Исследование содержания Нб после КИТ у беременных с ТПЭ показало значительную коррекцию анемии, и при сравнении с показателями при ФТБ выявлено: в 1.1 подгруппе недостоверное снижение на 3,1% и достоверное на 24,4 % ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; в 2.1 подгруппе недостоверное повышение на 3,1% и достоверное снижение на 20,8 % ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Но, если сравнить показатели Нб при поступлении и после КИТ, то выявляется его достоверное повышение на 32,0% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и недостоверное на 3,1% в 1.2 подгруппе; а также увеличение гемоглобина на 40,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденция к его повышению на 7,9% в 2.2 подгруппе. При этом межгрупповое сравнение содержания Нб после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало его достоверное повышение на 6,5% ($p < 0,01$) во 2.1 подгруппе больных, а также незначительную тенден-

цию к повышению на 4,7% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ в отношении коррекции анемии (табл. 16).

Вследствие проведенной КИТ у беременных с ТПЭ претерпели значительные изменения показатели Ht. После лечения при сравнении с показателями при поступлении отмечается: достоверное его повышение на 21,4% ($p < 0,01$) в 1.1 подгруппе и недостоверное повышение на 3,2% в 1.2 подгруппе; а также в 2.1 подгруппе достоверное повышение на 33,4% ($p < 0,001$) и недостоверное повышение на 8,0% в 2.2 подгруппе (табл. 16). При этом выявлено уменьшение Ht после КИТ, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе снижение на 10,9% ($p < 0,05$) и на 24,2% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; а также недостоверное снижение на 2,1% в 2.1 подгруппе и статистически значимое снижение на 20,8% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Сравнение Ht после лечения в зависимости от схемы КИТ между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало тенденцию к его повышению на 9,9% у беременных 2.1 подгруппе, а также недостоверное повышение на 4,6% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что также указывает на более эффективную 2 схему КИТ.

Исследование количества тромбоцитов у беременных с ТПЭ после лечения показало их увеличение, по сравнению с показателями при поступлении: повышение их количества на 70,7% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и незначительное повышение на 4,4 % в 1.2 подгруппе; также на 85,1% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 14,2% в 2.2 подгруппе. Необходимо отметить, что после КИТ, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.2 подгруппе остается достоверное снижение их количества на 44,9 % ($p < 0,001$) на 39,8 % ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, при том, что в 1.1 подгруппе отмечается всего лишь тенденция снижения тромбоцитов на 10,0% и на 2,5% в 2.1 подгруппе. Также проведено межгрупповое сравнение количества тромбоциты после лечения в зависимости от схемы полученной КИТ: между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп имеется достоверное их повышение на 8,4% ($p < 0,05$) при получении

оптимизированной терапии и тенденция к повышению на 9,3% в 2.2 подгруппе, по сравнению 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ (табл. 16).

Исходя из целей и задач исследования, нами также проведен анализ показателей гемостаза у 25 беременных с ЭК после КИТ, проведенной по 2 схемам: 1 группа n=13 (52,0%) больных, получившие традиционное лечение по общепринятым протоколам; 2 группа n=12 (48,0%) – получивших стандартное и оптимизированное лечение. Также в зависимости от вегетативного статуса, общего состояния и гемодинамики каждую группу беременных с ЭК мы разделили на две подгруппы в зависимости от проведенного метода родоразрешения: 1 группа - 1.1. подгруппа - 4 беременных (30,8%) - естественное родоразрешение и 1.2. подгруппа - 9 больных (69,2%) - оперативное абдоминальное родоразрешение; 2 группа – 2.1. подгруппа - 6 (50,0%) и 2.2. подгруппа - 6 (50,0%) соответственно методам родоразрешения (табл. 17).

Проведенный анализ показателей гемостаза до и после КИТ и интерпретация полученных данных в зависимости от схемы лечения показала статистически достоверные различия во всех группах беременных с ЭК.

При анализе ВСК по Ли-Уайту у беременных с ЭК после лечения при сравнении с показателями при поступлении отмечается: достоверное его повышение на 65,7% ($p<0,001$) в 1.1 подгруппе, тенденция к повышению на 18,4% в 1.2 подгруппе; в 2.1 подгруппе на 76,3% ($p<0,01$) и в 2.2 подгруппе на 23,6% ($p<0,01$) (табл. 17). Но при этом анализ ВСК по Ли-Уайту после КИТ, по сравнению с показателями при ФТБ, показал, что в 1.1 подгруппе отмечается достоверное его повышение на 18,8% ($p<0,001$), в 1.2 подгруппе оно все еще достоверно снижено на 15,0% ($p<0,001$); в то же время во 2 группе - также отмечается достоверное повышение ВСК по Ли-Уайту на 26,4% ($p<0,001$) в 2.1 подгруппе при его снижении на 11,3% ($p<0,001$) в 2.2 подгруппе. При межгрупповом сравнении ВСК по Ли-Уайту в зависимости от полученного лечения выявлено, что между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп отмечаются достоверное повышение на 6,3% ($p<0,05$), а при их сравнении

Показатели гемостаза беременных ЭК после КИТ и способы родоразрешения

Параметры	ФТБ n=20	Группа беременных ЭК n=25 после КИТ			
		Способы родоразрешения			
		1 группа n=13		2 группа n=12	
		1.1 подгруппа n=4 естественное родоразр.	1.2 подгруппа n=9 абдоминаль- ное родораз.	2.1 подгруппа n=6 естественное родоразр.	2.2 подгруппа n=6 абдоминаль- ное родоразр.
ВСК по Ли-Уайту, мин	5,3±0,02	6,3±0,1 +18,8% ^{***} +65,7% ^{***}	4,5±0,2 -15,0% ^{***} +18,4% ^t	6,7±0,1 +26,4% ^{***} +6,3% [*] +76,3% ^{**}	4,7±0,1 -11,3% ^{***} +4,4% [*] +23,6% ^{**}
АЧТВ, сек	30,6±1,5	34,1±0,9 +11,4% ^t +67,1% ^{***}	25,2±0,8 -17,6% ^{**} +23,5% ^{**}	39,1±0,9 +27,7% ^{***} +14,6% ^{**} +91,6% ^{***}	26,8±0,7 -12,4% [*] +6,3% ^t +31,3% ^{***}
МНО	0,83±0,02	0,93±0,01 +12,0% ^{***} +60,3% ^{***}	0,70±0,02 -15,6% ^{***} +20,6% [*]	0,99±0,01 +19,2% ^{***} +6,4% ^{**} +70,6% ^{***}	0,74±0,02 -10,8% ^{**} +5,7% ^t +27,6% ^{***}
Фибриноген г/л	4,2±0,3	4,0±0,1 -4,7% ^{***} +110,5% ^{***}	2,5±0,2 -40,4% [*] +31,5% [*]	4,1±0,1 -2,3% [*] +2,5% [*] +65,6% ^{***}	2,7±0,2 -35,7% ^{***} +8,0% [*] 42,1% ^{**}
АТШ, %	82,7±3,6	85,2±1,0 +3,0% [*] +56,9% ^{***}	61,0±2,0 -26,2% ^{***} +12,3% ^t	91,1±1,1 +10,1% [*] +6,9% ^{**} +67,7% ^{***}	67,1±2,2 -18,8% ^{***} +10,0% ^t 23,5% ^{**}
ФАК, %	13,4±0,9	14,8±0,5 +10,4% ^t +82,7% ^{***}	9,1±0,2 -32,1% ^{**} +12,3% [*]	16,9±0,4 +26,1% [*] +14,1% [*] +108,6% ^{***}	9,8±0,2 -26,8% ^{**} +7,7% [*] +20,9% ^t
Д-димер нг/мл	474,6±31, 2	487,1±17,2 +2,6% [*] -24,9% ^{***}	501,2±3,1 +5,6% [*] -22,8% ^{***}	479,1±15,1 +0,9% [*] -1,7% [*] -26,2% ^{***}	497,2±11,2 +4,8% [*] -0,7% [*] -23,4% ^{***}
Нв, г/л	112,7±4,1	108,2±1,2 -3,9% [*] +55,6% ^{***}	84,1±1,4 -25,3% ^{***} +21,0% ^{***}	115,1±1,3 +2,1% [*] +6,4% ^{**} +65,6% ^{***}	88,5±1,5 -21,4% [*] +5,2% [*] +27,3% ^{***}
Нт, %	37,5±1,2	32,3±1,2 -13,8% ^{**} +39,8% ^{***}	27,3±1,3 -27,2% ^{***} 18,1% [*]	35,7±1,1 -4,8% [*] -10,5% ^t +54,5% ^{***}	28,8±1,2 -23,2% [*] +5,5% [*] +24,6% ^{**}
Тромбоциты 10 ⁹ л ⁻¹	200,3±12, 6	179,0±10,2 -10,6% ^t +90,6% ^{***}	109,1±13,1 -45,5% ^{***} +16,1% [*]	194,3±12,5 -3,0% [*] +8,5% [*] +106,9% ^{***}	119,3±14,0 -40,4% ^{***} +9,3% ^t +27,0% ^t

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

между показателями 1.2 и 2.2 подгрупп в обеих подгруппах отмечается недостоверное повышение на 4,4% в обеих подгруппах 2 группы, что указывает на эффективность лечения в 1.1. и 2.1 подгруппах и лишь частичную эффективность лечения в 1.2 и 2.2 подгруппах (табл. 17).

При анализе АЧТВ у беременных с ЭК после лечения и при поступлении отмечается: достоверное его повышение на 67,1% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, на 23,5% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе; на 91,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 31,3% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе (табл. 17). Сравнение АЧТВ после КИТ с показателями при ФТБ показывает, что в 1.1 подгруппе имеется тенденция его увеличению на 11,4%, в 1.2 подгруппе достоверное снижение на 17,6% ($p < 0,01$); достоверное повышение на 27,7% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и 2.2 подгруппе снижение на 12,4% ($p < 0,05$). Межгрупповое сравнение АЧТВ после различных методов лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгруппы показало достоверное его повышение на 14,6% ($p < 0,01$) в 2.1 подгруппе и тенденцию к повышению на 6,3% в 2.2 подгруппе, по сравнению к показателям 1.2 подгруппы, что подтверждает эффективность 2-й оптимизированной схемы лечения. Необходимо отметить, что в 1.2 и 2.2 подгруппах АЧТВ все еще остается на достаточно низких цифрах, что требует дальнейшей коррекции гемостаза с целью профилактики ДВС-синдрома и последующего кровотечения.

Статистический анализ МНО у беременных с ЭК после лечения показал его различие, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе оно достоверно повышено на 12,0% ($p < 0,001$), в 1.2 подгруппе оставалось сниженным на 15,6% ($p < 0,001$); обнаружено его достоверное повышение на 19,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и снижение на 10,8% ($p < 0,01$) у беременных 2.2 подгруппы. Сравнительный анализ показателей МНО после КИТ и при поступлении выявил: достоверное повышение МНО на 60,3% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, на 20,6% ($p < 0,05$) в 1.2 подгруппе; а также на 70,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 27,6% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе, что указывает на эффективность применённых схем лечения. Это также подтверждается сравнением

показателей МНО после КИТ в зависимости от схемы лечения: между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп после лечения отмечается его достоверное повышение на 6,4% ($p < 0,01$) в 2.1 подгруппе, а также тенденция к повышению на 5,7% в 2.2 подгруппе, по сравнению с показателями 1.2 подгруппы, что свидетельствует о большей оптимальности 2 схемы лечения (табл. 17).

При сравнении содержания фибриногена у беременных с ЭК при поступлении и показателями после КИТ отмечается его достоверное повышение на 110,5% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и на 31,5% ($p < 0,05$) в 1.2 подгруппе, а также на 115,7% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 42,1% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе (табл. 17). При анализе сравнении показателей после лечения с данными при ФТБ выявлено: в 1.1 подгруппе недостоверное снижение на 4,7% и на 40,4% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; недостоверное снижение на 2,3% в 2.1 подгруппе и на 35,7% ($p < 0,001$) у беременных с ЭК 2.2 подгруппы. При этом сравнение количества фибриногена после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало недостоверное его повышение на 2,5%; в 1.2 и 2.2 подгруппах - повышение на 8,0% у больных 2 группы, что указывает на положительный эффект в 1.1. и 2.1 подгруппах и необходимость дальнейшей коррекции в 1.2 и 2.2 подгруппах.

Исследование показателей АТ III у беременных с ЭК после лечения и сравнение с данными при поступлении показало: достоверное повышение антисвертывающей активности крови на 56,9% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и тенденцию её повышения на 12,3% в 1.2 подгруппе; на 67,7% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 23,5% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе (табл. 19). При анализе также отмечены различия АТ III, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе он недостоверно повышен на 3,0%, в 1.2 подгруппе достоверно снижен на 26,2% ($p < 0,001$); при том, что в 2.1 подгруппе АТ III достоверно повышен на 10,1% ($p < 0,05$), но снижен на 18,8% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе. Сравнение АТ III после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало его достоверное повышение на 6,9% ($p < 0,01$) в 2.1 подгруппе, а также

тенденцию к повышению на 10,0% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ.

Исследование ФАК у беременных с ЭК после лечения и сравнение с показателями при поступлении показало: достоверное повышение на 82,7% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и недостоверное повышение на 12,3% в 1.2 подгруппе; также на 108,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденцию к увеличению на 20,9% в 2.2 подгруппе (табл. 17).

Также обнаружены различия показателей ФАК при сравнении после КИТ и при ФТБ: в 1.1 подгруппе тенденция к ее повышению на 10,4% и достоверное снижение на 32,1% ($p < 0,01$) в 1.2 подгруппе; достоверное повышение на 26,1% ($p < 0,05$) в 2.1 подгруппе и снижение на 26,8 % ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе. Сравнение фибринолитической активности крови после лечения в зависимости от схемы лечения показало, что между показателями ФАК 1.1 и 2.1 подгрупп отмечаются достоверное повышение на 14,1% ($p < 0,05$) в 2.1 подгруппе, а также на 7,7% ($p < 0,05$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ.

Исследование количества Д-димеров у беременных с ЭК после лечения и сравнение с показателями при поступлении выявило: достоверное снижение на 24,9% ($p < 0,01$) в 1.1 подгруппе и на 22,8% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; а также на 26,2% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 23,4% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе (табл. 17). Однако после КИТ количество Д-димеров незначительно увеличено, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе недостоверно на 2,6% и на 5,6% в 1.2 подгруппе; а также на 0,9% в 2.1 подгруппе и на 4,8% в 2.2 подгруппе. При этом сравнение количества Д-димеров после лечения в зависимости от схемы терапии между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало недостоверное снижение на 1,7% в 2.1 подгруппе и недостоверное снижение на 0,7% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой.

Исследование содержания Hb у беременных с ЭК после лечения при сравнении с показателями при поступлении выявило: достоверное повышение на 55,6% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе, на 21,0% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе;

на 65,6% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 27,3% ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе (табл. 17). Несмотря на проведенную КИТ, количество Hb, по сравнению с показателями при ФТБ, различалось: в 1.1 подгруппе имелось недостоверное снижение на 3,9% и на 25,3 % ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; недостоверное повышение на 2,1% в 2.1 подгруппе и снижение на 21,4 % ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. Межгрупповое сравнение Hb после лечения в зависимости от схемы полученной КИТ между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп показало его достоверное повышение на 6,4% ($p < 0,01$) в 2.1. подгруппе, на 5,2% ($p < 0,05$) в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную 2 схему КИТ. Хотелось бы отметить, что у беременных с ЭК в 1.2. и 2.2. подгруппах, несмотря на проведенную КИТ, после обеим схем оставалась не полностью скорректированная анемия, что требовало дальнейшего лечения.

Аналогичные данные получены при исследовании Ht у беременных с ЭК после лечения при сравнении с показателями при поступлении: достоверное повышение на 39,8% ($p < 0,01$) в 1.1 подгруппе и на 18,1% ($p < 0,05$) в 1.2 подгруппе; на 54,5% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и на 24,6% ($p < 0,01$) в 2.2 подгруппе (табл. 17). Сравнение Ht после КИТ с показателями при ФТБ показало в 1.1 подгруппе достоверное снижение на 13,8% ($p < 0,01$) и на 27,2% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; а также статистически недостоверное снижение на 4,8% в 2.1 подгруппе и достоверное снижение на 23,2 % ($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе, что требовало дальнейшего лечения (табл. 17).

У беременных с ЭК исследование содержания тромбоцитов после лечения и сравнение с показателями при поступлении показало достоверное увеличение их количества на 90,6% ($p < 0,001$) в 1.1 подгруппе и на 16,1% в 1.2 подгруппе, а также на 106,9% ($p < 0,001$) в 2.1 подгруппе и тенденция к повышению на 27,0% в 2.2 подгруппе (табл. 17). После лечения также сохраняется снижение их количества, по сравнению с показателями при ФТБ: в 1.1 подгруппе тенденция их снижения на 10,6% и достоверное снижение на 45,5% ($p < 0,001$) в 1.2 подгруппе; на 3,0% в 2.1 подгруппе и на 40,4%

($p < 0,001$) в 2.2 подгруппе. При этом межгрупповое сравнение количества тромбоцитов после лечения между показателями 1.1 и 2.1 подгрупп выявило тенденцию к повышению их количества на 8,5% в 2.1 подгруппе, а также на 9,3% в 2.2 подгруппе, по сравнению с 1.2 подгруппой, что указывает на более эффективную оптимизированную схему КИТ.

Таким образом, в зависимости от схемы КИТ 35 беременным с ТПЭ и 25 беременным с ЭК была проведена патогенетическая и специфическая терапия с учетом нарушений вегетативного статуса, гемодинамики, гемостаза и других параметров гомеостаза. В результате исследований выявлены не только значительные положительные сдвиги показателей коагулограммы, но и то, что у части беременных женщин с ТПЭ и ЭК эти методы лечения не дали значимых результатов, хотя они проводились по общепринятым протоколам. Необходимо отметить, что 2 модифицированная схема (базисная + патогенетическая + специфическая) КИТ оказалась более эффективной, чем 1 схема (общепринятая протокольная). Из 18 больных 1 группы, получавших 1 схему КИТ, которые составляли 51,4% обследованных беременных с ТПЭ (35) 10 (55,6%) беременным проведено естественное родоразрешение, т.к. у них отмечалась стабилизация показателей гемостаза практически до показателей ФТБ. В тоже время 8 (44,4%) беременным с ТПЭ выполнено оперативное родоразрешение, так как проведенная КИТ не дала значимых положительных результатов, в системе гемостаза имелись признаки ДВС-синдрома, опасность кровотечения, что создавало угрозу для жизни матери и плода. Статистический анализ показал, что во 2 группе беременных с ТПЭ, получившие 2 оптимизированную схему лечения, 12 (70,6%) пациентам проведены самостоятельные роды и только 5 (29,4%) - оперативные вмешательства, т.е. в этой группе более чем в 2/3 случаях проведены естественные роды и, соответственно, отмечался значительный процент снижения оперативных вмешательств.

Из 25 беременных с ЭК после КИТ, проведенной по 1 схеме, в 1 группе 30,8% беременных проведено естественное и 69,2% - оперативное родораз-

решение, так как у последних имелись признаки ДВС-синдрома и риск развития органных осложнений у матери и плода. У беременных с ЭК, получивших 2 схему КИТ, во 2 группе у 50,0% были проведены самостоятельные роды и у 50,0% - оперативное родоразрешение.

Полученные данные у беременных с ТПЭ и ЭК доказывают взаимосвязь нарушений вегетативного статуса, гемодинамики матери и плода, системы гемостаза, а также необходимость дополнительного изучения патогенетических механизмов развития этой многогранной патологии и внедрения в клинику возможностей спектрального и фрактального анализов ВСР для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия и эклампсия относятся к наиболее важным и сложным аспектам медицины критических состояний, что связано с высокой частотой распространенности, материнской и перинатальной смертности [59, 242]. Одной из важных причин развития осложнений при этой патологии является перестройка всех функций организма женщины во время беременности, которая ведет к изменению состояния ВНС, являющейся одним из основных механизмов обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя» и поддержания ее внутреннего гомеостаза. Поэтому при нарушении процессов адаптации, возникновении различных рисков во время беременности нередко наблюдаются ПЭ и ЭК, характеризующихся как симптомокомплекс полиорганной недостаточности, в немалой степени зависящий от функционального состояния ВНС [13]. Основными звеньями в патогенезе развития ТПЭ и ЭП являются генерализованный артериолоспазм и эндотелиальная дисфункция, вызванные различными рисками и, в том числе, нарушением ВНС и ее дисбалансом, что приводит к сложным системным нарушениям общей и регионарной гемодинамики, маточно-плацентарного кровотока, гемостаза, реологии и других сдвигов показателей гомеостаза, в конечном итоге – к развитию полиорганной недостаточности [13, 101].

Другой серьезной проблемой является определение и выявление предикторов развития тяжести патологического процесса, летальности и прогноза при ТПЭ и ЭК у беременных женщин в третьем триместре, так как возникновение приступов у 20-38% происходит неожиданно при отсутствии предшествующих симптомов гестоза [110]. Кроме этого, имеются сложности в определении критериев эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса и др.

Определение ВСР признано наиболее информативным методом оценки ВРСР. Дисбаланс ВСР при многих патологических состояниях, особенно при органной патологии сердечно-сосудистой системы, считается одним из фак-

торов и предикторов утяжеления состояния и развития летального исхода [86, 102, 140, 154].

В этой связи поиск новых диагностических и прогностических критериев является весьма актуальной и своевременной задачей не только акушеров-гинекологов, но и анестезиологов и реаниматологов.

Настоящая работа посвящена описанию и анализу характеристики спектрального и фрактального показателей ВСР, что позволило объективно оценивать состояние, проводить прицельную коррекцию и прогнозировать развитие осложнений у беременных с ТПЭ и ЭК.

В данной диссертационной работе проанализированы результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования 100 небеременных и беременных женщин на третьем триместре беременности, условно разделенных на 4 группы: 1 группа - 20 (20,0%) ПЗНЖ детородного возраста; 2 группа - 20 (20,0%) женщины с ФТБ; 3 группа – 35 (35,0%) беременных с ТПЭ; 4 группа – 25 (25,0%) беременных с ЭК.

Ретроспективный и проспективный анализы полученных данных подтверждает исследования других авторов, что факторами развития ТПЭ и ЭК беременных являются: возраст (ТПЭ и ЭК могут развиваться в любой промежуток репродуктивного времени, но наиболее часто в возрасте от 25 до 39 лет); количество прошедших беременностей и родов (отмечено существование средней обратной связи между паритетом родов и наличием ТПЭ и ЭК); экстра- и интрагенитальная патология (низкий индекс здоровья, обусловленный наличием фоновой экстрагенитальной патологии у 86,0%, более чем 35% женщин имеют сочетание двух, трех и более соматических заболеваний); развитие осложнений (угроза прерывания беременности - 54,3% и 68,0%, рвота беременных - 48,6% и 64,0%, ФПН - 62,8% и 72,0%, ЗРП - 34,2% и 40,0%, маловодие или многоводие - соответственно при ТПЭ и ЭК, а также органические осложнения – ДВС-синдром, ОПП, ОППН, СОЛП СПОН и др.) [1, 30, 56, 64, 75, 129, 152, 153, 164, 183, 189, 193, 194, 195, 198, 200, 208, 224, 252].

Диагноз ТПЭ и ЭК при поступлении беременных в стационар ставился на основании критериев и рекомендаций ВОЗ по классификации МКБ 10-го пересмотра (1998), а также рекомендаций Ассоциации акушеров-гинекологов Таджикистана и Российской Федерации. Однако недостатком этих рекомендаций и описанных в литературе лабораторных маркеров диагностики гестозов является недостаточный уровень прогнозирования приступов эклампсии, так как у 20-38% пациенток развитие судорог было неожиданным при отсутствии предшествующих симптомов гестоза [36, 110], также нет критериев для диагностики эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса и других патогенетических механизмов этой патологии.

Необходимо отметить, что общепризнанный метод клинической оценки вегетативных нарушений также не дает возможности определять степень тяжести и прогноз развития приступов ЭК [67].

Описан способ применения оценки стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре по спектральному анализу ВСР ($S_{\text{нч}}$, $S_{\text{вч}}$, ИВБ), однако, недостатком является то, что не определяется диапазон спектра ультранизких частот $S_{\text{унч}}$ ($\Delta f_{\text{унч}}=4,0 \times 10^{-3} \dots 4,0 \times 10^{-2}$ Гц) [96]. Более объективная оценка тяжести по Савельевой также может отражать степень тяжести процесса, но прогнозирование приступа эклампсии затруднено.

В связи с этим нами использована неинвазивная методика, спектрального, фрактального анализа и оценки степени интеграции системных связей и ВСР, а также состояния вегетативного баланса.

Анализ показателей спектральных мощностей показал различие во всех исследуемых группах. Впервые в Республике Таджикистан определена норма ВСР и спектральных мощностей для ПЗНЖ $S_{\text{унч}}$ - $0,36 \pm 0,02$, $S_{\text{нч}}$ - $0,33 \pm 0,02$, $S_{\text{вч}}$ - $0,31 \pm 0,03$, ИВБ - $1,75 \pm 0,16$, что соответствует нормативным значениям и вегетативному балансу здоровых нерожавших женщин.

У беременных с ТПЭ и ЭК в третьем триместре выявляются нарушения экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальная дисфункция, с преобладанием симпатической активации, нарушением барорегуляции и ги-

пертензией, сбой адаптационных механизмов с развитием симптомокомплекса полиорганной недостаточности.

Анализ показателей фрактальной оценки интеграции системных связей, различается во всех группах исследованных: здоровых, беременных с ФТБ и патологией. Впервые определенные нормы ЭКР по показателям RR , σ_{RR} и β у ПЗНЖ соответствуют нормативным значениям и могут быть использованы в клинической практике в Республике Таджикистан.

При ФТБ отмечается незначительная симпатикотония с сохранением ЭКР со стороны ЦНС, интеграции системных связей, что адекватно коррелирует с адаптационной нагрузкой, отражая гомеостатический процесс регуляции устойчивости сердечного ритма. При этом ВСР характеризуется компенсаторным механизмом обеспечения адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза в 3 триместре беременности.

В 3 триместре беременности при ТПЭ и ЭП отмечаются выраженные нарушения экстракардиальной регуляции со стороны ЦНС и ВСР, метаболизма и эндотелиальная дисфункция с выраженным преобладанием симпатической активации, статистически более значимыми при ЭК.

На основании полученных нами данных спектрального и фрактального анализов у ПЗНЖ, при ФТБ, УПЭ, ТПЭ и ЭК у беременных в третьем триместре по показателям ИВБ, σ_{RR} , β выявляются 5 зон вегетативного баланса и интеграции системных связей для ЭКР: стабильного вегетативного баланса у ПЗНЖ (σ_{RR} от 0,88 до 1,10, β от 0,85 до 1,09, ИВБ от 1,59 до 1,91); адаптация при ФТБ (σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, ИВБ от 1,97 до 2,23); субкритическая при УПЭ (σ_{RR} от 0,5 до 0,6; β от 0,65 до 0,75, ИВБ от 3,0 до 4,4); критическая при ТПЭ (σ_{RR} от 0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21); суперкритическая зоны при ЭК (σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61).

Исследования показали, что способ неинвазивной спектральной и фрактальной оценки ВСР указал на нарушения интеграции системных свя-

зей, что дает реальную динамическую оценку тяжести состояния и возможность прогнозирования развития ПЭ и ЭК намного раньше, чем другие способы. Особенно важным представляется, что при данном способе также возможен неинвазивный контроль эндотелиальной, метаболической и барорегуляторной дисфункций у беременных ПЭ и ЭК.

Доказанным фактом в патогенезе развития ТПЭ и ЭК является генерализованный артериолоспазм, обусловленный различными рисками. Одним из основных звеньев в развитии этого патологического состояния являются нарушения ВНС, приводящие к сложным системным нарушениям общей и регионарной гемодинамики, маточно-плацентарного кровотока, гемостаза, реологии и других сдвигов показателей гомеостаза, в конечном итоге к развитию полиорганной недостаточности [13, 101].

Наши исследования подтвердили данные других авторов, что во время беременности происходит перестройка всех функций организма женщины и, в том числе, состояния ВНС, являющаяся основным механизмом в обеспечении компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя». Но риски, приводящие к нарушению процессов адаптации во время беременности, нередко приводят к развитию ТПЭ и ЭК, в немалой степени зависящих от функционального состояния ВНС [76, 92, 102, 146].

Наши исследования также обнаружили взаимосвязь между нарушениями ВНС, типами нарушения центрального, легочного кровообращения, показателями гемостаза, которые являются патогенетическими звеньями развития гипоксии, осложнений до-, во время и в послеродовом периодах у беременных с ТПЭ и ЭК.

Исследования показали гемодинамическую неоднородность у беременных с ТПЭ и ЭК в 3 триместре, что явилось патогенетической основой для индивидуально направленной антигипертензивной терапии и дальнейшей тактики лечения этого контингента женщин.

Применение методики спектрального и фрактального анализа у ПЗНЖ достоверно выявило, что у них показатели находятся в пределах: σ_{RR} от 0,88

до 1,10, β от 0,85 до 1,09, ИВБ от 1,59 до 1,91 и определяют зону стабильного вегетативного баланса со стабильной гемодинамикой и его показателями - ЧСС, УО, СИ, ОПСС и др. - в нормативных значениях.

Исследование показателей гемодинамики и ВНС у женщин с ФТБ, при которой имеются повышенные требования к организму матери со стороны плода, подтверждают данные других исследователей, что основной механизм компенсации этих потребностей происходит по адаптационным механизмам [13, 134, 141, 144]. ВНС претерпевает функциональные изменения, и вегетативный статус находится в зоне адаптации: σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, ИВБ от 1,97 до 2,23; показатели системы кровообращения также компенсируются за счет увеличения СВ, снижающегося ОПСС и при необходимости - компенсаторного регулирования ЧСС, при этом показатели СД, ДД и СДД остаются пределах нормы, а в некоторых случаях отмечается тенденцию к их снижению. Названные показатели гемодинамики коррелируют с данными спектрального анализа, при котором обнаруживается достоверное снижение $S_{\text{нч}}$ на 25% ($P < 0,001$), характеризующее выраженные гормональные сдвиги и активизацию метаболизма в регуляции эндотелиальной функции; повышение спектра $S_{\text{нч}}$ - на 36% ($P < 0,001$), тенденция к повышению на 20% ИВБ, что характеризует направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации в этой группе беременных, по сравнению с ПЗНЖ.

При ФТБ отмечается повышение ОЦК, гемодилюция, увеличение УО и СВ, на фоне снижения СДЛА и ЛСС, что позволяет достаточно эффективно снабжать плаценту и плод.

Проведенные исследования в группе беременных с ТПЭ - 35 (35,0%) человек - показали гемодинамическую неоднородность, значительные сдвиги в показателях центральной и легочной гемодинамики: у 22 (62,8%) выявлен ГипоРК; у 8 (22,8%) - ЭРК; у 5 (14,3%) – ГиперРК, при которых отмечается повышение внутрилегочного давления и усиление работы левого и правого желудочков сердца. Показатели ВНС находились в критической зоне: σ_{RR} от

0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21. Анализ спектров мощностей показал значительные сдвиги во всех трех частотных поддиапазонах, указывающих на вегетативный дисбаланс с преобладанием выраженной симпатикотонии, нарушение экстракардиальной регуляции, метаболизма и эндотелиальную дисфункцию.

Исследования, проведенные в группе беременных с ЭК - 25 (25,0%), показали более глубокие нарушения кровообращения, по сравнению с показателями при ФТБ и ТПЭ: ГипоРК выявлен у 18 (72,0%); ГиперРК - у 5 (20,0%), ЭРК - у 2 (8,0%), что сопровождалось выраженным повышением внутрилегочного давления и усилением работы левого и правого желудочков сердца (ГиперРК и ЭРК) и их недостаточностью при ГипоРК.

При сравнении типов гемодинамики у беременных выявлено, что встречаемость ГипоРК увеличивается с 62,8% до 72,0%; ГиперРК снижается с 22,8% до 20,0% и ЭРК - с 14,3% до 8,0% при ТПЭ и ЭК соответственно, что указывает на перераспределение кровообращения по застойному гипокинетическому типу, который клинически протекает более тяжело с развитием органных осложнений. Показатели ВНС находились в суперкритической зоне: σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61.

Таким образом, проведенные исследования показали, что имеется прямая связь между состоянием вегетативного статуса беременных в третьем триместре и нарушениями кровообращения. При ФТБ незначительная симпатикотония является механизмом обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза во время беременности.

У беременных с ТПЭ и ЭК выявленные нарушения центральной и легочной гемодинамик имеют прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения основного заболевания, зависящего от вегетативного статуса, который находится в дисбалансе, теряются координирующие связи экстра- и интракардиальной регуляции, приводящие к тахикардии, выраженной вазоконстрикции, повышению ОПСС, снижению УО, СВ и СИ, что в свою оче-

редь приводит к левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности, нарушениям реологии и микроциркуляции с развитием ДВС-синдрома, СОЛП и других органных осложнений. Поэтому беременным с ТПЭ и ЭК для определения степени тяжести, типа нарушения гемодинамики, тактики ведения, прогнозирования развития приступов эклампсии в комплекс диагностических мероприятий необходимо включить спектральную и фрактальную оценку вариабельности сердечного ритма. Этот неинвазивный и доступный подход позволит проводить целенаправленную патогенетическую коррекцию индивидуальным подбором лекарственных препаратов: антигипертензивных, стабилизаторов ЦНС, воздействующих преимущественно на конкретный механизм нарушения - активацию симпатической или парасимпатической системы, артериальный тонус, возбудимость или сократимость миокарда.

Несмотря на внедрение новых подходов в диагностике и методах коррекции системы гемостаза, в клинической практике достаточно часто развиваются его нарушения и осложнения в виде кровотечений, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, что является стабильной причиной как материнской, так и перинатальной летальности [51, 80, 81].

Дисбаланс ВНС и эндотелия сосудов - взаимозависимый процесс, значительно нарушается при ТПЭ и ЭК. В связи с этим у беременных с ТПЭ и ЭК без адекватной коррекции эндотелиальной дисфункции невозможно решение проблемы развития гемостазиологических осложнений. Поэтому в задачи нашего исследования включено исследование возможности использования спектральной и фрактальной оценки для мониторинга развития эндотелиальной дисфункции и сравнительного анализа нарушения системы гемостаза в зависимости от состояния ВНС.

Сравнительный анализ показателей системы гемостаза в зависимости от состояния ВНС у ПЗНЖ и ФТБ выявил, что проявляются различные друг от друга параметры свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической активности. У беременных женщин с ТЭП и ЭК в третьем триместре

имеются выраженные нарушения всех звеньев гемостаза от компенсированных до декомпенсированных форм, с развитием ДВС-синдрома, коагулопатией потребления, истощением антисвертывающей, активацией ФАК и последующим ее снижением, которые усугубляются от 3 к 4 группе больных, т.е. от ТПЭ к ЭК. Показатели нарушения гемостаза, гемодинамики, тяжесть течения основного заболевания коррелируют с показателями спектрального и фрактального анализа ВСР, что возможно использовать для диагностики, объективного определения тяжести и мониторинга лечения у беременных с ТПЭ и ЭК.

Несмотря на достижения современной науки, лечение ТПЭ и ЭК представляет сложную проблему, так как все еще остаются не полностью выясненными механизмы патогенеза с точки зрения доказательной медицины, что является причиной развития многих осложнений беременности, родов и послеродового периода. По нашему мнению, одной из причин этого является то, что на недостаточном уровне мониторируется и корректируется ВНС, которая регулирует ССС, тонус сосудов, метаболизм, работу внутренних органов и др., от функционального состояния которой зависит клиническое течение основного заболевания и возникновение осложнений. В рекомендациях по лечению артериальной гипертонии нет четких подходов в назначении группы антигипертензивных препаратов и их дозировок в зависимости от типа нарушения кровообращения, в связи с чем каждая клиника имеет свой подход и схемы лечения. У значительного количества беременных - до 30% - возникновение судорог бывает неожиданным, при отсутствии предшествующих симптомов, т.е., ежедневно применяемые диагностические методы имеют низкую прогностическую ценность в отношении развития ЭК. При этом известно, что одним из главных механизмов развития судорог являются нарушения, вызванные повышением тонуса мозговых сосудов, ауторегуляции мозгового кровообращения, гиперперфузией и вазогенным отёком головного мозга, что сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Т.е. эти процессы зависят от функционального состояния ЦНС и ВНС, мониторингирование кото-

рых производится не на должном уровне и в общепринятых рекомендациях ссылки на них вообще отсутствуют.

Кроме этого, практически очень сложно определять количественный и качественный уровень эндотелиальной дисфункции, так как для этого требуются специализированные лабораторные исследования эндотелина, NO и других БАВ, что невозможно воспроизвести на уровне ПМСП, районных, областных роддомов и больниц. Это требует разработки и внедрения альтернативных, достоверных, простых, доступных, экономически эффективных, неинвазивных методов определения уровней эндотелиальной и метаболической дисфункции и барорегуляторных нарушений.

При поступлении беременных в третьем триместре в клинику для диагностики и лечения ТПЭ и ЭК мы руководствовались рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации акушеров-гинекологов РТ, основанных на рекомендациях ВОЗ, а также Национальным руководством «Интенсивная терапия» [53].

КИТ беременных с ТПЭ и ЭК основывалась на принципиальных подходах, проводимых критическим больным, так как у них развивается сложный комплекс нарушений с чрезмерной активацией симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангiotензиновой систем, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции, которые вызывают различные осложнения гомеостаза, органов и систем.

При подготовке плана лечения беременных прежде всего был использован индивидуальный подход с учетом тяжести течения пре- и эклампсии, патофизиологического фона в каждом конкретном случае, периода заболевания, сопутствующих заболеваний и др. критериев. Особенностью при данной патологии является то, что имеется ряд взаимно исключающих патологических ситуаций, когда назначение лекарственных средств и реанимационных пособий значительно затруднено или противопоказано.

Программа профилактики и КИТ у беременных с ТПЭ и ЭК, проводимая на кафедрах акушерства и гинекологии, эфферентной медицины и интен-

сивной терапии ГОУ ИПОвСЗРТ, основывается на общих принципах с учетом индивидуальных особенностей:

во-первых, магниезальная, антигипертензивная терапия проводится с обязательным учетом типа нарушения гемодинамики (ГиперРК, ГипоРК, ЭРК) и состояния маточно-плацентарного кровотока;

во-вторых, производится ликвидация анемии, гиповолемии, восстановление кислородной емкости крови, перфузии и нарушения кровообращения «мать-плацента-плод» путем стабилизации транскапиллярного обмена, гидродинамического, онкотического давления и осмолярности в плазме крови;

в-третьих, проводятся мероприятия, направленные на нормализацию центрального и регионарного (СВ, УО, ОПСС, СИ, СДЛА, ЛСС и др.), а также маточно-плацентарного кровообращения (ИР и ПИ, СОД и др.), микроциркуляции, реологических свойств крови;

в-четвертых, разрешение кризиса смешанной гипоксии, устранение нарушения дыхания, артериальной гипоксемии использованием гелий-кислородной терапии, а при неэффективности названных мероприятий - лечебная ИВЛ;

в-пятых, профилактика и коррекция нарушений гомеостаза – гемостаза, водно-электролитного, белкового, углеводного обменов, КОС, ДВС-синдрома и СПОН, покрытие энергозатрат матери и плода;

в-шестых, при необходимости антибиотикотерапия, лечение воспалительных и септических осложнений;

в-седьмых, профилактика и лечение нарушений функций ЦНС и ВНС, а также сопутствующих заболеваний.

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы изучили 2 группы беременных с ТПЭ и ЭК, получивших лечение двумя схемами.

1 группа беременных с ТПЭ и ЭК получали стандартное протокольное лечение: магниезальную и гипотензивную терапию в зависимости от режима кровообращения; ацетилсалициловую кислоту по 60–80 мг в сутки, курантил по 25-50 мг 3 раза; фраксипарин по 0,3-0,6 мл или клексан по 0,4-0,6 мл в

сутки п/к; ИТТ - 6% раствор рефортана по 250,0 мл; 20% актовегин по 5,0 мл в растворе NaCl 0,9% 250,0 мл; дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза для профилактики РДСВ матери и плода.

2 группа беременных с ТПЭ и ЭК, которым дополнительно к стандартной схеме КИТ в программу лечения включены: малые дозы симпатолитика октадина по 10-12,5 мг/сутки, L-аргинин в/в 20 г/сут на фонедiets с пониженным содержанием азота, гелио-кислородная терапия (70/30%) по 20 минут 6 раз в сутки, антигипоксанта цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12-24 часа 5 инфузий, ингаляции гепарина от 250 до 750 ЕД/кг в 2 приема в сутки.

Симптоматическую поддержку проводили по показаниям с использованием бронхолитиков - эуфиллин по 0,1-0,2 г 2-3 раза в день per os, улучшающих функцию почек препаратов - канефрон по 2 табл. 3 раза per os; печени - хофитол по 2 табл. 3 раза per os, метаболическую – рибоксин по 0,2 3 раза в день per os и витаминотерапию - поливитамины для беременных.

В программе КИТ инфузионно-трансфузионная терапия проводилась только по показаниям, так как от введения больших объёмов жидкости часто развивается гипергидратация с последующим отеком легких, потому что у этой категории больных значительно повышено ОПСС, уменьшен сосудистый объём, в связи с этим они остро реагируют на перегрузку жидкостью. Кроме того, многими исследованиями доказано, что нет преимуществ ни одного из плазмозаменителей во время КИТ беременных с ТПЭ и ЭК, также ограничение вводимой жидкости положительно влияет на исход беременности и родов, в первую очередь на развитие СОЛП. В связи с этим инфузию проводили только кристаллоидами в объёме от 1 до 1,2 л/сутки; темп не более 40-45 мл/ч (максимальный – 80) под контролем ЦВД - 3-4 см вод.ст., диуреза (менее 30 мл/ч - олигурия; 30-50 мл/ч - сниженный диурез; 50-60 мл/ч и более - адекватный диурез). При проведении инфузии диурез старались поддерживать положительным, т.е. отрицательный баланс жидкости. Трансфузию альбумина производили при гипоальбуминемии (менее 25 г/л) или после

родоразрешения.

Полученные данные спектров мощностей и фрактальной оценки, показателей гемодинамики и легочного кровотока, а также коагулограммы в группе беременных с ТПЭ после различных схем КИТ показали эффективность лечения в 1 группе у 55,5%, во 2 группе - у 70,6% пациентов, которым по показаниям впоследствии проведены самостоятельные роды. Однако у 44,5% беременных с ТПЭ 1 группы и у 29,4% 2 группы проведенная КИТ не дала ожидаемого положительного клинического результата, при этом показатели $\Delta f_{\text{унч}}$, $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} находились в критической или субкритической зонах, что могло, по нашему мнению, привести к утяжелению состояния беременных с ТПЭ и развитию приступов ЭК, поэтому требовалась дальнейшая КИТ и оперативное родоразрешение.

В группе беременных с ЭК после различных схем КИТ отмечалась эффективность лечения в 1 группе у 30,7%, во 2 группе - у 50,0% пациентов, которым по показаниям впоследствии проведены самостоятельные роды. Однако у 69,2% беременных с ЭК 1 группы и у 50,0% 2 группы проведенная КИТ не дала ожидаемого положительного клинического результата, при этом показатели $\Delta f_{\text{унч}}$, $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} также находились в критической или субкритической зонах, что, по нашему мнению, также явилось критерием дальнейшего проведения интенсивной КИТ и оперативного родоразрешения.

Мы предлагаем изучение показателей спектров мощностей и фрактальной оценки ВСР и определением зоны состояния вегетативного баланса для мониторинга эффективности КИТ, степени операционно-анестезиологического риска, а также и как критерий в определении тактики родоразрешения.

Полученные данные также показывают необходимости дополнительного изучения патогенетических механизмов развития ТПЭ и ЭК, а также оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

Хотелось бы подчеркнуть, что 2 модифицированная схема (базисная + патогенетическая + специфическая) КИТ оказалась более эффективной, чем 1 схема (общепринятая протокольная).

Полученные данные у беременных с ТПЭ и ЭК доказывают взаимосвязь нарушений вегетативного статуса, гемодинамики матери и плода, системы гемостаза, необходимость дополнительного изучения патогенетических механизмов развития этой многогранной патологии, а также возможность внедрения клинической оценки спектрального и фрактального анализа ВСР для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у этого контингента больных.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в Республике Таджикистан для практически здоровых нерожавших женщин определена норма спектральных мощностей в трех частотных поддиапазонах ($S_{\text{Сунч}} - 0,36 \pm 0,02$, $S_{\text{НЧ}} - 0,33 \pm 0,02$, $S_{\text{ВЧ}} - 0,31 \pm 0,03$), а также проведена фрактальная оценка экстракардиальной регуляции ВСР ($\sigma_{\text{RR}} 0,88 - 1,10$, $\beta 0,85 - 1,09$, ИВБ $1,59 - 1,91$), что соответствует нормативным значениям и определяется как зона стабильного вегетативного баланса.

2. У женщин с ФТБ анализ спектральных мощностей ($S_{\text{Сунч}} - 0,27 \pm 0,02$, $S_{\text{НЧ}} - 0,33 \pm 0,020$, $45 \pm 0,02$, $S_{\text{ВЧ}} - 0,28 \pm 0,03$) и фрактальная оценка ($\sigma_{\text{RR}} 0,63 - 0,79$, $\beta 0,79 - 1,01$, ИВБ $1,97 - 2,23$) показывают умеренную симпатикотонию и наличие устойчивых связей, что характеризует направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, являющейся основным механизмом обеспечения компенсаторных процессов в системе «мать-дитя» и определяется как зона адаптации ВНС.

3. На основании полученных данных спектрального и фрактального анализов у ПЗНЖ, при ФТБ, ТПЭ и ЭК беременных в третьем триместре выявляются 5 зон вегетативного баланса и интеграции системных связей для ЭКР: стабильного вегетативного баланса (ПЗНЖ); адаптации (ФТБ); субкритическая (УПЭ); критическая (ТПЭ); суперкритическая (ЭК) зоны, которые возможно использовать при неинвазивном определении степени тяжести, прогнозировании приступов эклампсии, а также мониторингования процессов КИТ.

4. У беременных с ТПЭ и ЭК выявлены взаимозависимые и взаимноотягощающие процессы между степенью дисбаланса, уровнем нарушений ВНС и типами нарушения гемодинамики (при ТПЭ - ГипоРК у 62,8%, ЭРК - у 22,8%, ГиперРК - у 14,3%; при ЭК - ГипоРК у 72,0%, ГиперРК у 20,0%, ЭРК у 8,0%), повышением легочного сосудистого сопротивления и кровообращения, а также развитием коагулопатии и ДВС-синдрома, что выражается клиническими и лабораторными проявлениями.

5. Изучение влияние комплексной интенсивной терапии на показатели ВНС, гемодинамики, гемостаза по 1 общепринятой протокольной схеме (базисная + патогенетическая) и 2 модифицированной схеме (базисная + патогенетическая + специфическая) показало не только большую эффективность второй схемы, но также необходимость проведения дальнейших целенаправленных исследований в группах с недостаточной клинической эффективностью терапии у беременных с ТПЭ и ЭК в третьем триместре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение данных спектров мощностей и фрактальной оценки ВСР у беременных с ТПЭ и ЭК по показателям $\Delta f_{\text{нч}}$, $\Delta f_{\text{вч}}$, ИВБ, β и σ_{RR} с определением зоны состояния вегетативного баланса может быть использовано для мониторинга эффективности КИТ, степени операционно-анестезиологического риска и как критерий при выборе тактики родоразрешения.

2. Способ спектрального, фрактального анализа вариации сердечного ритма является неинвазивным, легко доступным, мало затратным, с возможностью его выполнения на всех уровнях оказания медицинской помощи, что способствует устанавливать баланс вегетативного статуса у женщин на всех сроках беременности, позволяет определять степень тяжести и её прогнозирование, развитие приступов эклампсии, проводить профилактическую, базисную терапию и наиболее эффективно контролировать лечение с меньшей затратой медикаментозных препаратов, труда и времени медицинских работников, с наименьшим вредом для здоровья беременных женщин и плода, по сравнению с другими способами. Данная методика может использоваться самостоятельно или быть включена в алгоритм диагностики и лечения беременных с ПЭ и ЭК.

3. У беременных с ПЭ рекомендуется неинвазивный контроль: по спектральному анализу $\Delta f_{\text{нч}}$ - экстракардиальной регуляции сердечного ритма, выраженных гормональных нарушений, метаболической и эндотели-

альной дисфункций; $\Delta f_{нч}$ - степень симпатической активации или барорегуляцию; $\Delta f_{вч}$ - парасимпатическую активацию; ИВБ - направленность вегетативного сдвига; с помощью фрактальной оценки: σ_{RR} - тонус стохастической регуляции ВСП (коррелирует с адаптационной нагрузкой, отражая гомеостатический процесс регуляции устойчивости сердечного ритма); β – экстракардиальную регуляцию и степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС.

4. У женщин при ФТБ и с ПЭ по показателям ИВБ, σ_{RR} , β рекомендуется определение состояния вегетативного баланса и интеграции системных связей для ЭКР, степени тяжести и прогноза развития приступов, мониторинга КИТ на основании критериев: σ_{RR} от 0,88 до 1,10, β от 0,85 до 1,09, ИВБ от 1,59 до 1,91 - зона стабильного вегетативного баланса; σ_{RR} от 0,63 до 0,79, β от 0,79 до 1,01, ИВБ от 1,97 до 2,23 - зона адаптации; σ_{RR} от 0,5 до 0,6; β от 0,65 до 0,75, ИВБ от 3,0 до 4,4 - субкритическая зона; σ_{RR} от 0,36 до 0,50, β от 0,49 до 0,63, ИВБ от 5,41 до 6,21 - критическая зона; σ_{RR} от 0,05 до 0,23, β от 0,07 до 0,19, ИВБ от 7,59 до 8,61 - суперкритическая зона.

5. Устойчивое отклонение от режима нормальной регуляции variability ритма в сторону низких ($\sigma_{RR} < N$) или высоких ($\sigma_{RR} > N$) значений, а также выраженные нарушения интеграции системных связей β , формирующих ЭКР со стороны ЦНС, могут рассматриваться как предикторы развития эклампсии.

6. В комплексную интенсивную терапию беременных с ТПЭ и ЭК дополнительно к стандартной протокольной схеме (базисная + патогенетическая) рекомендуется включить специфическую: малые дозы симпатолитика октадина по 10-12,5 мг/сутки, L-аргинин в/в 20 г/сутки на фоне диеты с пониженным содержанием азота, гелио-кислородную терапию (70/30%) по 20 минут 6 раз в сутки, антигипоксанта цитофлавина по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12-24 часа, ингаляции гепарина от 250 до 750 ЕД/кг в 2 приема в сутки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 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. Абдурахмонова М.А., Алиева Р.Я., Курбанова О.А., Абдурахмонов Ф.М. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с гипертензивными состояниями // Материалы научно-практической конференции ГУ «Таджикский НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии»: «Усиление и подготовка кадрового потенциала в сфере репродуктивного здоровья». Душанбе, 2014. С. 14-16.
3. Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза. СПб., 2005. 477 с.
4. Абрамченко В.В. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением. Классическое акушерство / под ред. В.В. Абрамченко. СПб: Элби-СПб, 2007. Гл.14. С. 764-807.
5. Абрамченко В.В., Коваленко Н.П. Перинатальная психология. Теория, методология, опыт / Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 350 с.
6. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 443-463.
7. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2014. 1200 с.
8. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ, 2008. 272 с.
9. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Выпуск 2 / под ред. В.И. Кулакова. М., 2008. 560 с.
10. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Выпуск 3 / под ред. Г.М. Савельевой. М., 2008. 506 с.
11. Акушерство / под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000. 816 с.

12. Акушерство: национальное руководство / под. ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
13. 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.
14. 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.
15. Арабова С.У. Результаты лечения плацентарной недостаточности донатором оксида азота тивортином у женщин с отягощенным невынашиванием анамнезом и угрозой прерывания беременности // Сборник трудов научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ГУ «Таджикский НИИ акушерства гинекологии и перинатологии»: «Вклад молодых ученых в развитие науки Таджикистана». Душанбе, 2017.21-28.
16. Астахов А.А., Астахов-мл. А.А. Концепция кровообращения для анестезиолога и реаниматолога: монография. Челябинск: Изд-во ЮУГМУ, 2014. С. 11–15
17. Атаджанов Т.В., Гулакова Д.М. Изменения некоторых системных показателей у беременных с гестозом // Вестник Авиценны. Душанбе, 2008. № 2. С. 38-39.
18. Баевский Р.М., Никулина Г.А. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. 2002. Т.16. С. 6-17.
19. Бак Ч. Чен К. Самоорганизованная критичность // В мире науки. 1991. №3. С. 16-24.
20. 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.

21. Белова А.Н., Князькова Ш.И. Артериальная гипертензия и беременность // Медгазета «Здоровье Украины». 2006. № 2. С. 5.

22. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Сальников Л.В. Особенности адаптационного процесса вегетативной нервной системы у беременных с синдромом вегетососудистой дистонии // Вестн. рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1998. № 4. С. 20–24.

23. Болотских В.М., Абрамченко В.В., Мальгина Г.Б., Макаев Р.С., Карагулян О.Р. Стресс и беременность // Внутриутробный ребенок и общество. Роль пренатальной психологии в акушерстве, неонатологии, психотерапии, психологии и социологии: материалы Всемирного конгресса. М.: Akademia, 2007. 204 с.

24. Братухина С.В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киров, 1997.

25. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Мед. инф. агентство, 1998. 752 с.

26. Венцковский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 312 с.

27. 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.

28. Воронин К.В., Полтавец В.И., Акимова К.Б. Прогнозирование развития гестозов с учетом психофизической индивидуальности беременных // Акушерство и гинекология. 1989. № 12. С. 26-28.

29. Вохидов Х.Р. Дисбаланс динамической устойчивости сердечного ритма и центральной регуляции, как возможный фактор развития летального

исхода у больных инфарктом миокарда осложнившиеся кардиогенным шоком: диссер... к.м.н. Душанбе, 2010

30. Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Шифман Е.М., Водно-секторальные нарушения у родильниц с преэклампсией // *Общая реаниматология*. 2007. № 4. С. 47–50.

31. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, Л.В. Адамяна и др. М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2013. 85с.

32. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике (малая энциклопедия магния). М.: Медпрактика-М, 2007. 43 с.

33. 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.

34. Грызунов В.В., Боржак М.П. Возможности применения теории надежности и фрактального анализа в медицинском прогнозировании // *Клиническая медицина и патофизиология*. 1996. №1. С. 61-64.

35. Гудков Г.В., Поморцев А.В., Федорович О.К. Комплексное исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных с гестозом // *Акуш. и гинекол*. 2001. № 3. С. 45–50.

36. Гузов И.И., Печёрина Е.Ю. Новые лабораторные маркеры гестозов // *Современная лаборатория*. Серия: Медицинский алфавит. 2015. Т. 2. С. 28-30, № 8

37. 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.

38. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. №4 (123), Вып. 17/1. С. 5-12.

39. Джабарова Н.С., Зарифова П.Г., Алиева Э.К. Перинатальные исходы у женщин с преэклампсией // Материалы научно-практической конференции ГУ «Таджикский НИИ акушерства гинекологии и перинатологии»: «Усиление и подготовка кадрового потенциала в сфере репродуктивного здоровья». Душанбе, 2014. С. 18-21

40. Джабарова Н.С. Сравнительная эффективность антагонистов кальция в ведении преэклампсии: дисс...к.м.н. Душанбе, 2009. 99 с.

41. Джусипов А.К., Атарбаева В.Ш., Тобояхова Б.Б. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: методические рекомендации. Астана, 2007. С. 5-7.

42. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2010.

43. 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.

44. Доброхотова Ю.Э., Подтетнев 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.

45. Дударева А.В. Характеристика цитотоксического статуса и регуляторных Т-клеток при физиологической беременности и гестозе: автореф. дисс... канд.мед.наук. Новосибирск, 2007. С. 3.

46. 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.

47. Жемайтите Д.И. Вегетативная регуляция и развитие осложнений ИБС // Физиология человека. 1989. Т.15, №2. С. 3-13.
48. Закурина А.Н., Павлова Н.Г. Новые подходы к ультразвуковой диагностике хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII, Вып.1. С. 52-53.
49. Захаржевский В.Б. Нервный контроль коронарного кровообращения. Л.: Наука, 1979. 172с.
50. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1995.
51. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. (Акушерство глазами анестезиолога). Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. Т. III. 173 с.
52. Ившин А.А., Гуменюк Е.Г., Шифман Е.М., Яковлева Е.Н. Оценка ауторегуляции мозгового кровотока в диагностике тяжелой преэклампсии // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 4. С. 44-48.
53. Интенсивная терапия. Национальное руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Т. I, II.
54. Иткина Л.В., Мозговая Е.В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом // Трудный пациент. 2008. № 8. С. 20-28.
55. 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. Выявление факторов риска, пути решения проблемы // Акушерство и гинекология. 2014. № 12. С. 87-90.
56. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Амирасланов Э.Ю. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных // Акушерство и гинекология. 2016. №6. С. 39-44.

57. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2016. №2. С. 8-13.
58. Качалина Т.С., Лебедева Н.В., Ильина Л.Н. Антиоксидантная терапия плацентарной недостаточности при гестозе // *Практическая медицина*. 2010. № 43.
59. 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.
60. Киселева Н.И. Современные представления о патогенезе гестоза // *Вестник ВГМУ*. 2004. Т.3, № 3. С. 5-13.
61. Клещеногов С.А. Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери): автореф.дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
62. Клещеногов С.А. Ранняя диагностика осложнений беременности на основе показателей материнской, плацентарной гемодинамики и вариабельности ритма сердца // *Бюллетень СО РАМН*. 2011. Т. 31, №3. С. 5-11.
63. Клинические рекомендации «Анестезия и реанимация в акушерстве». Душанбе, 2014. 173 с.
64. Колопкова Т.А., Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Субботина В.Г. Метаболический синдром X - пандемия XXI века // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. №3 (21). С.130-134.
65. Конради Г.П. Руководство по физиологии. Л., 1980. 598с.
66. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма // *Вестник аритмологии*. 1999. Т.14. С. 30-33.

67. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические, функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2004. 304 с.
68. Косицкий Г.И. Регуляция деятельности сердца. М.: Медицина, 1980. 24 с.
69. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. 2011. №3. С.50-54.
70. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. 512 с.
71. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М.: Литера, 2005. 283 с.
72. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Токова З.З. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. // Акуш. и гинек. 2004. №2. С. 3-5.
73. 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.
74. Лазаренко Г.С. Исследование эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном: дисс...к.м.н. Курск, 2006. 107 с.
75. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности и преэклампсии (обзор) // Вестник ДГМА. 2013. №4 (9). С.60-64.
76. Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т.12, №4. С. 50-56.
77. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасонова С.Р. Значение эндотелиоза в развитии гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. №2. С. 16-19.

78. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

79. Макаров Р.А., Кинжалова С.В., Давыдова Н.С. Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами // Системные гипертензии. 2015. № 12 (2). С. 19-23.

80. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии // Акушерство и гинекология. 2017. №4. С. 21-26.

81. Макацария А.Д., Пшеничкова Е.Б., Пшеничкова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С.17.

82. Малевич Ю.К., Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Минск: Беларусь, 2007. 158 с.

83. Медведь В.И. Артериальная гипертензия при беременности в Европейских рекомендациях – 2007. Комментарий специалиста // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2008. № 6 (15). С. 34--32.

84. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестн. интенсив. тер. 2000. № 1. С. 21–24.

85. Михайлов В.М. Вариабильность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002. 288 с.

86. Музалевская Н.И. Стохастические методы функциональной диагностики и коррекции в медицине. Телемедицина: новые информационные технологии на пороге XXI века / под ред. Р.М. Юсупова, Р.И. Полонникова. СПб., 1998. С. 209-243.

87. Музалевская Н.И., Урицкий В.М. Методика стохастической функциональной динамики риска острых нарушений сердечной деятельности. СПб: СПбГУ, 1998. С. 23.

88. Мулкамонова Л. Сравнительные результаты терапии плацентарной недостаточности донаторами оксида азота у беременных с тяжелой пре-

эклампсией // Сборник трудов научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ГУ «Таджикский НИИ акушерства гинекологии и перинатологии»: «Вклад молодых ученых в развитие науки Таджикистана». Душанбе, 2017. С. 54-61.

89. Мурашко Л.Е., Нецеевская М.А., Сухих Г.Т. Роль иммунологических нарушений в генезе преэклампсии / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. Преэклампсия. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Гл. 9.

90. Мурашко Л.Е., Сухих Г.Д. Иммунологические аспекты патогенеза гестоза // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 169.

91. Нарзуллаева Е.Н., Гулакова Д.М. Взаимосвязь фетоплацентарного кровотока и перинатальных исходов у беременных с тяжёлыми формами гестоза // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 165-166.

92. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. Связь некоторых клинических показателей с параметрами длительности и вариабельности интервалов QT и R-R на ЭКГ (по материалам эпид. популяционного исследования) // Тер.архив. 2002. Т.74, №3. С. 72-75.

93. Осокина А.А. Клинико-лабораторная характеристика β-адренергического механизма при угрозе преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киров, 1998.

94. Охупкин М.Б., Серов В.Н., Лопухин В.О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ-инфо. 2002. № 3. С. 9-12.

95. Палящая А.Е. Социально-психологические факторы, определяющие тип переживания беременности // Известия Самарского научного центра РАН. Самара: Изд-во СГПУ, 2009. С. 949–953.

96. Пенжоян Г.А., Югина А.А., Гарковенко С.В., Пенжоян М.А., Югина. Оценка стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре // Фундаментальные исследования. 2013. №7. С. 616-619.

97. Приказ МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. № 1418н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при эклампсии».

98. 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».

99. Радьков О.В., Ильинская Т.А., Блинова Н.И. Гестационная динамика показателей variability ритма сердца у беременных с хронической артериальной гипертензией // Кардиология в Беларуси. 2011. № 5. С. 306

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

101. 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 Таджикистана. 2017. № 1. С. 72-76.

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

103. Ременева О.В., Фадеева Н.И., Нестеров Ю.Н. Тяжелые перинатальные исходы при плацентарной недостаточности и их поэтапное прогнозирование // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т. LVIII, Вып.1. С. 76-79.

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

105. Родионов Р.Н., Лентц С.Р. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14 (1). Р. 110-115.

106. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2013. 85с.

107. Руксин В.В. Стандартизация и мониторинг спектральных показателей variability сердечного ритма // TerraMedica. 1998. №1. С. 2-7.

108. Рыбакова М.Г. Внезапная сердечная смерть. СПб.: МИА, 2000. 31с.

109. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ variability ритма сердца // Кардиология. 1996. Т. 36, №10. С. 87-97.

110. 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.

111. 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.

112. Самонина Г.Е., Александрова Т.Б., Удельнов М.Г. Некоторые вопросы участия коры больших полушарий в регуляции сердечно-сосудистой системы. // Усп. физиол. наук. 1980. Т.9, №2. С. 45-52.

113. Свечников П.Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 21 с.

114. Селье Г. Стресс без дистресса; пер. с англ. М.: Прогресс, 1979. 124 с.
115. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз — болезнь адаптации. Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. 208 с.
116. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности // Акушерство и гинекология. 2011. N 7-1. С. 4-10.
117. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
118. Сидорова И.С., Габибов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Роль антител к нейроспецифическим белкам в генезе и оценке степени тяжести гестоза // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007. Т. 6, № 1. С. 41–46.
119. 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.
120. Сидорова И.С., Скосырева Н.В., Тардов М.В., Стулин И.Д., Никитина Н.А. Состояние мозгового кровотока при гестозе // Акушерство и гинекология. 2010. № 2. С. 20-26.
121. Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.И. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти // Кардиология. 1995. Т.35, №4. С. 49-52.
122. Соколев А.В. Проблемы количественной оценки variability сердечного ритма при холтеровском мониторинге // Вестник аритмологии. 2002. Т.26. С. 21-25.
123. 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.
124. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки variability сердечного ритма // Сердце. 2002. Т.2, №2. С. 72-75.

125. Соловьёв В.В. Сравнительная характеристика влияния опиоидной и эпидуральной анальгезии на течение родов, состояние плода и систему гемостаза у рожениц: дисс. ... к.м.н. Новосибирск, 2009. 122 с.
126. Сорокина Т.Т. Роды и психика: практическое руководство. Минск: Новое знание, 2003. 352 с.
127. Статистический сборник МЗ РК: «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения». Астана: Мединформ, 2014. 264 с.
128. 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.
129. Стрижакова Н.В., Сиракян И.К., Саркисова А.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. 2004. №6. С. 22-24.
130. Суринов А.Е. Российский статистический ежегодник 2014. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2015. 693 с.
131. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А. Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Грачева М.И., Вавина О.В., Озернюк Н.Д., Борис Д.А. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 11-15.
132. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
133. Сундыкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. Гистоморфологические особенности плаценты при преэклампсии // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. № 9 (5). С. 104-107.
134. Талалаенко Ю.А., Багрий А.Э., Данилова Ю.Н., Талалаенко Ю.А., Вегетативные изменения при беременности и их связь с гормональным ста-

тусом и развитием гестационных нарушений // Медико-социальные проблемы семьи. 2011. Т. 16, №1.

135. Тихоненко И.В. Прогнозирование риска развития плацентарной недостаточности // Здоровоохранение. 2013. №11. С.16-23.

136. Тонких А.В. Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиологических функций организма. Л., 1965. 312с.

137. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.В., Габитова Н.А., Степанов В.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // Акушерство и гинекология. 2011. N 2. С. 8-15.

138. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью: автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М., 2006.

139. Удельнов М.Г. Учебное пособие по физиологии сердца. М., 1986. 165 с.

140. Урицкий В.М., Музалевская Н.И. Фрактальные структуры и процессы в биологии (обзор) // Биомедицинская информатика. СПб., 1995. С. 84-129.

141. Фаткуллина И.Б. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у беременных с преэклампсией разных этнических групп // Фундаментальные исследования. 2011. № 5. С. 180–184.

142. Федор Е. Фракталы. М.: Мир, 1991. 263 с.

143. Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Кровесберегающие технологии в акушерской практике // Современные медицинские технологии. 2009. № 2. С. 59–62.

144. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: ИД СО РАН, 2009.

145. Харкевич О.Н., Канус И.И., Буянова А.Н., Малевич Ю.К. Диагностика, профилактика и лечение гестоза: методические рекомендации. Минск, 2001. 32 с.

146. Хлыбова С.В., Циркин В.И. Симпатическая активность (по данным кардиоинтервалографии) у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2007. № 1. С. 28–29

147. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности // Физиология человека. 2008. №5. С. 97–105.

148. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Содержание свободного L-аргинина в крови у женщин с плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV, Вып.2. С. 20-24.

149. Храменко Н.В., Воеводин С.М., Андропова Н.В. Изменение церебральной гемодинамики при различных формах артериальной гипертензии в третьем триместре беременности // Акушерство и гинекология. 2017. №4. С. 81-86.

150. Храменко Н.В., Воеводин С.М., Зарецкая Н.В., Андропова Н.В. Предикторы тяжелой преэклампсии в III триместре беременности по данным периорбитальной доплерометрии. Акушерство и гинекология. 2016. №4. С. 44-48.

151. Черниговский В.Н. Физиология и патология кортико-висцеральных взаимоотношений. Л.: Наука, 1978. 184 с.

152. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск, 2002. С. 353–375.

153. Шлейсснер Эккехард. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия // Вятский медицинский вестник. 2010. №3. С. 1-12.

154. Шоджонов М.М. Нарушение регуляции и вариабельности сердечного ритма, как возможный фактор развития летального исхода у больных миокардитом, осложнившимся недостаточностью кровообращения: дисс. ... к.м.н. Душанбе, 2011

155. Энкин М., Кейрс М., Ренфью М. и др. Гипертензия при беременности // Здоровье женщины. 2007. Т. 32, № 4. С. 180-186.

156. 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.

157. Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. BJOG, 2014.

158. 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.

159. Also-Rallo E., Lopez-Quesada E., Urreizti R., Vilaseca M.A., Laila J.M., Balcells S., Grinberg D. Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005. Vol. 120 (1). P. 45-52.

160. Atalay M.A., Ozerkan K., Karkucak M., Yakut T., Atik Y., Develioglu O.H. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and glutathione s-transferase genes in Turkish population and risk for preeclampsia // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 39 (4). P. 466-469.

161. 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.

162. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // Obstetrics and gynecology. 2008. Vol. 112 (Pt. 1). P. 359-372.

163. Bell W.R., Kickler T.S. Thrombocytopenia in pregnancy // Rheum. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 23 (1). P. 183-194.

164. 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. 974-98.

165. 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.

166. Burton G.J., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia // J. Soc. Gynecol. Investig. 2004. Vol. 11, № 6. P. 342-352.

167. 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.

168. Çağlar F.N., Ozde C., Bostancı E., Çağlar İ.M., Çiftçi S., Unğan İ. et al. Assessment of right heart function in preeclampsia by echocardiography // Pregnancy Hypertens. 2016. Vol. 6 (2). P. 89-94.

169. Canto P., Canto-Cetina T., Juarez-Velazquez R., Rosas-vargas H., Rangel-Villalobos H.H., Canizales-Quinteros S. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and glutathione S-transferase P1 A313G are associated with a reduced risk of preeclampsia in Maya-Mestizo women // Hypertens. Res. 2008. Vol. 31(5). P. 1015-1019.

170. Carneiro R.S., Sass N., Diniz A.L., Souza E.V., Torloni M.R., Moron A.F. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2008. Vol. 100 (3). P. 211-215.

171. Carp H.J. A. Recurrent pregnancy Loss: causes, controversies and treatment. 2nd ed. 2014. 456 p.

172. Cetin M., Pinarbasi E., Percin F.E., Akgun E., Percin S., Pinarbasi H. et al. No association of polymorphisms in the glutathione S-transferase genes with pre-eclampsia, eclampsia and HELLP syndrome in a Turkish population // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2005. Vol. 31 (3). P. 236-241.

173. Coral-Vázquez R.M., Romero Arauz J.F., Canizales-Quinteros S., Coronel A., Valencia Villalvazo E.Y., Hernández Rivera J. et al. Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia // Clin. Biochem. 2013. Vol. 46 (7-8). P. 627-632.

174. Crispi F., Dominguez C., Llubra 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.

175. Cronqvist T., Salje K., Familiar M., Guller S., Schneider H., Gardiner C. et al. Syncytiotrophoblast vesicles show altered micro-RNA and haemoglobin content after ex-vivo perfusion of placentas with haemoglobin to mimic preeclampsia // *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (2). e90020.

176. Das B., Saha-Roy S., Das Gupta A., Lahiri T.K., Das H.N. Assessment of placental oxidative stress in pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2012. Vol. 62 (1). P. 39-42.

177. Diniz A.L.D., Moron A.F., Santos M.C., Sass N., Pires C.R., Debs C.L. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008. Vol. 100. P. 216-220.

178. 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.

179. 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.

180. Egliston K.-A., McMahon C, Austin M.-P. Stress in pregnancy and infant HPA axis function: Conceptual and methodological issues relating to the use of salivary Cortisol as an outcome measure // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. Vol. 32. P. 1–13.

181. Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev.* // *Cardiovasc. Ther.* 2003. Vol. 1 (2). P. 243-55.

182. 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.

183. Gebhardt G.S., Peters W.H., Hillermann R., Odendaal H.J., Carelse-Tofa K., Raijmakers M.T., Steegers E.A. Maternal and fetal single nucleotide polymorphisms in the epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 genes are not associated with pre-eclampsia in the Coloured population of the Western Cape, South Africa // *J. Obstet. Gynaecol.* 2004. Vol. 24(8). P. 866-872.

184. Goetzinger K.R., Tuuli M.G., Cahill A.G., Macones G.A., Odibo A.O. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia // *Am. J. Perinatol.* 2014. Vol. 31(12). P. 1049-1056.

185. Groten T., Schleussner E., Lehmann T., Reister F., Holzer B., Danso K.A., Zeillinger R. eNOS14 and EPHX1 polymorphisms affect maternal susceptibility to preeclampsia: analysis of five polymorphisms predisposing to cardiovascular disease in 279 Caucasian and 241 African women// *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289 (3). P. 581-593.

186. Guerci P., Vial F., Feugeas J., Pop M., Baka N.E., Bouaziz H., Losser M.R. Cerebral oximetry assessed by near-infrared spectrometry during preeclampsia: an observational study: impact of magnesium sulfate administration // *Crit. Care Med.* 2014. Vol. 42 (11). P. 2379-2386.

187. Guidelines Committee. European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* 2003. Vol. 21. P. 1011.

188. Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K. et al. Incidence of sudden cardiac death, myocardial infarction and far- and near-transyears. // *Biomed. Pharmacother.* 2005. Vol. 59. P. 239-261.

189. Halhali A., Wimalawansa S.J., Berentsen V. et al. Calcitonin gene-related parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97 (6). P. 893-897.

190. Hansson S.R., Naav A., Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin // *Front. Physiol.* 2015. N 5. P. 516.

191. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada A. et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 67. P. 199–204.
192. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // *Eur. Heart. J.* 1996. Vol.17 (3). P. 354–381.
193. 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.
194. Hoirisch-Clapauch S., Benchimol-Barbosa P.R. Markers of insulin resistance and sedentary lifestyle are predictors of preeclampsia in women with adverse obstetric results // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011. Vol. 44(12). P. 1285-1290.
195. 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.
196. Hong Y.C., Lee K.H., Yi C.H., Ha E.H., Christiani D.C. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage // *Toxicol. Lett.* 2002. Vol. 129 (3). P. 255-262.
197. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis // *Hypertension.* 2008. Vol. 51 (4). P. 970-975.
198. 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.
199. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study // *BMJ.* 2001. Vol. 323 (7323). P. 1213-1217.

200. 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.

201. Janzarik W.G., Ehlers E., Ehmann R., Gerds T.A., Schork J., Mayer S. et al. Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia // *Hypertension*. 2014. Vol. 63(1). P. 161-166.

202. Jelinek M., Santamaria J. Metamorphosis: the natural history of coronary heart disease. Sudden death is common. Unexpected death is not // *Int. J. Cardiol.* 2007. Vol. 118(1). P. 10-13.

203. Jobe S.O., Ramadoss J., Koch J.M., Jiang Y., Zheng J., Magness R.R. Estradiol-17 β and its cytochrome P450-and catechol-O- methyltransferase-derived metabolites stimulate proliferation in uterine artery endothelial cells: role of estrogen receptor- α versus estrogen receptor- β // *Hypertension*. 2010. Vol. 55 (4). P. 1005-1011.

204. Johnson A.C., Cipolla M.J. The cerebral circulation during pregnancy: adapting to preserve normalcy // *Physiology (Bethesda)*. 2015. Vol. 30(2). P. 139-147.

205. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E., Schneppenheim R., Budde U., Beck J.F. et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome // *Hamostaseologie*. 2013. Vol. 33(2). P. 144-148.

206. Kim Y.J., Park H.S., Park M.H., Suh S.H., Pang M.G. Oxidative stress-related gene polymorphism and the risk of preeclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 119 (1). P. 42-46.

207. Kim Y.N., Kim H.K., Warda M., Kim N., Park W.S., Prince Adel B. et al. Toward a better understanding of preeclampsia: Comparative proteomic analysis of preeclamptic placentas // *Proteomics Clin. Appl.* 2007. Vol. 1 (12). P. 1625-1636.

208. Kirsten Duckitt et al. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ*. 2005. N 330. P. 565.

209. Klonizakis P. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? // *Lupus*. 2013. Vol. 22(5). P. 443-452.

210. Koenig M., Roy M., Baccot S., Cuilleron M., de Filippis J.P., Cathébras P. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome // *Clin. Rheumatol*. 2005. Vol. 24 (2). P. 166-168.

211. Kuo C., Chen G., Yang M. et al. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy // *Br. J. Anaesth*. 2000. Vol. 84. C. 323–329.

212. Laraqui A., Allami A., Carrie A., Raisonier A., Coiffard A.S., Benkouka F. et al. Relation between plasma homocysteine, gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes, and angiographically proven coronary artery disease // *Eur. J. Intern. Med*. 2007. Vol. 18 (6). P. 474-483.

213. Li X., Luo Y.L., Zhang Q.H., Mao C., Wang X.W., Liu S., Chen Q. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, A1298C polymorphisms and pre-eclampsia risk: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep*. 2014. Vol. 41 (8). P. 5435-5448.

214. Lindheimer M.D., Taler S.J., Cunningham F.G. Hypertension in pregnancy // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010. N 4 (2). P. 68–78.

215. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013. Vol. 209 (6). P. 544

216. Matias D.S., Costa R.F., Matias B., Gordiano L., Correia L.C. Ophthalmic artery Doppler velocimetric values in pregnant women at risk for preeclampsia // *J. Ultrasound Med*. 2012. Vol. 31(10). P. 1659-1664.

217. Mazzeo A.T., La Monaca E., Di Leo R. et al. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011. Vol. 55 (7). P. 797–811.

218. Mistry H.D., Gill C.A., Kurlak L.O., Seed P.T., Hesketh J.E., Meplan C. et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and

common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Vol. 78. P. 147-155.

219. Mistry H.D., Kurlak L.O., Williams P.J., Ramsay M.M., Symonds M.E., Broughton Pipkin F. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy // *Placenta*. 2010. Vol 31 (5). P. 401-408.

220. Mistry H.D., Wilson V., Ramsay M.M., Symonds M.E., Broughton Pipkin F. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies // *Hypertension*. 2008. Vol. 52 (5). P. 881-888.

221. Mittal B.V., Singh A.K. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities // *Rev. Am. J. Kidney. Dis.* 2010. Vol. 55 (3). P. 590–598.

222. Moertl M.G., Ulrich D., Pickel K.I. et al. Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 144 (Suppl. 1). P.179–183.

223. Mongraw-Chaffin M.L., Cirillo P.M., Cohn B.A. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort // *Hypertension*. 2010. Vol. 56 (1). P. 166-171.

224. 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.

225. Myatt L., Clifton R.G., Roberts J.M., Catherine Y., Hauth J.C. et al. First-trimester prediction of preeclampsia in low-risk nulliparous women // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 119 (6). P. 1234-1242.

226. Myatt L., Roberts J.M. Preeclampsia: syndrome or disease? // *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17(11). P. 83.

227. Nelson D.B., Ziadie M.S., McIntire D.D., Rogers B.B., Leveno K.J. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 210 (1). P. 66
228. Olatunji R.B., Adekanmi A.J., Obajimi M.O., Roberts O.A., Ojo T.O. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in pre-eclampsia in Southwestern Nigeria // *Int. J. Women's Health.* 2015. Vol. 7. P. 723-734.
229. Pal G.K., Shyma P., Habeebullah S. et al. Spectral analysis of heart rate variability for early prediction of pregnancy-induced hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* 2009. Vol. 31 (4). P. 330–341.
230. Perez-Sepulveda A., Espana-Perrot P.P., Fernandez X.B., Ahumada V., Bustos V., Arraztoa J.A. et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 8.
231. Phillips M. et al. Sudden cardiac death in Air Force recruits: a 20-year review // *JAMA.* 1986. Vol. 256. P. 2696-2699.
232. Pinarbasi E., Percin F.E., Yilmaz M., Akgun E., Cetin M., Cetin A. Association of microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and pre-eclampsia in Turkish women // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007. Vol. 33 (1). P. 32-37.
233. Pourrat O., Coudroy R., Pierre F. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome // *Br. J. Haematol.* 2013. Vol. 163(3). P. 409-410.
234. Procopciuc L.M., Caracostea G., Nemeti G., Drugan C., Olteanu I., Stamatian F. The Ala-9Val (Mn-SOD) and Arg213Gly (EC-SOD) polymorphisms in the pathogenesis of preeclampsia in Romanian women: association with the severity and outcome of preeclampsia // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25 (7). P. 895-900.
235. Redman C.W., Sargent I.L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view // *Placenta.* 2009. Vol. 30 (Suppl.A). P. 38-42.
236. Rohani M., Sina F., Zamani B., Akbariannia S.M.A. Comparison of MCA flow velocity in preeclampsia and normal pregnancy with transcranial Doppler // *Razi J. Med. Sci.* 2008. Vol. 15 (58). P. 117-122.

237. Roland-Zejly L., Moisan V., St-Pierre I., Bilodeau J.F. Altered placental glutathione peroxidase mRNA expression in preeclampsia according to the presence or absence of labor // *Placenta*. 2011. Vol. 32 (2). P. 161-167.

238. Rosta K., Molvarec A., Enzsoly A., Nagy B., Rónai Z., Fekete A. et al. Association of extracellular superoxide dismutase (SOD3) Ala40Thr gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 142 (2). P. 134-138.

239. 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.

240. Salimi S., Saravani M., Yaghmaei M., Fazlali Z., Mokhtari M., Naghavi A., Farajian-Mashhadi F. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291 (6). P. 1303-1312.

241. Sandoval-Carrillo A., Aguilar-Duran M., Vázquez-Alaniz F., Castellanos-Juárez F.X., Barraza-Salas M., Sierra-Campos E. et al. Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population // *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13 (1). P. 2160-2165.

242. 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.

243. Schaller M., Studt J.D., Voorberg J., Kremer Hovinga J.A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response // *Hamostaseologie*. 2013. Vol. 33 (2). P. 121-130.

244. Schatlo B., Pluta R.M. Clinical applications of transcranial Doppler sonography // *Rev. Recent Clin. Trials*. 2007. N 2(1). P. 49-57

245. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Czerny B., Gorska-Paukszta M., Drews K. The importance of MTHFR,

MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015. Vol. 188 (5). P. 113-117.

246. Stark M.W., Clark L., Craver R.D. Histologic differences in placentas of preeclamptic/eclamptic gestations by birthweight, placental weight, and time of onset // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2014. Vol. 17 (3). P. 181-189.

247. Tejera E., Areias M.J., Rodrigues A.I. et al. Relationship between heart rate variability indexes and common biochemical markers in normal and hypertensive third trimester pregnancy // *Hypertens Pregnancy.* 2012. Vol. 31 (1). P. 59–69.

248. The American College of Obstetricians Gynecologists. Guidelines: Hypertension in pregnancy. ACOG, 2012. 100 p.

249. The American College of Obstetricians Gynecologists. Committee Opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 126 (3). P. 25-27.

250. Van Veen T.R., Panerai R.B., Haeri S., Griffioen A.C., Zeeman G.G., Belfort M.A. Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122 (5). P. 1064-1069.

251. Van Veen T.R., Panerai R.B., Haeri S., Singh J., Adusumalli J.A., Zeeman G.G., Belfort M.A. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212 (4). P. 513.

252. 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.

253. Wang Y., Walsh S.W. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia// *Placenta.* 2001. Vol. 22 (2-3). P. 206-212.

254. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011.

255. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H., O’Gorman N. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by ma-

ternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213 (1). P. 62

256. Wu X., Yang K., Tang X., Sa Y., Zhou R., Liu J. et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32 (5). P. 797-805.

257. Yan J., Xu X. Relationships between concentrations of free fatty acid in serum and oxidative-damage levels in placental mitochondria and preeclampsia // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012. Vol. 47 (6). P. 412-417.

258. Yliniemi A., Makikallio K., Korpimäki T., Kouru H., Marttala J., Ryyänanen M. Combination of PAPPA, fhCGbeta, AFP, PlGF, sTNFR1, and maternal characteristics in prediction of early-onset preeclampsia // *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* 2015. Vol. 9. P. 13-20.

259. Zhang J., Masciocchi M., Lewis D., Sun W., Liu A., Wang Y. Placental anti-oxidant gene polymorphisms, enzyme activity and oxidative stress in preeclampsia // *Placenta.* 2008. Vol. 29 (5). P. 439-443.

260. Zusterzeel P.L., te Morsche R.H., Raijmakers M.T., Roes E.M., Peters W.H., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. N-acetyl-transferase phenotype and risk for preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193 (3), Pt 1. P. 797-802.