

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

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОРОДСКОЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ»**

УДК 616.12; 618.36; 616.839

На правах рукописи

Исмоилова Малика Шарифжоновна

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ
И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА У БЕРЕМЕННЫХ
С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология**

Научный руководитель:
Лауреат Государственной премии
им. Исмоила Сомони,
доктор медицинских наук, профессор,
академик АМТНRF
Мурадов Алишер Мухтарович

Научный консультант:
к.м.н., доцент
Курбонов Шамсудин Мирзоевич

Душанбе-2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4 – 5
Введение	6 – 13
Общая характеристика работы	14 – 22
ГЛАВА 1. Вегетативная нервная система, структурно-функциональные нарушения сердца и гемодинамики у беременных с преэклампсией (обзор литературы)	23 – 53
1.1. Преэклампсия беременности (классификация, этиология, диагностика)	23 – 35
1.2. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе развития преэклампсии беременных. Спектральная, фрактальная оценка в диагностике устойчивости вегетативного баланса	35-43
1.3. Особенности кровообращения у беременных с преэклампсией	43 – 48
1.4. Основные принципы консервативной терапии преэклампсии у беременных	48 – 53
Глава 2. Материал и методы исследования	54 – 72
2.1. Общая характеристика клинического материала	54 – 60
2.2. Методы исследования	60 – 64
2.3. Особенности интенсивной терапии преэклампсии в зависимости от типа нарушения кровообращения и вегетативного баланса	65 – 72
Глава 3. Функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса у здоровых женщин и при физиологическом течении беременности в третьем триместре	73 – 81
3.1. Спектральный анализ и фрактальная оценка вегетативной нервной системы у здоровых небеременных женщин и при физиологическом течении беременности в третьем триместре	73 – 77

3.2. Структурно-функциональные особенности сердца и общей гемодинамики у здоровых небеременных женщин и при физиологическом течении беременности в третьем триместре	77 – 81
Глава 4. Функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса при умеренной и тяжелой преэклампсии у беременных в третьем триместре	82 – 94
4.1. Спектральный анализ и фрактальная оценка вегетативной нервной системы при умеренной и тяжелой преэклампсии беременности в третьем триместре	83 – 86
4.2. Структурно-функциональные особенности сердца и гемодинамики при преэклампсии беременности в третьем триместре	86 – 94
Глава 5. Сравнительная оценка интенсивной терапии у беременных с преэклампсией в зависимости от типа нарушения кровообращения и вегетативного баланса	95 – 123
5.1. Состояние вегетативного баланса у беременных с преэклампсией после лечения	95 – 106
5.2. Состояние кровообращения у беременных с преэклампсией после лечения	107 – 123
Обсуждение полученных результатов	124 – 138
Выводы	139 – 141
Рекомендации по практическому использованию результатов	142 – 144
Список использованных источников	145 – 174
Список публикаций соискателя ученой степени	172 – 174

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД сис - артериальное давление систолическое
- АД диас - артериальное давление диастолическое
- ВНС - вегетативная нервная система
- ВСР - вариабельность сердечного ритма
- ГиперКР/Т- гиперкинетический режим/тип
- ГипоКР/Т - гипокинетический режим/тип
- ЗНЖДВ - здоровые небеременные женщины детородного возраста
- ИВБ - индекс вегетативного баланса
- КДО - конечно-диастолический объем
- КДР - конечно-диастолический размер
- КИТ - комплексная интенсивная терапия
- КСО - конечно-систолический объем
- КСР - конечно-систолический размер
- ЛГ- легочная гипертензия
- ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
- ПЭ - преэклампсия
- СВ – сердечный выброс
- СДД - среднединамическое артериальное давление
- СИ - сердечный индекс
- ТПЭ - тяжелая преэклампсия
- УО - ударный объем
- УПЭ - умеренная преэклампсия
- ФВ - фракции выброса
- ФТБ - физиологическое течение беременности
- ЦГ - центральная гемодинамика
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭК - эклампсия

ЭуКР/Т- эукинетический режим/тип

$\Delta f_{вч}$ – высокие частоты спектра

$\Delta f_{нч}$ - низкие частоты спектра

$\Delta f_{унч}$ - ультранизкие частоты спектра

β - степень интеграции системных связей, формирующих экстракардиальную регуляцию со стороны центральной нервной системы

σ_{RR} - стандартное отклонение вариаций

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Оптимизация оказания медицинской помощи с целью снижения материнской и перинатальной смертности относится к приоритетным направлениям стратегических документов международного, странового, отраслевого уровней [Декларации тысячелетия, ООН: Сексуальное и репродуктивное здоровье, ВОЗ, 2016; Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030; Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010–2020 годы; Poon L.C. et al., 2019].

Наиболее значимой причиной материнской и перинатальной смертности являются гипертензивные расстройства, возникающие во время беременности (гестационная гипертензия) – частота их развития колеблется от 5% до 10% наблюдений, от 20% до 25% этих случаев являются причиной перинатальной смертности. Особенно важной среди гипертензивных расстройств при беременности является преэклампсия (ПЭ), осложняющая 2-8% беременностей, представляя 10-15% в структуре материнской смертности. Как отмечают исследователи, 70 000 смертей в год связаны с ПЭ или эклампсией (ЭК) [Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2021; Чулков В.С. и соавт., 2021; Knight M. et al., 2016; Jim B., Karumanchi S.A., 2017; Erez O. et al., 2022].

По данным ряда авторов, в общем гестационная гипертензия развивается у 11% беременных женщин, из них в 30% гестационный процесс осложняется ПЭ различной степени тяжести, в 25% эта патология протекает в тяжелой форме [Сидорова И.С. и соавт., 2018, 2019; Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.V., 2013; Poon L.C., 2019]. Установлено, что в развитых странах Показатели материнской и перинатальной смертности, зависимой от ПЭ, обратно пропорциональны степени развития здравоохранения той или иной страны, это доказывает, что развитие фатальных осложнений при ПЭ

является управляемым процессом, при системном подходе к данной проблеме возможно эффективно корректировать их исход [ВОЗ, 2016, 2020; Шахбазова Н.А., 2018]. Так, по данным исследователей [Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З., 2017; Амонова Ш.Ш. с соавт. 2018; Голубев Н.А., Тюрина Е.М., 2019; Пылаева Н.Ю. с соавт., 2020; Рахимов с соавт., 2019; Ngwenya S. et al., 2019; Tomimatsu T. et al., 2019], среди беременных женщин частота возникновения ПЭ составляет 5-10%, ее доля в структуре материнской смертности - 12-15%, причем в развивающихся странах - от 29% до 50%.

По данным ВОЗ, в 2020 году гипертензивные нарушения при беременности занимали 2-е место среди всех осложнений этого периода, составив 14%, в среднем разброс колеблется от 10% до 25% [ВОЗ; Петров Ю.А., Купина А.Д., 2020]. 50,1% случаев материнской смертности обусловлены тяжелой ПЭ, из которых в 50% непосредственной причиной летального исхода является мозговая кома, в 22,7% - тяжелая кровопотеря [ВОЗ, 2014; Ержан З.Е. и др., 2013; Сидорова И.С. и др., 2013, 2014, 2019; Давлятова Г.К., Камилова М.Я., Ишан-Хлджаева Ф.Р., 2018; Амонова Ш.А. с соавт., 2019; Say L. et al., 2014]. В целом, спектр жизнеугрожающих осложнений при преэклампсии достаточно широк и представлен возможностью развития отека, кровоизлияний и отслойкой сетчатки, острыми нарушениями церебрального кровообращения, отеками легких и мозга, последний часто сопровождается вклинением продолговатого мозга, преждевременной отслойки плаценты, полиорганной недостаточности, HELLP-синдрома – у 10-20 % беременных с преэклампсией, а также эклампсии, которая представляет собой судорожный приступ (или их серию) у беременной, возникший на фоне преэклампсии, последняя развивается приблизительно в 8% случаев на фоне ПЭ [Петров Ю.А., 2020; Vakhtangadze T. et al., 2019].

В Республике Таджикистан проблема материнской и перинатальной смертности, как и во всем мире, является весьма актуальной и социально значимой. В 2017 и 2018 годах перинатальная смертность составила в общем

4000 и 4274 соответственно, фактически 17,1 и 17,0 на 1000 рожденных, при этом мертворожденные составили 2280 и 2434 – 9,7 и 9,7 на 1000 рожденных [Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ, 2017, 2018]. В 2019 и 2020 годах неонатальная (0 – 6 дней - ранняя) смертность составила в общем 1871 и 1857, соответственно 7,6 и 7,5 на 1000 рожденных, а также 0 – 28-дневная - 2207 и 2148, т.е. – 9,0 и 8,7 на 1000 рожденных [Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ, 2019, 2020].

В структуре материнской смертности в Республике Таджикистан в 2019 и 2020 годах ПЭ составила 27,0% и 26,3%, ЭК - 10,8% и 10,5%, HELP-синдром - 24,4% и 2,6%, акушерские кровотечения - 5,4% и 34,3%, эмболия околоплодными водами - 21,6% и 23,7%, септические осложнения - 10,8% и 2,6% и др. [Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ, 2019, 2020].

В Российской Федерации артериальная гипертония (АГ) среди беременных встречается также достаточно часто, составляя 46,9 на 1000 родов в 2018 году; умеренная ПЭ - 27,4; тяжелая ПЭ - 8,4 и эклампсия - 0,12 соответственно, занимая стабильно 2-е место в структуре материнской летальности, обуславливая от 10% до 20% материнских потерь [Здравоохранение в России: статистический сбоник, 2018; Ших Е.В. с соавт., 2019; Петров Ю.А., 2020].

Вместе с тем, многочисленные исследования и проводимые частные разборы материнской смертности показали, что при соответствующем междисциплинарном менеджменте, раннем прогнозировании и диагностике развития осложнений ПЭ в большинстве случаев фатальные потери предотвратимы [Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З., 2017; Пылаева Н.Ю., 2020; Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2021].

Поэтому материнская и перинатальная смертности остаются актуальной проблемой, несмотря на колоссальные усилия мирового медицинского сообщества, разработанные и принятые международные, регионарные протоколы, рекомендации диагностики и лечения ПЭ и ЭК [Клинические рекомендации по ведению гипертензивных нарушений в акушерстве, 2015; Адамян Л.В. с соавт., 2016; Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации, 2018; Долгушина Н.В, Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., 2020; Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2021].

Гипертензивные осложнения беременности ведут к серьезным заболеваниям, длительной инвалидности и летальному исходу матерей, плодов и младенцев, особенно важное значение среди этой когорты занимает преэклампсия (ПЭ) различной степени тяжести [Амонова Ш.Ш., 2018, Голубев Н.А., Тюрина Е.М., 2019; Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2021].

Проведенный систематический обзор [Berhan Y., Berhan A., 2015], включивший 59 публикаций (21 149 случаев эклампсии), представил данные, что доля предродовой ЭК составляет 59%, родовой - 20%, послеродовой - 21%; при этом также установлено, что 25% случаев являлись нормотензивными, в 20% отмечалась умеренная гипертензия, у 32% выявлялась тяжелая АГ и в 21% случаев - неклассифицированная исходная гипертензия.

У 20-38% пациенток возникновение приступов явилось неожиданностью, при отсутствии предшествующих симптомов гестоза, что является непредсказуемым фактором для исхода беременности [Савельева Г.М., 2010].

Патогенез ПЭ до настоящего времени до конца не изучен. Наиболее распространенная теория предполагает две стадии развития патологического процесса: в 1-й стадии отмечается поверхностная инвазия трофобласта, при этом ремоделирование спиральных артерий происходит неадекватно; первый процесс отвечает за возникновение эндотелиальной дисфункции у матери на фоне дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных систем – 2-я стадия, посредством которых манифестируют клинические признаки заболевания [Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2021; Jim B., Karumanchi S.A., 2017; Thilaganathan V., 2018]. После 34 недель беременности к названным патологическим сдвигам присоединяются нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, а также гемодинамические особенности матери, также воздействующие на функцию плаценты [Агаева К.В., 2018; Амонова Ш.Ш., 2018; Мурадов А.А., 2018; Kirolos S. et al., 2019].

Одной из важных причин в патогенезе возникновения ПЭ является развитие критического круга патологических сдвигов, связанных с эндотелиальной дисфункцией и генерализованным артериолоспазмом, вызванных дисбалансом вегетативной нервной системы (ВНС), который вызывает дисфункцию общего и регионарного кровотока, в том числе маточно-плацентарного, и гомеостаза в целом. Эти сдвиги нарушают ход нормальной физиологической перестройки функционального состояния организма женщины, возникающие во время беременности и отвечающие за адаптацию и системе «мать-плацента-плод» и самого гомеостаза, при нарушении этих процессов нередко развивается ПЭ [Александров Л.С. с соавт., 2013; Панова И.А. с соавт., 2018; Рахимов Н.Г. 2018]. Развитие и прогрессирование ПЭ характеризуются перенапряжением высших вегетативных центров, когда нарушается экстракардиальная регуляция сердечного ритма и сосудистый тонус, возникает доминирование центрального над гуморальным воздействием, симпатического тонуса над

парасимпатическим, это усиливается при прогрессировании основной патологии [Амонова Ш.Ш., 2018; Рахимов Н.Г., 2018, 2019].

Исходя из актуальности проблемы, поиск новых высокочувствительных скрининговых методов, диагностических и прогностических критериев, неинвазивного мониторинга для прогнозирования возможного неблагоприятного течения беременности, а также способов определения степени эндотелиальной дисфункции, типа нарушения кровообращения, вариабельности сердечного ритма (ВСР) и количественной оценки вегетативного статуса могут являться одними из наиболее важных, информативных для определения степени тяжести ПЭ и быть надёжными и независимыми прогностическими критериями при патологии у беременных [Амонова Ш.Ш. с соавт. 2017; Рахимов Н.Г. с соавт. 2018, 2019; Мурадов А.А., 2018].

Несмотря на большой научный интерес к данной проблеме, до сих пор недостаточно изучены особенности ведения беременных женщин с ПЭ в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сердца, возникшего во время беременности, и от типа кровообращения [Амонова Ш.Ш., 2017; Мурадов А.А., 2018]. К сожалению, в стандартах по диагностике и лечению гипертензивных состояний не учитываются именно эти обстоятельства, от которых зависит состояние женщины, эффективность терапии и перинатальные исходы.

Степень исследования научной темы. В основу исследования легли работы, проведенные отечественными и зарубежными учеными по изучению частоты и структуры гипертензивных нарушений во время беременности [Абдурасулов К.Д., 2016; Ших Е.В. с соавт., 2019; Чулков В.С. с соавт., 2021; Boeldt D.S., Bird I.M., 2017; Honigberg M.C. et al., 2019; Scheres L.J.J. et al., 2020], их осложнений [Додхоева М.Ф., Одимова Ф.З., 2017; Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитана Н.А., 2017; Давлатова Г.К., Камилова М.Я., Ишан-Хлджаева Ф.Р., 2018; Олимова Ф.З. с соавт., 2018; Сюдюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г., 2021; Lopez-Jaramillo P. et al., 2018], место в структуре

материнской и перинатальной смертности. Определены некоторые этиологические причины их возникновения. Авторами изучено и выявлено, что у 3,8% беременных в третьем триместре определяются ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка сердца, у 5,4% - правого [Амонова Ш.Ш., 2017]. Нарушения ритма сердца и изменения параметров гемодинамики у этой категории женщин значительно возрастают по мере увеличения сроков беременности и появления патологии. При ЭхоКГ-исследовании визуализируется увеличение полости левого предсердия, систолического и диастолического размеров левого желудочка, а также увеличение массы миокарда, до 40 мм рт. ст. систолического давления в лёгочной артерии, на 2 - 3 мм диаметра корня аорты, а также другие структурные морфофункциональные изменения фактически всех отделов сердца [Абдурасулов К.Д., Ушаков В.Ф., 2016], которые наиболее выражены в третьем триместре беременности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) возрастает на 25 - 30% уже в первом триместре беременности, также прогрессирующе увеличиваются минутный объем кровотока (МОК) и ударный объем (УО), что отражается на параметрах кровообращения матери и плода [Амонова Ш.Ш. с соавт, 2017; Мурадов А.А., 2018; Рахимов Н.Г., 2018]. По данным ряда авторов, при физиологически протекающей беременности (ФТБ) происходит нарастание симпатической регуляции сердечного ритма и уменьшение парасимпатического влияния [Mesens T. et al., 2015; Kalafat E. et al., 2018]. Физиологический аспект гиперсимпатикотонии обусловлен увеличением концентрации катехоламинов в плазме крови и повышением чувствительности к ним адренергических рецепторов вследствие повышения тонуса блуждающего нерва (гиперваготонией). Доказано, что при преэклампсии отмечается изменение тонуса сосудов и, соответственно, кровообращения матери и плода вследствие дисбаланса вегетативной нервной системы (ВНС) [Мурадов А.А., 2018; Панова И.А. с соавт., 2018]. Однако до сих пор в клинической практике анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии нет

отработанной методики количественного определения сдвигов ВНС, ее экстра- и интракардиальной регуляции, степени эндотелиальной дисфункции и режимов кровообращения, что значительно влияет на качество диагностики, тактику лечения и исходы у этой категории пациенток. Все это требует разработки и применения дополнительных методов инновационных технологий с включением в программу ЭКГ-мониторирования со спектральной и фрактальной оценкой кардиоинтервала, также ЭхоКГ для выявления режима кровообращения при преэклампсии беременности, особенно в третьем триместре.

Эти обстоятельства, особенно на фоне высокой материнской и перинатальной смертности при преэклампсии беременности и после родов, являются актуальной проблемой, требующей своего скорейшего изучения и решения.

Связь темы с научными программами. Диссертационная работа является разделом НИР ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний», рег. номер №0116ТJ00528. Выполнялась для реализации приоритетных направлений и стратегий: «Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2020», «Декларации тысячелетия» ООН», «Сексуальное и репродуктивное здоровье ВОЗ», «Стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030».

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Оптимизация диагностики вегетативного баланса, функционального состояния кровообращения и лечения беременных женщин с преэклампсией.

Задачи исследования

1. Изучить возрастные аспекты, социальный статус, паритет родов, наличие экстра- и интрагенитальной патологии, клинические, лабораторные и инструментальные критерии у здоровых нерожавших женщин детородного возраста (ЗНЖДВ), при физиологическом течении беременности (ФТБ) и при преэклампсии (умеренной УПЭ и тяжелой ТПЭ)

2. Изучить структурно-функциональное состояние левого желудочка сердца, типы кровообращения и вегетативный статус у здоровых небеременных женщин детородного возраста и беременных с физиологическим течением беременности в третьем триместре.

3. Выявить особенности и взаимосвязи нарушений вегетативного статуса, структурно-функционального состояния сердца и типов кровообращения у беременных женщин с умеренной, тяжелой преэклампсией в третьем триместре.

4. Оптимизировать алгоритм диагностики и лечения преэклампсии, а также провести сравнительную оценку интенсивной терапии в зависимости от типа нарушения кровообращения и вегетативного баланса.

5. Изучить ближайшие результаты лечения, а также возможности использования спектрального и фрактального анализа ВСР, как неинвазивного метода прогнозирования, мониторинга при преэклампсии у беременных в третьем триместре.

Объект исследования. Проведено исследование в общем 200 женщин детородного возраста, которые были условно разделены на 4 группы: 1 группа - 50 (25,0%) женщин с физиологическим течением беременности; 2 группа - 50 (25,0%) беременных с умеренной преэклампсией; 3 группа – 50

(25,0%) беременных с тяжелой преэклампсией; 4 группа контрольная - 50 (25,0%) здоровых небеременных женщин детородного возраста.

Предмет исследования. У всех обследованных групп ЗНЖДВ, ФТБ и при патологии анализированы возрастные аспекты, социальный статус, паритет родов, наличие экстра- и интрагенитальной патологии, клинические, лабораторные и инструментальные критерии преэклампсии.

Проведена сравнительная оценка клинических признаков и функционального состояния ВНС, выявление взаимосвязи нарушений гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, степени нарушения экстра-интракардиальной регуляции сердечного ритма со стороны ЦНС и др. посредством спектрального и фрактального анализа и оценки состояния вегетативного баланса, режима кровообращения и структурно-функционального состояния сердца в зависимости от тяжести течения преэклампсии. Предметом исследования и сравнения также явились методики лечения стандартной протокольной и оптимизированной стандартной + патогенетической терапии на основе внедрения современных инновационных технологий (спектральная и фрактальная оценка кардиоинтервала и ЭхоКГ сердца, тип и режим кровообращения матери).

Научная новизна исследования

- Изучены и определены нормативные значения у ЗНЖДВ и при ФТБ в 3 триместре показатели ВНС - спектральные ($\Delta f_{нч}$ ультранизкие, $\Delta f_{нч}$ низкие, $\Delta f_{вч}$ высокие, индекс вегетативного баланса) и фрактальные (σ_{RR} стандартное отклонение вариаций, β степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС); структурно-функционального состояния левого желудочка сердца, его ремоделирование, типы и режимы кровообращения.

- У беременных с УПЭ и ТПЭ в 3 триместре проведен неинвазивный мониторинг ЭКГ (R-R-интервалов), изучены и сравнены параметры variability сердечного ритма (VCP), спектрального и фрактального анализов, на основании их оценки определено функциональное

состояние ВНС и степень нарушения интеграции системных связей, формирующих экстра- и интракардиальную регуляцию со стороны ЦНС.

- Выявлено, что у беременных с УПЭ и ТПЭ в 3 триместре на фоне выраженного дисбаланса ВНС (симпатического и парасимпатического тонуса), эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции имеются неоднородные адаптационно-защитные реакции кровообращения протекающие в виде гипер-, гипо- или эукинетического режимов, имеющие многофакторность в патогенезе и требующие персонализированной коррекции.

- Выявлено, что у беременных с УПЭ и ТПЭ в 3 триместре развиваются взаимозависимые и взаимоотягощающие изменения в структурно-функциональном состоянии сердца (ремоделирование левого желудочка и предсердия, систолическая и диастолическая дисфункции) негативно прогрессирующие по мере нарастания тяжести преэклампсии и отрицательно влияющие на параметры общего кровообращения матери и плода.

- Доказано, что у ЗНЖДВ, при ФТБ, УПЭ и ТПЭ в 3 триместре функциональное состояние ВНС приходится соответственно на зоны стабильного вегетативного баланса, адаптации, субкритические, критические/суперкритические, применение градации по зонам вегетативного баланса позволяет объективизировать тяжесть состояния, прогнозировать вероятность приступа эклампсии, а также целенаправленно осуществлять лечебную тактику и мониторинг патологического процесса.

- Разработан алгоритм диагностики функционального состояния вегетативного баланса (качественный и количественный), а также режима кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический) у беременных с преэклампсией в 3 триместре.

- Оптимизирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий беременным женщинам с преэклампсией в 3 триместре с

учетом степени нарушений ВНС, структурно-функционального состояния сердца и режима кровообращения.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

- Методологические аспекты, научная новизна, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, используются в учебных, лечебных и научных программах подготовки курсантов, врачей - ординаторов, интернов и аспирантов на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии, кардиологии в ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД.

- Для практического звена здравоохранения (отделения интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, патологии беременных родильных домов) установлены нормативные количественные значения показателей структурно-функционального состояния сердца, физиологических адаптационных типов его ремоделирования и режимы кровообращения, а также значения спектральных мощностей ($\Delta f_{\text{нч}}$ ультранизкие, $\Delta f_{\text{нч}}$ низкие, $\Delta f_{\text{вч}}$ высокие, ИВБ) и фрактальной оценки (σ_{RR} , β), отражающие степень интеграции системных связей со стороны ЦНС, формирующих экстра- и интракардиальную регуляцию сердечного ритма и тип кровообращения у ЗНЖДВ и при ФТБ в 3 триместре.

- Разработан и внедрен в клиническую практику работы анестезиологов и реаниматологов, акушеров и гинекологов способ количественной оценки функционального состояния ВНС у беременных с преэклампсией в 3 триместре (5 зон вегетативного баланса), на основании которого рекомендуется оценивать функциональное состояние ВНС, объективизировать тяжесть течения преэклампсии, прогнозировать приступы эклампсии, мониторировать качество лечения и исходы заболевания.

- Оптимизирован и внедрен расчетный метод оценки режима и типа кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический) у беременных с преэклампсией в 3 триместре для персонализированной коррекции

протокольной терапии артериальной гипертензии и профилактики приступов эклампсии.

- Предложен инновационный неинвазивный метод определения уровня эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции у беременных с преэклампсией на основе мониторинга ЭКГ (R-R–интервалов), вариабельности сердечного ритма (BCP) и их спектрального и фрактального анализа.

- Разработанные и оптимизированные алгоритмы диагностики и лечения беременных с преэклампсией позволили снизить частоту осложнений до, во время и после родов на 8%, повысить качество лечения, уменьшить срок пребывания в реанимационном стационаре на 3-4 дня.

Получено два рационализаторских предложения:

1. Исмоилова, М. Ш. Способ расчета типа кровообращения и персонализированной коррекции артериальной гипертензии при преэклампсии во время беременности и в послеродовом периоде. Рационализаторское удостоверение № 000416. Выдано ИПОвСЗ РТ от 14.02.2022 г. (соавт. А.М. Мурадов, М.С. Рустамова, А.А. Мурадов)

2. Исмоилова, М. Ш. Способ определения эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции при преэклампсии у беременных и родильниц на основе мониторинга ЭКГ (R-R–интервалов), вариабельности сердечного ритма (BCP) и их спектрального анализа. Рационализаторское удостоверение № 000420. Выдано ИПОвСЗ РТ от 14.02.2022 г. (соавт. А.М. Мурадов, М.С. Рустамова, А.А. Мурадов)

Личный вклад соискателя ученой степени. Автором лично проведен обзор и анализ научной литературы по проблемам преэклампсии беременных женщин; поставлены цели и задачи исследования, которые самостоятельно реализованы в 3 этапа; внедрена компьютерная программа неинвазивного мониторинга спектрального и фрактального анализа R-R кардиоинтервала и расчетные методы определения типа кровообращения; осуществлен сбор и анализ необходимых критериев согласно общепринятым рекомендациям,

которые подвергнуты современной высокоинформативной статистической обработке, и анализированы рандомизированные группы по однородным критериям; обобщены и интерпретированы полученные результаты, на основании которых разработаны инновационные алгоритмы в диагностике, профилактике и лечении беременных с преэклампсией в 3 триместре. Соискателем лично подготовлены и опубликованы статьи, выступления с докладами на научной конференции и профессиональном сообществе анестезиологов и реаниматологов, результаты НИР реализованы посредством 2 рационализаторских предложений, которые апробированы и внедрены в профильных отделениях. Вклад автора является определяющим в данном диссертационном исследовании.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология. Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведённой НИР и отражают поставленные цели и задачи.

Положения, выносимые на защиту

1. При физиологическом течении беременности, преимущественно в третьем триместре, возникает умеренная симпатикотония вследствие включения компенсаторных и адаптивных механизмов, регулируемых вегетативной нервной системой (зона адаптации ВНС) для обеспечения процессов адекватного кровообращения (эукинетический или умеренный гиперкинетический режимы) в системе «мать-плод» и поддержания внутреннего гомеостаза, которые необходимо регулярно мониторировать для ранней диагностики преэклампсии беременных.

2. Комплексная оценка протокольных критериев тяжести преэклампсии беременных и включение в программу неинвазивного динамического контроля ВСР спектральным и фрактальным исследованием

позволяют выявить не только качественные, но количественные сдвиги эндотелиальных и барорегуляторных нарушений, степень дисбаланса системных взаимосвязей, участвующих в экстра- и интракардиальной регуляции со стороны ЦНС, развитие патологических режимов кровообращения, способствует значительному улучшению качества диагностики, объективизации тяжести течения патологического процесса, а также предоставляют возможность прогнозирования развития эклампсии.

3. Проведение количественной оценки функционального состояния ВНС у беременных с преэклампсией в 3 триместре по спектральному и фрактальному анализу ВСР с определением границ колебания вегетативного состояния (зоны адаптации, субкритическая, критическая и суперкритическая), а также расчетного метода оценки режима и типа кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический) являются базой для проведения персонализированной коррекции протокольной терапии артериальной гипертензии и профилактики приступа эклампсии, мониторинга качества лечения и прогнозирования исходов заболевания.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных данных диссертационного исследования обеспечена: проведенным обзором современной научной литературы (основных электронных баз и ресурсов: E-library, Dissercat, Cochrein, PubMed и др.) с обозначением круга нерешенных проблем (обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья); корректной рандомизацией и сравнительной оценкой групп ЗНЖДВ, ФТБ, УПЭ и ТПЭ, сформированных по однородным критериям; достаточным количеством обследованных - 200 женщин детородного возраста (50 (25,0%) женщин с ФТБ, 50 (25,0%) беременных с УПЭ 50 (25,0%) с ТПЭ; 50 (25,0%) ЗНЖДВ); поставленными задачами для достижения цели исследования; логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных, инструментальных

методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом; сравнением собственных полученных данных с аналогично проведенными исследованиями других авторов; опубликованными статьями в профильных рецензируемых журналах ВАК.

Последовательностью исследования:

1 этап – изучение, обзор и систематизация современных литературных источников по проблемам диагностики, лечения преэклампсии беременных женщин; разработка дизайна диссертационного исследования;

2 этап - обследование и определение физиологических норм ВНС и уровня её баланса в контрольных группах сравнения у ЗНЖДВ, а также структурно-функционального состояния сердца, параметров общего кровообращения и вегетативного статуса у беременных с ФТБ в третьем триместре в условиях Республики Таджикистан; статистический анализ полученных данных и их интерпретация (1 и 2 задачи);

3 этап – изучение в проспективной группе беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией возрастных аспектов, социального статуса, паритета родов, наличия экстра- и интрагенитальной патологии, клинических, лабораторных и инструментальных критериев, согласно 1, 3, 4 и 5 задачам исследования, а также проведение сравнительной оценки протокольной и оптимизированной терапии; дополнительная статистическая обработка полученных данных и изучение ближайших результатов диагностики, лечения; написание диссертации и опубликование ее разделов.

Достоверность первичного материала подтверждена актами комиссионной проверки Протокол №23 от 10 июня 2022 года, выданными ГУ ГНЦРиД.

Апробация и реализация результатов диссертации Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2020, 2021), учёном совете ГУ ГНЦРиД (2021) и межкафедральном экспертном совете по хирургическим дисциплинам ГОУ ИПОвСЗ РТ (2022), Республиканской ассоциации анестезиологов и

реаниматологов им. М.К. Мурадова (2022).

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, родильных домов, а также используются в учебном, научном и лечебном процессах на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Минобрнауки РФ, также 2 тезиса в материалах научно-практической конференции, 2 рационализаторских предложения.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5) включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждение результатов (заключения), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов), списка литературы (список использованных источников и список публикаций соискателя ученой степени).

Список литературы состоит из 243 источника, из них 119 на русском языке. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЦА И ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Преэклампсия беременности (классификация, этиология, диагностика)

Преэклампсия (ПЭ) с отсутствием тенденции к снижению возникновения на протяжении столетий остается одним из ведущих осложнений беременности.

Впервые патологическое состояние беременности, сходное с эпилепсией, описал Гиппократ в IV веке до н.э. R. Bright, обратив внимание на присутствие белка в моче, сделал заключение, что эклампсия – это почечное заболевание, затем J. Lever дополнил предыдущий вывод описанием наличия пигментных пятен и головной боли у беременных. В 1884 году A. Delore выделил *Bacillus eclampsiae* и выдвинул инфекционную теорию заболевания. Затем E. Leyden ввел термин «нефропатия», Михнов С.Д. - «преэклампсия», а W. Freund - «токсикоз беременных». Позже в 1913 г. W. Zangemeister описал характерную триаду признаков, куда входили наличие артериальной гипертензии, отеков и протеинурии. В настоящее время диагноз «Преэклампсия» ставится на основании возникновения, как правило, после 20 нед. беременности артериальной гипертензии, протеинурии и генерализованных отеков либо у пациенток с хронической артериальной гипертензией при появлении или обострении протеинурии или хотя бы одного параметра, подтверждающего присоединение полиорганной недостаточности [72].

По данным иностранных авторов, гипертензивные состояния во время беременности встречаются в 5,2–8,2% случаев, со значительной частотой

преэклампсии, которая ежегодно является причиной более 70 000 материнских и 500 000 внутриутробных/неонатальных смертей [156, 158, 159, 229]. Согласно официальной статистике ВОЗ, гипертензивные расстройства во время беременности в 2014 г. занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, составив 14% [45, 156, 220]. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения стабильно занимают 4-е место в списке причин материнской смертности [31-34, 71]. В России АГ наблюдается у 10% – 30% беременных женщин, приводя к летальному исходу 10-25% родильниц [13, 61, 67, 71]. В 2016–2018 гг. это патологическое состояние вместе с акушерскими кровотечениями и сепсисом составили тройку предотвратимых причин 40,3% материнской смертности в России [71]. Значимость проблемы подкреплена еще тем, что гипертензивные состояния и их осложнения являются причинами тяжелой заболеваемости и инвалидизации как матерей, так и их новорожденных [71, 212]. По данным Тупеневой Д.С. с соавт., ежегодно 16% мертворождений приходится на беременности, осложненные гестационной гипертензией [10]. Из них только 11% являются осложнениями хронической гипертензии, еще 5% обусловлены пре- и эклампсией [10]. При этом неблагоприятный клинический фон их новорожденных ассоциирован с наличием пре- и эклампсии у матери. Это, прежде всего, обусловлено ишемически перфузионными нарушениями в системе «мать-плацента-плод», гипоксией плодов, их рождению в состоянии асфиксии, с более низким баллом оценки по шкале Апгар. Как следствие, появление респираторной, сердечно-сосудистой, мозговой патологии [10, 186].

Особое место среди гипертензивных нарушений при беременности занимает преэклампсия (ПЭ), частота развития которой составляет около 8% [71]. Еще в 8% случаев ПЭ переходит в эклампсию [71]. По данным исследователей, в Нидерландах частота встречаемости эклампсии составляет 1 случай на 1600 родов, в Ирландии 1:2500 [209], в России - умеренная ПЭ - 27,4; тяжелая ПЭ - 8,4 на 1000 родов [72]. Страновая статистика

свидетельствует о том, что в развивающихся странах смертность от осложнений гипертензии беременных выше, чем в экономически развитых, что доказывает факт того, что часть из них при высоком уровне развития медицины и своевременной диагностике и лечении предотвратимы.

В Республике Таджикистан проблема материнской и перинатальной смертности, как и во всем мире, является весьма актуальной и социально значимой [21, 30, 36, 56, 74, 76, 79]. В 2017 и 2018 годах перинатальная смертность составила в общем 4000 и 4274 соответственно, фактически 17,1 и 17,0 на 1000 рожденных, при этом мертворожденные составили 2280 и 2434 – 9,7 и 9,7 на 1000 рожденных [25, 26, 30, 89]. В 2019 и 2020 годах неонатальная (0 – 6 дней - ранняя) смертность составила в общем 1871 и 1857, соответственно 7,6 и 7,5 на 1000 рожденных, а также 0 – 28-дневная - 2207 и 2148, т.е. – 9,0 и 8,7 на 1000 рожденных [26, 27].

В структуре материнской смертности в Республике Таджикистан в 2019 и 2020 годах ПЭ составила 27,0% и 26,3%, ЭК - 10,8% и 10,5%, HELP-синдром - 24,4% и 2,6%, акушерские кровотечения - 5,4% и 34,3%, эмболия околоплодными водами - 21,6% и 23,7%, септические осложнения - 10,8% и 2,6% и др. [26, 27].

Таким образом, преэклампсия является одной из наиболее сложных и важных проблем научного и практического акушерства. Наряду с этим ухудшение качества жизни у пациенток репродуктивного возраста, перенесших эту патологию, задержка физического и психического развития недоношенных новорожденных возводят эту проблему в ранг социально значимых [6, 10, 11, 16, 68, 97, 149, 184, 224].

При планировании и в течение беременности всем женщинам рекомендуется оценка факторов риска ввиду отсутствия до настоящего времени высоко специфического и чувствительно теста для ранней диагностики и выявления риска развития ПЭ [108, 167]. Среди наиболее значимых факторов риска можно перечислить: преэклампсию в анамнезе, преждевременные роды в анамнезе (в сроке до 34 недель), хроническую

болезнь почек (ХБП), аутоиммунные заболевания, эндокринная патология, в том числе сахарный диабет (СД) и метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), первую/многократные беременности, многоплодная беременность, возраст старше 35-40 лет и моложе 20 лет, индекс массы тела (ИМТ) при первом посещении ≥ 35 кг/м², заболевания желудочно-кишечного тракта, повышение уровня триглицеридов перед беременностью, вспомогательные репродуктивные технологии, низкий социально-экономический статус и др. [21, 29, 39, 61, 67, 80, 90, 93, 122, 154, 243].

В последние годы в этиологическом аспекте также стали рассматриваться особенности климато-географического влияния на развитие ПЭ, особенно в развивающихся странах – Африка, юг Сахары, Центральная и Южная Азия [80, 216]. Исследованиями установлена также ритмическая сезонность закономерность возникновения гипертензивных расстройств. Однако, полученные данные отличаются противоречивостью. Была установлена несомненная зависимость развития ПЭ в течение сезонного периода дождей – увеличение до 13% против 6% в сухой сезон в Киншасе и Конго, в Мумбаи - 4,3% в муссонный период против 4,15% в сухое время года, $P = 0,5$ [80, 162], более высокий риск возникновения в зимний период, по сравнению с летним: Южная Африка: ОШ = 1,69, 95%; ДИ=1,071,53), Европейский Север России с пиком на холодное время года (ноябрь, январь, апрель), особенно в пик магнитных атмосферных возмущений [1, 44, 80, 215]. Таким образом, было высказано предположение, что в условиях холодного климата, пониженного атмосферного давления, резкие колебания температуры и магнитные возмущения увеличивает риск возникновения преэклампсии при беременности [44, 80].

Исследования, проведенные в Техасе, Китае, Судане, Японии свидетельствуют о том, что наиболее низкий риск возникновения преэклампсии на фоне гестационной гипертензии отмечается осенью (Техас – в среднем, 4,1% зимой против 3,89% осенью, пик приходится на январь месяц – 4,4%; Китай – 1,6% в зимний период; Судан – 1,1% против 0,2%

соответственно, этим доказано сезонное преобладание гестационной гипертензии в зимний период - 103 (67,3%) против 80 (52,3%), $P = 0,001$; Япония – пик возникновения зима – начало весны (4,7-4,9%) и самый низкий – летом (4,1%) [80, 125, 217, 221, 242]. Исследователи заключают, что влажность воздуха и низкая температура способствуют возникновению преэклампсии. В Иране же, напротив, самая высокая частота распространенности ПЭ отмечалась осенью (11,06875%) и летом (10,353%) против 5 7552% зимой и 5,7252% в апреле, как и в Бразилии – февраль - 9,95%, август –21,54% [80, 133, 158,].

Таджикскими учеными также проводились исследования по изучению влияния климатических условий на развитие гипертензионных нарушений и их осложнений при беременности. Здесь также была доказана более высокая частота развития ПЭ в жаркое время года, что авторы связывают со стрессовым воздействием экстремально высоких температур на организм беременной женщины [56, 58, 60]. Особенно часто отмечается преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, по сравнению с зимним периодом ($p < 0,01$). Авторами доказано, что в наиболее жаркие (лето) периоды года ухудшались параметры течения беременности, родов и перинатальных исходов [58, 60].

Как видно, спектр факторов риска, обуславливающих развитие гипертензивных расстройств и их осложнений при беременности достаточно широк, что свидетельствует о том, что этиология этих состояний до конца не определена.

Следует отметить, что предоставляемые статистическим отчетами страновые параметры распространенности ПЭ и ЭК зачастую необъективны, что можно объяснить большим разнообразием классификаций этого состояния.

Чаще они учитывают степень систолического и диастолического давления, уровень белка в моче и проявления отечного синдрома (классификации Слепых А.С. и Репиной М.А., Виттлингера Г., Гоеске С. И

др.) [78, 115], не принимают во внимание присущие коморбидные состояния и вызванные ими сдвиги гомеостаза. Согласно Клиническим рекомендациям (2021), в 2018 году уровень УПЭ равнялся 27,4, ТПЭ - 8,4 и эклампсии - 0,12 на 1000 родов [72].

Длительно в Российской Федерации использовали классификацию Гоеске С. (в модификации Савельевой Г.М.), включающей клинические формы патологии по МКБ-10 и термины российских акушеров-гинекологов: гестоз легкой, средней, тяжелой степеней, преэклампсию и эклампсию [115]. Необъективность данной классификации заключалась в том, что зачастую было затруднительно оценить тяжесть преэклампсии, т.к. не принимался в расчет предшествующий уровень гипертензии, данные функционального состояния органов и систем организма, включая мочеполовую, церебральную системы, печени и др., искажающих показатели лабораторно-инструментальных параметров сопоставительно с клиническими проявлениями тяжести родильницы и, как следствие, приводя к запоздалым диагностике и лечению.

Согласно Клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», ПЭ является одним из элементов понятия «артериальная гипертензия в период беременности». Современная классификация является видоизмененной, предложенной в 2000 году Рабочей группой по изучению высокого артериального давления у беременных [72].

Артериальная гипертензия - состояние, при котором отмечается повышение систолического артериального давления >140 мм рт.ст., диастолического артериального давления >90 мм рт.ст. При этом необходимо зафиксировать повышение АД, как минимум, двукратным измерением на одной руке с интервалом не менее 15 минут [41, 72].

Как указано выше, гестационная гипертензия осложняет 5-10% случаев беременности, в 20-25% случаев являются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности. На долю ПЭ при этом приходится

70%, хронической артериальной гипертензии (ХАГ) - 30%: первичной (гипертоническая болезнь, эссенциальная АГ) – 15-20%, вторичной (симптоматическая) – 10-15% всех диагностируемых случаев [119, 228].

Гестационная АГ (ГАГ) - повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности, без значимой протеинурии ($<0,3$ г/л). В 25% ГАГ, возникающая до 34 недель беременности, сопровождается преэклампсией (ПЭ).

При эклампсии преобладает поражение головного мозга, проявляющееся судорожным синдромом, чаще возникающим на фоне тяжелой преэклампсии при отсутствии других причин. Судороги вначале тонические, а затем клонические. Предшествующее эклампсии состояние, по мнению многих авторов, можно называть «преэклампсией» без учета степени тяжести, т.к. судорожный синдром может развиваться внезапно при легких и средних степенях тяжести гестоза (по старой классификации) [65, 126].

Таким образом, в классификацию гипертензивных расстройств во время беременности включены: 1. гипертоническая болезнь; 2. хроническая артериальная гипертензия; 3. гестационная (индуцированная беременностью) АГ; 4. преэклампсия и эклампсия; 5. преэклампсия и эклампсия на фоне ХАГ.

Диагностическими критериями преэклампсии являются САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст. при двукратном измерении. Прежде показателем преэклампсии также считались повышение, по сравнению с исходным, на 30 мм рт.ст. САД и на 15 мм рт.ст. ДАД. И хотя в настоящее время доказано, такое состояние возможно и при физиологической беременности, тем не менее, при наличии повышенного АД рекомендуется более тщательное обследование, поскольку в литературе представлены варианты эклампсии на фоне АД ниже 140/90 мм рт.ст. [137, 151]. Если развилась «дельта-гипертензия» (резкое и внезапное повышение АД), она является критерием риска даже при нормальных параметрах АД.

Патогномоничным для ПЭ служит уровень 300 мг белка в суточной моче. Его присутствие в 24-часовой порции мочи является «золотым

стандартом» протеинурии, показатели наличия белка в однократной порции могут быть ложноинформативными, т.к. это возможно при погрешностях забора мочи, попаданием влагалищного отделяемого и др.

Отеки не являются точным диагностическим критерием гестоза, т.к. их развитие возможно и при физиологической беременности, их выраженность следует учитывать при оценке тяжести ПЭ [41, 72].

По степени тяжести преэклампсия классифицируется на умеренную и тяжелую формы. Критерии разделения - тяжесть проявлений АГ и протеинурии, нарушения функционирования ЦНС, печеночная и почечная дисфункции, плацентарные расстройства. Они имеют решающее значение для оценки прогноза, выбора тактики лечения и родовспоможения [19, 141].

Критерии умеренной ПЭ - повышение после 20-й недели беременности САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. в сочетании с протеинурией ($>0,3$ г в сутки или $> 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, полученных с интервалом в 6 часов). При тяжелой ПЭ - САД >160 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст. в сочетании с протеинурией (>5 г в сутки или > 3 г/л в 2-х порциях мочи, полученных с интервалом в 6 часов) либо один другой параметр, свидетельствующий о присоединении полиорганной недостаточности [72, 74, 91, 157].

Базируясь на времени манифестации и разных патогенетических предпосылках патологии, выделяют раннюю и позднюю преэклампсию [201]. Ранняя (до 34 недель) сопряжена с аномальной плацентацией, дисбалансом про- и антиангиогенных маркеров, недостаточной перфузией плаценты [160, 170, 232, 233]. Имеет более тяжелое течение с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Поздняя преэклампсия, чаще умеренного течения, ассоциирована с метаболическим синдромом и не сопровождается плацентарными нарушениями [170, 232, 233].

Этиология и патогенез развития преэклампсии являются предметом специального изучения многие годы, однако до сих пор остаются загадкой. На современном этапе развития медицины большинство ученых в этой

области придерживаются мнения, что основой данного заболевания является системная дисфункция сосудов эндотелия [37, 47, 118, 140, 166]. Прерывание беременности с извлечением плаценты, необходимые для старта регресса симптомов, являются подтверждением того, что ключевым звеном в патогенезе ПЭ служат изменения в плаценте [5, 14, 42, 53, 67, 213].

Установлено, что нормальное развитие плаценты включает ряд морфологических и функциональных преобразований, происходящих в системе «мать-плацента-плод». Процесс начинается в конце I триместра в мелких спиральных артериях матки в виде их ремоделирования с перемещения большого количества клеток трофобласта против течения крови [94]. Эти клетки стимулируют выработку цитокинов, факторов роста и молекул адгезии, что приводит к трансформации мышечного слоя артерий в виде утраты гладкомышечных клеток, расширению их просвета и пролиферации эндотелия [235]. Трансформация включает замещение фибриноидом мышечно-эластических волокон стенки. Завершается процесс к 18-20 неделям [22, 67, 73, 139, 150, 161, 235]. В результате нарушения нормального ремоделирования сосудов плаценты происходит ишемия с гипоксией плацентарной ткани, с развитием множественных инфарктов, гематом на границе матки и плаценты, острый атероз и тромбоз фетоплацентарных сосудов [67, 179, 196, 197, 198, 214]. Ответом на снижение перфузии является синтез и выделение плацентой в общий кровоток вазопрессорных веществ (растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и эндоглина) [20, 67, 149, 163, 183, 219, 237]. В процессах дисвакуляризации важную роль играет антиангиогенный медиатор sFlt-1, который является эндотелиальным фактором роста (VEGF), он блокирует проангиогенный субстрат VEGF и плацентарный фактор роста (PlGF), обеспечивающий кровоснабжение плаценты и трофобласта [67, 73, 119, 116, 123, 144, 146, 218, 219, 237]. С учетом того, что плацентарный фактор роста начинает нарастать с 12-й

недели беременности, его можно использовать как лабораторный фактор скрининга возможности развития ПЭ [238].

При развитии ПЭ начальный поток клеток трофобласта мал, в результате чего наблюдается незавершенная перестройка спиральных артерий матки, а это в свою очередь приводит к неудовлетворительному кровоснабжению развивающего плода [67, 132, 239, 240, 241]. При патоморфологическом исследовании плацент пациенток с ПЭ выявляют сохранение мышечной и эластической оболочек в миометральных сегментах спиральных артерий, что свидетельствует о нарушении второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта. Это приводит к запуску каскада последовательных реакций в организме матери, который приводит к развитию ПЭ [67, 136, 165, 172, 225].

Согласно «плацентарной» теории, имеется 2 стадии развития ПЭ [136, 139, 227]. Во время первой, доклинической, стадии происходит неполноценная инвазия цитотрофобласта и неполная перестройка стенки спиральных артерий. Итогом является ограниченное кровообращение в плаценте, её гипоксия и оксидативный стресс [176, 190, 191]. В плаценте запускается синтез провоспалительных цитокинов и ангиогенных факторов, инициирующих каскад реакций, приводящих к местной и системной эндотелиальной дисфункции. Вторая, или стадия клинических проявлений, базируется на системной дисфункции эндотелия [117, 222]. Значительное внимание уделяется росту оксидативного стресса, возникающему из-за повышенной активности свободных радикалов, разрушающих полиненасыщенные жирные кислоты клеточной мембраны. Нарушение регуляции тонуса сосудов приводит к гипертензии [234], нарушение проницаемости сосудов клубочков - к протеинурии, а гиперпродукция эндотелием свертывающих факторов - к нарушениям свертывающей системы крови [75, 110, 181, 193].

Нормальное развитие сосудистой сети плаценты достигается адекватным васкулогенезом, ангиогенезом и артериальным

ремоделированием. Под васкулогенезом понимается образование кровеносных сосудов *de novo*. Ангиогенез осуществляется ветвлением и удлинением ранее существовавших сосудов [240].

Роль окислительного стресса в патогенезе ПЭ освещается многими авторами [59, 191]. Авторы приводят различные доказательства участия окислительного стресса в физиологической беременности [191, 192].

Например, формирование плодных оболочек происходит вследствие окислительного повреждения трофобласта и прогрессирующей дегенерации ворсинок. Выработка хорионического гонадотропина и эстрогенов также может стимулироваться окислительным стрессом. Подчеркивается, что в течение беременности изменяется выработка активных форм кислорода (АФК). При установлении плацентарного кровообращения увеличивается уровень кислорода в плаценте и, соответственно, содержание АФК и окислительного стресса. Тенденция сохраняется при прогрессировании беременности и росте метаболических потребностей плода [138, 236].

При ПЭ отмечается чрезмерная продукция АФК и повышение уровня окислительного стресса как локально в плаценте, так и в целом в организме. При невозможности регулирования антиоксидантной системой количества свободных радикалов отмечается резко повышенный уровень маркеров окислительного стресса. Следует учитывать, что активность АОС прямо коррелирует с поддержанием гомеостаза в организме [192].

Свободные радикалы оказывают токсическое действие непосредственно на эндотелиальные клетки, в результате распада последних происходит повышение присутствия высокотоксичных (для клеточных мембран) опосредованных маркеров перекисного окисления липидов. Изменяются их физические и биологические свойства, что способствует развитию эндогенной интоксикации и торможению процессов регенерации. Процесс в дальнейшем распространяется и на здоровые ткани [67, 194].

Всё больше работ свидетельствуют о вовлечении в патогенез врожденных и адаптивных иммунных процессов. Изучается влияние уровней

TNF- α , IL- 1, 10 и 17, INF- γ , Th17, работа системы комплемента [67, 87, 155, 173, 226]. В исследованиях Herraiz I. et al. и Jeon H.R. et al. отмечается, что плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) могут рассматриваться, как чувствительные и специфичные маркеры ангиогенеза [20, 67, 185, 238]. В целом, в организме беременной происходит иммуносупрессорная перестройка с активизацией IL-1, уровень которых коррелирует с тяжестью состояния беременной [67, 73, 128, 130].

Щербаковым В.И и соавт. (2021) проведены исследования патогенетической роли молекулярных паттернов - аларминов, связанных с повреждением [114]. Ими доказан факт существования связующего звена молекул toll-подобных рецепторов с адапторами, в результате которого возникает продукция про- и противовоспалительных цитокинов, обуславливая повреждение почек, индукцию подоцитурии и развитие сосудистого воспаления. Конечным этапом этого повреждающего механизма является эндотелиальная дисфункция и возникновение гестационной гипертензии [114].

Выявлено, что на ранних этапах патологической по артериальному давлению беременности происходит также снижение белка RAPP-A, который в норме регулирует ауто- и паракринный эффекты, участвуя в имплантации трофобласта. Это ассоциировано как с возможностью развития эклампсии, так и внутриутробной патологии плода – гипотрофии, преждевременные роды, мертворождение [67, 142, 144].

В литературе встречаются исследования, предполагающие другой механизм развития ПЭ, основываясь на утверждении, что нарушение функции эндотелия у женщины до беременности не всегда приводит к нарушению плацентации [85].

Так, в 2019 году Сидорова И.С. предложила новую концепцию патогенеза, которая заключается в том, что преэклампсия – специфический гестационный эндотелиоз, который развивается как общепатологический

стереохимический процесс, триггером которого предлагаются аллогенные нейроспецифические белки неокортекса плода [87].

Таким образом, несмотря на многолетние исследования и интерес, до сих пор не существует единого мнения об этиологии и патогенезе ПЭ. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса с целью разработки алгоритма для максимально ранней диагностики и возможной патогенетической терапии патологии.

1.2. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе развития преэклампсии беременных. Спектральная и фрактальная оценка в диагностике устойчивости вегетативного баланса.

Артериальное давление определяется взаимодействием нейрогуморальных и гемодинамических (ОЦК, ОПСС, МОК, реологические свойства крови, коагуляционный потенциал) факторов. Нейрогуморальные факторы, в свою очередь, классифицируют как кратко- (сек. и мин.), средне- (мин. и часы) и долговременные (сутки и месяцы). Вегетативная нервная система регулирует работу первых. Ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) система и антидиуретический гормон обеспечивают деятельность среднесрочных механизмов. РААС, вазопрессин, эндотелиальные вазопрессоры отвечают за длительную регуляцию уровня артериального давления, в механизме последних также участвуют натрийуретический пептид, эндотелиальные вазодилататоры, простагландины, калликреинкинины [195, 199, 203].

При преэклампсии отмечается выраженная активация симпатoadреналовой системы, влияющей на регуляцию нейрогенного сосудистого тонуса. Вазопрессорным эффектом обладают минералокортикоиды, глюкокортикоиды, антидиуретический гормон и адреналин. Важная роль принадлежит тромбоксану, оксиду азота, простациклину, эндотелинам, простагландинам групп А, Е, F.

Почки принимают участие в регуляции АД за счет синтеза ренина и последующего образования ангиотензина II. Ренин, выделяемый юкстагломерулярными клетками, воздействует на ангиотензиноген и приводит к его превращению в ангиотензин-I. Экспрессированный эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами ангиотензинпревращающий фермент обеспечивает образование из ангиотензина-I ангиотензина-II [8].

В работах Глуховой Т.Н. и др. изучались механизмы участия ренин-ангиотензиновой системы в развитии преэклампсии [14, 15]. Автор по мере прогрессирования тяжести ПЭ и гестационной гипертензии отметила возрастающую активность ренина в сыворотке крови, а также прямую корреляцию между степенью его активности и параметрами систоло-диастолического отношения микроциркуляторного русла паренхимы почек [14, 15, 62, 182].

Вазопрессин способствует усилению обратного всасывания водного компонента плазмы на дистальном уровне канальцев нефрона и собирательных трубочках. У беременных с преэклампсией определяется повышение уровня вазопрессина и, следовательно, реализация его гипертензивного действия [182, 207].

Глухова Т.Н. и соавт. отмечают снижение содержания кортизола в крови при преэклампсии, что наиболее выражено при тяжелом течении патологии [15].

Ангиотензин II воздействует как на мозговой слой надпочечников, провоцируя синтез катехоламинов, так и на корковый вызывая выброс альдостерона в кровяное русло, тем самым способствуя задержке натрия и формированию отечного синдрома.

Ишемия почек и истощение депрессорных субстанций почек и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются факторами формирования гестационной гипертензии. В дальнейшем к почечному органному нарушению кровотока присоединяются

дисциркуляторные нарушения в других органах и системах, в частности церебрального кровообращения, формируя клинические проявления ПЭ и ее тяжесть [62, 180].

В последнее время в среди исследователей возник интерес к изучению и определению роли центральных факторов регуляции в возникновении пре- и эклампсии. Так, отмечено некоторое увеличение частоты ее возникновения на фоне нервного стресса, переутомления и психогенных воздействий, в том числе и на фоне беременности, с дальнейшей манифестацией патологии [175].

Клинические проявления невротических сбоев в организме исследователи связывают с несостоятельностью регуляторной функции ЦНС [175]. В этом процессе не последняя роль принадлежит нарушениям вегетативной регуляции гомеостатических процессов с развитием их дисбаланса в сторону преобладания парасимпатического воздействия.

При этом возникает функциональная несостоятельность центральных регуляторных механизмов регуляции вегетативного баланса, на фоне восходящей мозговой активации и высокого уровня тревожности, определяемых различными функциональными и лабораторными тестами [9, 48, 113].

Возникновению неврологической симптоматики, наряду с нарушением мозгового кровообращения, способствуют процессы эндотоксемии. Это особенно выражено при ПЭ, когда происходит повышение уровня молекул средних масс, активизирующих глутаматные рецепторы на фоне угнетения функциональной способности Ca^{2+} -переносящих систем, при этом внутриклеточное содержание этого элемента значительно повышается [206].

Стволовые и мозжечковые структуры головного мозга являются наиболее чувствительными к гипоксии, ишемии и токсическому воздействию, что также приводит к манифестации энцефалопатии во время ПЭ [223]. Данных о структурных нарушениях головного мозга при гестозах мало, в основном, они базируются на посмертном изучении. К ним

относятся: тотальный отек головного мозга, мелкоточечные кровоизлияния в кору и подкорковые структуры и очаги ишемической маляции.

Относительно многочисленных данных о состоянии плодово-плацентарного, сердечного и почечного кровообращения нарушения мозговой гемодинамики при преэклампсии изучены мало. Транскраниальная доплерография и транскраниальное дуплексное сканирование, являясь современными безопасными и информативными ультразвуковыми методами исследования, могут позволить получить данные о состоянии церебральной гемодинамики [189, 202].

Доказана критическая роль эндотелиальной дисфункции, которая приводит к срыву ауторегуляции в комбинации с гиперперфузией и ангиогенным отеком [166].

Артериальная гипертензия является значимым патогенетическим звеном, приводящим к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера. В литературе есть указания на то, что высокие показатели АД и/или внезапное повышение АД даже на короткий промежуток времени может способствовать нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, в последующем сопровождаясь неврологическими симптомами преэклампсии [200].

Согласно кортико-висцеральной теории, при гестозах нарушается соподчинение между корой и подкорковыми структурами, что появляется дисрефлекторным тонусом как в отдельных сосудах, так и в общей системной кровотоке [204]. А нарушения церебрального кровотока пропорциональны степени тяжести этой патологии. Таким образом, артериальная вазоконстрикция обуславливает венозное полнокровие и застой, вследствие которых развивается внутриорганный ишемия и гипоксия.

Участие центральной нервной системы в формировании всего симптомокомплекса преэклампсии в настоящее время признано бесспорным. Однако механизмы, а также вопросы о сроках вовлечения центральной нервной системы в формирование патологического процесса, проявление

действия и отражение данного патологического процесса на её функциональном состоянии изучены недостаточно.

Синусовый и АВ узлы находятся в большей степени под контролем п. *vagus*, а желудочки - симпатических ветвей нерва.

По мнению авторов, парасимпатическая иннервация тормозит возбуждение от симпатических отделов при параллельном участии ацетилхолина и норадреналина [8, 9].

Кроме гуморального и хеморецепторного воздействия, на ритм сердца также оказывают совокупное воздействие синокаротидное и сердечно-аортальное сплетения. Как известно, гипоксия с сопровождающим ее повышением парциального напряжения CO_2 , снижение уровня кислорода воздействуют на хеморецепцию дуги аорты, сино-каротидный синус, стимулируя сердечно-сосудистый узел и тахикардию. При противоположном процессе замедляется сердечная деятельность, возникает брадикардия.

На фоне гипертензии активизируется центр вагуса, снижается сердечная работа (ритм уменьшается, происходит вазодилатация), угнетаются симпатический и сосудосуживающий центры. Обратные проявления развиваются на фоне гипотензии [8, 9].

Как известно, изменения ритма сердца находятся в зависимости от формальной субординации, которая включает следующие уровни соподчинения: нервные ганглии сердца, спинного мозга, ствола мозга, гипоталамуса и коры головного мозга. Это формирует уникальную целостную реакцию всего организма в ответ на воздействие внешних и внутренних факторов среды [49].

Внутрисердечное регулирование является начальным уровнем всей системы. Именно поэтому ритмокардиография, т.е. переменность сердечного ритма (ВСР) отражает преобладание либо тонуса автономной нервной системы, либо состояние сердечной мышцы и её проводящей системы. ВНС реализуется динамикой случайной деполяризации пейсмекеров СА узла. Существуют два уровня регуляции - сегментарный

(периферический) и надсегментарный (центральный), первый представляет вегетативную производную ВНС [49, 82, 103].

Спинальная составляющая регуляции сердечного ритма обусловлена симпатической нервами, а низкие частоты ритмокардиографии зависят от барорефлексии, без симпатических нейронов спинного мозга [82, 103].

Большинство кардиорефлекторных дуг замыкаются на уровне сосудодвигательного центра (СДЦ), но в ряде работ приводятся сведения о замыкании афферентных воздействий в гипоталамусе, лимбической системе и полушарной коре головного мозга [103].

В обеспечении координаторной вегетативных, социально-адаптивных и эмоциональных проявлений главенствующая роль отводится гипоталамусу, хотя морфофункциональных отличий центров ВНС нет. Передняя группа ядер этого высшего нервного органа головного мозга при участии некоторых биологически активных веществ – серотонина, гистамина, ацетилхолина отвечает за парасимпатическую нервную систему, обеспечивая целостному организму функции сохранения и восстановления, задняя группа ядер способствует эрготропизму, зависящему от катехоламинов, иннервируется симпатическими ветвями ЦНС [103, 105, 111, 112].

Высшим регуляторным органом является кора головного мозга, которая отвечает за двигательные и вегетативные центры. Регуляция ВНС при этом обеспечивается наличием «межполушарной асимметрии». То, что доминирующим воздействием обладает именно правое полушарие головного мозга не нашло до конца своего подтверждения [49].

Таким образом, можно заключить, что обеспечение нормального сердечного ритма зависит от строгого иерархического субординационного соподчинения множества различных структур центральной и периферической нервной системы, дисфункциональные изменения любой из них обуславливают тяжелые последствия, в том числе и при ПЭ.

В клинической практике для прогноза развития различных осложнений было предложено исследование преобладания того или иного звена нервной

системы с помощью исследования колебания кардиоинтервалов. Спектральный анализ включает построение ритмограммы, на основе которой производится так называемый анализ Фурье, цель которого структуризация мощности частей ритмограммы, соответствующих различным частотным диапазонам. Наиболее часто в клинике используются быстрое преобразование Фурье [48, 49, 82, 83, 103].

Впервые количественную оценку симпатических и парасимпатических влияний при применении спектрального метода предложили в 1981г. S. Akselrod et al. В 1996 г. были опубликованы рекомендации, стандартизирующие границы диапазона спектров различных частотных компонентов ВСР, варианты спектральной мощности и их физиологические детерминанты [83].

Высокочастотная область спектра формируется преимущественно за счет эфферентной вагусной активности. LF-диапазон одними авторами рассматривается как результат симпатической активности [83], другие исследователи считают его результирующей симпатических и вагусных влияний [103].

Спектральный анализ ВСР, отражая функциональное состояние сердца и вегетативную регуляцию его деятельности, является наиболее информативным количественным методом. Особую долгосрочную прогностическую значимость имеют сверхнизкочастотные колебания длительности RR-интервала (частоты ниже 0,04 Гц), образующиеся под воздействием ряда функциональных звеньев. Для интерпретации данного вида колебаний применяются абстрактные упрощенные модели, которые отражают целостную функцию сердечно-сосудистой системы (в норме и при патологии) [48, 49].

Функция $1/f^b$ отражает зависимость спектральной плотности сверхнизкочастотных колебаний кардиоинтервала от частоты f . Значение b в норме приближено к единице. $1/f^b$ -процессы - унифицированный феномен, отражающий согласованную динамику компонентов не только сердечной

деятельности, но и ряда природных неравновесных систем, находящихся в особом стационарном балансе - «самоорганизованной критичности» (СОК). В случае анализа сердечного ритма СОК представляет собой максимальную стабильность субординации между ЦНС и периферическими отделами, ответственными за иннервацию сердечного ритма [48, 49, 82, 83, 103].

Анализ $1/f_b$ -процессов производится с учетом спектрального индекса (b) и стандартного отклонения (s). Спектральный индекс отражает уровень подчинения ритма сердца влиянию со стороны ЦНС, s - представляет собой степень проявления аритмии, или по факту вариабельность сердечного ритма [48, 49, 82, 83, 103].

Таким образом, кардиоинтервалография с определением вышеназванных индексов предоставляет необходимые данные о состоянии динамического равновесия сердечно-сосудистой системы и позволяет на раннем этапе прогнозировать опасные состояния, сопровождающиеся утратой этой стабильности [57].

В многочисленных исследованиях фрактальные показатели рассматриваются как предиктор на уровне возникновения различных осложнений, грозящих не только фатальной утратой функции сердца, но и других тяжелых дисфункций [11, 15, 35, 55, 64, 76, 77, 95, 104, 105, 111 - 113].

При проведении фрактального анализа у здоровых беременных авторами было обнаружено возрастание симпатической активности на фоне уменьшения парасимпатического воздействия, по сравнению со здоровыми небеременными, что является фактором риска развития гестационных гипертензий [35, 76, 106, 107].

Применение фрактальных методов при исследовании динамики нарушенных составляющих цикла сердечных сокращений фундаментально описано в работах В. Урицкого, Музалевской и др. [48, 49, 57, 82, 83, 103], которые на сегодняшний день являются практическими руководствами для

анализа состояния вегетативного баланса в медицине и широко используются как отечественными, так и зарубежными учеными.

1.3. Особенности кровообращения у беременных с преэклампсией

Как известно, одним из патогенетических факторов при развитии гипертензивного синдрома у беременных является тотальный артериальный и венозный спазм, с последующим развитием нарушений центральной и периферической гемодинамики, а также микроциркуляции, критическое уменьшение перфузии в плаценте, как следствие - ухудшение реологических и коагуляционных свойств крови.

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется изучению регионарного кровотока и микроциркуляции у беременных с преэклампсией [52, 62, 63 129, 145, 158, 167, 177]. Корреляцию между гемодинамическими сдвигами (системной и внутрисердечной гемодинамики) и тяжестью клинических проявлений преэклампсии позволяет выявить доплерэхокардиография, а установить закономерности регионального кровотока - метод доплерометрии. Установлено, что при нарастании тяжести преэклампсии примерно у 70% беременных с тяжелой преэклампсией прогностически более благоприятные варианты кровообращения - гиперкинетический и эукинетический меняются на гипокинетический [50, 51]. Сергеевой ОН. установлено, отсутствие значимых сдвигов параметров кровообращения – ЧСС, УО, МОК, ФВЛЖ, СИ при преэклампсии средней тяжести, на фоне более значимых нарушений центральной и внутрисердечной гемодинамики, которые проявлялись увеличением КДО ЛЖ, КСО ЛП левого предсердия на фоне выраженного снижения сердечного индекса и повышения общего периферического сопротивления сосудов [85]. Автор также предполагает, что провоцирующим компонентом в развитии гестационной гипертензии с возникновением приступов преэклампсии являются выраженные нарушения регуляции

базального эндотелиального сосудистого тонуса сосудов на фоне иммунокомплексного поражения сосудистой стенки и гормонального дисбаланса [85].

Глухова Т.Н. и соавт. при доплерометрическом исследовании почечного, маточно-плацентарного, плодового и мозгового кровотока установили, что увеличение систоло-диастолического отношения только на уровне паренхимы почек имеется при начальных проявлениях преэклампсии. По мере прогрессирования тяжести состояния в патологический процесс вовлекаются почечная артерия и сосуды центральной зоны почек. В почечной вене возникает венозный рефлюкс, который, по мнению авторов, свидетельствует о возрастании периферического сопротивления сосудов [15].

На фоне увеличенного общего периферического сопротивления сосудов, естественно, страдает церебральная гемодинамика [200, 210], особенно при тяжелой преэклампсии на фоне других нарушений органного, в том числе почечного, кровотока. Диастолическое же кровенаполнение маточных артерий и артерий пуповины страдает пропорционально тяжести течения ПЭ, что показано в ряде исследований [127, 131].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ишемия почек при истощении депрессорных субстанций и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важнейшим иницирующим фактором развития гипертензии при преэклампсии.

Состояние коагуляционного потенциала крови также является гемодинамическим фактором, определяющим величину АД.

Как известно, эндотелий - слой уплощенных клеток, расположенный в различных органах и тканях, главным образом он выстилает внутреннюю поверхность сосудов. Функцию и структуру эндотелия регулируют в основном биологически активные вещества, синтезируемые тромбоцитами и тучными клетками. Однако клетки эндотелия сами способны синтезировать множество веществ, действующих на сосудистый тонус, гемостаз, процессы фибринолиза, ангиогенеза и пр. Биологически активные вещества, оседая на

конкретных эндотелиальных рецепторах, запускают синтез каскада соединений, вызывающих спазм либо дилатацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [135, 140].

Эндотелий сосудов – биологически активная мощная субстанция, принимающая участие в процессах свертывания и антисвертывания, синтезе вазоконстрикторных и вазодилиатирующих соединений. Дилатацию главным образом обеспечивают оксида азота, эндотелиальный релаксирующий фактор, простаглицлин и эндотелиальный гиперполяризующий фактор. NO способствует адекватной тканевой перфузии, недостаток эндотелиального релаксирующего фактора обуславливает ишемию и гипоксию тканей [117, 118].

Оксид азота (NO) образуется при участии NO-синтазы из L-аргинина. Кроме участия в формировании сосудистого тонуса, он регулирует сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза, препятствуя агрегации тромбоцитов и их адгезии, как и лейкоцитов, к стенке сосуда.

Киселевой Н.И. и соавт. при проведении исследования обнаружено резкое снижение активности фермента, стимулирующего синтез NO, и эндотелиального релаксирующего фактора в крови беременных с преэклампсией [37], что является патогенетическим фактором развития вазоконстрикции, ишемии и гипоперфузии. Аналогичные данные были получены рядом отечественных и зарубежных авторов [166].

Эндотелиальный релаксирующий фактор реализует свой вазодилиатирующий эффект посредством синтеза простаглицлина, метаболита арахидоновой кислоты. У беременных с преэклампсией количество этого соединения в крови также снижено [154].

Утрата в значительной степени способности эндотелия синтезировать простаглицлин сопровождается такие соматические заболевания, как гломерулонефрит, артериальную гипертензию и сахарный диабет. Наличие у беременной данных патологий в значительной степени провоцирует развитие у нее преэклампсии.

Пуриновые нуклеотиды, стимулируя образование оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицлина, играют важную роль в регуляции микроциркуляции и базального сосудистого тонуса. Однако, данные о роли нарушений обмена пуриновых нуклеотидов у беременных с преэклампсией в литературе отсутствуют.

Синтез ряда биологически активных веществ резко увеличивается при повреждении эндотелия. К таким веществам относится эндотелин-1, E-селектин и молекулы межклеточной адгезии [153].

Эндотелины выделяются эндотелием сосудов, эпителием нефронов, клетками легких и сердца, хорионом и плацентой. К основным биологическим эффектам относится стойкая вазоконстрикция, активация РААС, повышение выброса вазопрессина. Из других эффектов следует отметить способность вызывать экспрессию молекул адгезии и развитие гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза. По некоторым данным, у беременных с преэклампсией в крови нарастает содержание эндотелина-1, что также способствует спазму сосудов, гипоксии и эндотелиальной дисфункции [153].

Следующим регулятором тонуса сосудов и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является тромбоксан A_2 , основным источником которого служат тромбоциты. Согласно результатам исследований, при преэклампсии имеется повышенное образование тромбоксана A_2 , что способствует гиперкоагуляционным сдвигам у беременных [148].

Таким образом, большинство авторов связывают развитие преэклампсии с генерализованной эндотелиальной альтерацией, которая является причиной сосудистого спазма, повышения проницаемости сосудов и повышением коагуляционного потенциала крови. В то же время остаются не до конца изученными состояние системы гемостаза при преэклампсии, взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции с особенностями гемодинамики в системе «мать-плацента-плод»; препараты со свойствами

эндотелиопротекторов не нашли широкого применения в лечении рассматриваемой патологии.

При тяжелой преэклампсии нарушения общего и органного кровотока пропорциональны характеру и тяжести экстрагенитальной патологии. Особенно опасные состояния возникают при наличии гипертензии на фоне исходной патологии почек. Поэтому определение режима кровообращения служит дополнительной объективной информацией о динамике лечения, может помочь обосновать выбор срока и метода родоразрешения [3, 51, 52].

В работе Туксановой Д.И. с соавт. рассмотрены особенности почечного и печеночного кровотока у беременных с ПЭ с целью прогнозирования системных нарушений гемодинамики и исхода беременности [62]. В исследовании приняли участие 30 беременных с легкой формой течения ПЭ, 30 беременных с тяжелой формой течения ПЭ, контрольную группу составили 30 женщин с ФТБ. Анализировался доплерометрический показатель - индекс резистентности (RI), характеризующий резистентность сосудистой системы почек. По результатам исследования у пациенток с ФТБ резистентность внутрипочечных артерий относительно низкая и не препятствует внутрипочечному кровотоку. При ПЭ легкой степени повышался RI междолевых - на 8,9%, сегментарных - на 9,8% сосудов, в то время как аналогичный показатель дистальных отделов почечной артерии не изменялся [62]. Степень тяжести ПЭ прямо коррелировала с нарастанием резистентности внутрипочечных сегментарных и междолевых артерий, в то время как RI дистальных отделов почечной артерии не изменялся, составляя на 10,7% и 1,5% меньше этого же показателя внутрипочечных сегментарных и междолевых артерий соответственно [62]. При исследовании печеночного кровотока авторами выявлена аналогичная ситуация. В печеночной артерии RI возрастал пропорционально прогрессированию ПЭ, в венах печени при ПЭ тяжелой степени его значения были ниже. Также выявлено, что систолодиастолическое отношение подвергалось аналогичным сдвигам в зависимости от степени тяжести ПЭ [62, 50, 51].

Таким образом, как свидетельствуют литературные источники, тяжесть нарушения центральной и органной гемодинамики прямо пропорциональна тяжести состояния беременных с ПЭ, что является фактором патогенеза этого тяжелого состояния.

1.4. Основные принципы консервативной терапии преэклампсии у беременных

К сожалению, единственно эффективным способом устранения преэклампсии беременных является родоразрешение [5, 13, 67, 72, 74, 78, 91, 92]. При готовности родовых путей и умеренной преэклампсии роды можно проводить через естественные родовые пути. Показания к использованию хирургического лечения зависят от состояния матери и плода, степени его зрелости, тяжести и выраженности преэклампсии, срока гестации. По возможности, последний следует продлить до 37 недель беременности, когда срок родоразрешения является оптимальным для плода. Лишь при легкой степени эклампсии допустима выжидательная тактика, которая проводится с целью повышения зрелости плода [10]. При нарастании симптомов преэклампсии, появлении угрозы для жизни роженицы показано экстренное кесарево сечение. Однако всегда следует иметь в виду двойственность клинической ситуации: пролонгирование беременности при гипертензионных осложнениях несет риск для матери, а преждевременные роды чреваты возникновением серьезных осложнений со стороны плода [10].

Консервативная лечебная тактика при преэклампсии носит симптоматический характер, направленный, прежде всего, на предотвращение судорожного синдрома и стабилизацию состояния больной, состоит из общих принципов и базовой терапии ПТС. Общие принципы включают следующие направления: уровень организации здравоохранения, стабилизацию состояния беременной, непрерывный мониторинг, оценку состояния и диагноз. Базовая терапия ПТС включает: профилактику судорог

и лечение (противосудорожная терапия), контроль АД, антигипертензивную терапию, родоразрешение в оптимальное для матери и ее ребенка время [5, 13, 71, 72, 92, 174].

Под уровнем организации здравоохранения понимают госпитализацию/перевод в ОЗ Вторичного и Третичного уровней. Вопрос о возможности транспортировки пациентки в стационар более высокого уровня решается индивидуально, с учетом «риск-польза» и противопоказаний. Абсолютным противопоказанием для перевозки больной является кровотечение любой интенсивности. Кроме того, нестабильное состояние пациентки (при отсутствии проведения профилактики судорог и коррекции артериального давления).

Целью стабилизации состояния женщины является предупреждение судорог, инсульта и других необратимых повреждений органов, определение сроков родоразрешения в оптимальное для матери и плода время, обеспечение безопасного родоразрешения. Она включает введение нагрузочной и начало введения поддерживающей дозы сульфата магния (терапевтическая концентрация магния в крови 2,0–4,0 ммоль/л), снижение АД до безопасных цифр и коррекцию гипоксии [101, 121, 134].

Непрерывный мониторинг также включает несколько аспектов. Первый – контроль АД. До достижения безопасного уровня (менее 150/100 мм рт.ст.) рекомендуется измерять его каждые 15 минут, далее каждые 30 минут. После стабилизации состояния – каждые 4 часа. Второй - контроль жидкостного баланса. Необходимо проведение катетеризации мочевого пузыря и почасовой контроль диуреза. Ввиду высокого риска развития отека легких и риска передозировки сернокислой магнезией, при снижении диуреза, мониторинг жидкостного баланса (количество вводимой и выводимой жидкости) очень важен. Инфузионная терапия, не являясь базовой в терапии ПЭ и эклампсии, имеет ряд особенностей. Отмечается, что катетеризация магистральных вен, в частности подключичной, у пациенток с ПТС крайне опасна, и рекомендуется лишь в случае невозможности

получения периферического доступа и/или при необходимости определения ЦВД для лечения олигурии и отека легких [72].

Третий - контроль за состоянием плода. Первичная оценка состояния плода производится при поступлении женщин с ПТС, в экстренном случае рекомендуется посредством проведения кардиотокографии. Важно отметить, что метод имеет ограниченную прогностическую значимость и не отражает риска отслойки плаценты. В родах рекомендуется проведение постоянной кардиотокографии или выслушивание каждые 15 минут [72, 92].

При запланированном консервативном лечении обследование необходимо дополнить ультразвуковым исследованием роста плода и обследованием объема околоплодных вод, доплерометрией маточно-плацентарного и пупочного кровотоков.

Применение магния сульфата в качестве плановой терапии не рекомендуется при умеренной ПЭ ввиду того, что препарат не предотвращает прогрессирования ПЭ [72].

При тяжелой ПЭ и эклампсии внутривенное введение магния сульфата является 1-й линией для профилактики и лечения судорог. Он не влияет на частоту проведения кесаревых сечений, развития инфекции, кровотечений, не вызывает угнетение состояния новорожденных.

Наряду с этим магния сульфат превосходит по эффективности профилактики эклампсии производные бензодиазепина, фенитоин и нимодипин [231].

У пациенток с предшествующей АГ или ГАГ, если роды предстоят в течение ближайших 24 часов, допустимо введение его в сроки >33 недель беременности с целью нейропротекции плода. Однако откладывать родоразрешение в связи с этой целью не рекомендовано.

Начальная дозировка сульфата магния 4 г в пересчете на сухое вещество, время инфузии - 10-15 минут, затем по 1 г/час [42].

Подчеркивается, что отмена препарата по приличию снижения АД нерациональна, так как он оказывает противосудорожный, а не

гипотензивный эффект. Не рекомендована терапия >5-7 дней вследствие риска развития остеопатии у плода/новорожденного. Критериями отмены магниальной терапии могут служить отсутствие судорог в течение 24 часов, отсутствие гиперрефлексии и гипертонуса, нормализация АД (ДАД <90 мм рт. ст.) и диуреза (> 50 мл/час) [42, 72].

Безопасным для матери и плода считается уровень САД 130-150 мм рт. ст., ДАД - 80-95 мм рт.ст. Не рекомендуется использовать иАПФ, спиронолактон, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТл-подтип) и БМКК (дилтиазем и фелодипин). В качестве препарата выбора для длительного применения рекомендован метилдопа. При тяжелой гипертензии (САД >160 и/или ДАД >110 мм рт. ст.) – метилдопа или нифедипин. При ХАГ и показателях САД >160 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст. эффективна двух-трехкомпонентная антигипертензивная терапия. Резистентную АГ рекомендовано лечить альфа-адреноблокатором урапидилом. Препарат разрешен с осторожностью при беременности, запрещен в послеродовом периоде на фоне грудного вскармливания [42, 53].

Повышенное АД необходимо снижать со скоростью 10-20 мм рт.ст. каждые 10-20 мин, избегая резкого падения АД, которое может привести к возникновению осложнений у матери или плода в результате значительного падения перфузии.

Согласно клиническим рекомендациям «Преждевременные роды» и клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», у пациенток с тяжелой ПЭ с 24 до 33 недель беременности рекомендована профилактика РДС плода. За исключением особых ситуаций, профилактика РДС плода при родоразрешении в сроке меньше 24 недель и больше 34 недель беременности не рекомендована [7, 72].

При кровотечении из родовых путей, подозрении на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, острой гипоксии плода при

ПЭ производится экстренное родоразрешение. Наряду с этим на основании срока беременности, состояния плода, сопутствующих заболеваний и тяжести состояния беременной в рекомендациях прописаны критерии для досрочного родоразрешения или пролонгирования беременности [72, 147].

Из немедикаментозных методов для группы высокого риска ПЭ рекомендуется соблюдение режима труда и отдыха, диета с ограничением острой и соленой пищи (до 4 г в сутки), при потреблении кальция менее 600 мг/день рекомендован пероральный прием препаратов кальция в дозе 1 г/день на протяжении всей беременности [41, 120].

Таким образом, подводя итог проведенному обзору литературы, можно утверждать, что проблемы лечения и профилактики гипертензионных расстройств во время беременности, развития их осложнений, в частности преэклампсии и эклампсии, далеки от своего окончательного решения.

Исходя из того, что в экономически развитых странах уровень смертности от названных состояний ниже, чем в развивающихся, значительной части репродуктивных потерь возможно избежать. Здесь на первый план выдвигается необходимость разработки высокоинформативных неинвазивных доступных и экономически незатратных скрининговых методов диагностики с целью дальнейшей профилактики развития возможных осложнений гестационной гипертензии. Проанализировав литературные научные данные, мы предлагаем обоснованный способ ранней диагностики возникновения преэклампсии с помощью изучения нарушений фрактальной и спектральной оценки вариабельности сердечного ритма у беременных, вариантов их кровообращения для целенаправленной медикаментозной коррекции развивающихся возможных осложнений.

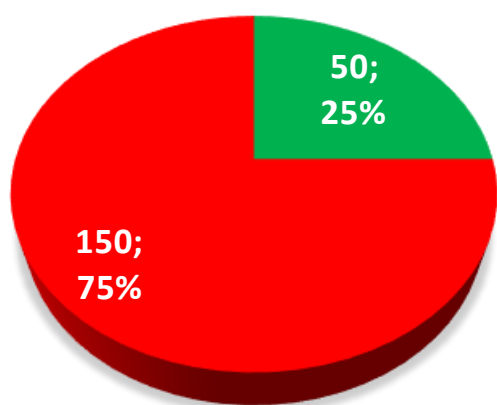
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

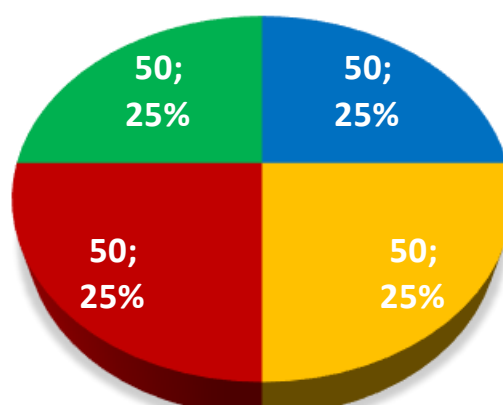
В диссертационной работе изучены результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования 200 женщин детородного возраста, которые были условно разделены на 4 группы: 1 группа - 50 (25,0%) женщин с физиологическим течением беременности; 2 группа - 50 (25,0%) беременных с умеренной преэклампсией; 3 группа – 50 (25,0%) беременных с тяжелой преэклампсией; 4 группа контрольная - 50 (25,0%) здоровых небеременных женщин детородного возраста (рисунки 2.1, 2.2).

Все исследования проводились в третьем триместре беременности в

родильных домах и ГЦРЗ № 1, 3 г. Душанбе, ООО «Медицинский центр “Насл”». Показатели здоровых небеременных женщин детородного возраста изучали в Городском научном центре реанимации и детоксикации.



■ ЗНЖДВ ■ 3 триместр



■ ФТБ ■ УПЭ ■ ТПЭ ■ ЗНЖДВ

Рисунок 2.1. - Общее количество обследованных небеременных и беременных женщин

Рисунок 2.2. - Распределение женщин по группам

Преэклампсия диагностировалась и лечилась при поступлении беременных в ГЦРЗ и родильные дома на основании критериев и рекомендаций ВОЗ по классификации МКБ 10-го пересмотра (1998), рекомендациям МЗиСЗН РТ, принятой Ассоциацией акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, а также клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», разработанными ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов» (ААР), ООО «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов» (АААР) Российской Федерации (2018, 2021 гг.)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: 010 (010.0,010.1,010.2,010.3,010.4,010.9), ОН, 012 (012.0,012.1,012.2), 013,014 (014.0,014.1,014.9),015 (015.0,0.15.1,015.2,015.9),016 [72].

Критерии преэклампсии (УПЭ и ТПЭ) по степени тяжести определялись согласно Клиническим рекомендациям [72] и включали умеренную преэклампсию (УПЭ), тяжелую преэклампсию (ТПЭ), в основе градации которых лежит повышение уровней артериального давления и содержания белка в моче после 20 недель беременности.

Подбор и рандомизация по группам проводились по возрасту, паритету родов и другим требованиям исследования, которые не могли бы исказить результаты исследования.

Статистически однородными были фоновые и сопутствующие заболевания, но при декомпенсированных стадиях они исключались из выборки. Также в группы исследования не включались больные с неврологической и психической патологией, при наличии эпилепсии и других заболеваний ЦНС, с пороками сердца, ХБП 2-5 стадий, выраженной легочной патологией и др.

Перед проведением исследования и лечения получали письменное информированное согласие пациента, а также разрешение этического комитета.

Анализ возрастного аспекта всех обследованных 4 групп представлен в таблице 2.1. Выявлено, что УПЭ и ТПЭ развиваются в любом репродуктивном периоде, наиболее часто, по данным нашего исследования, в 19-29 лет - 87 (58,0%) от общего количества беременных женщин.

В возрастных когортах 30-40 лет и старше УПЭ и ТПЭ встречаются в 10,0%, а до 19 лет - в 10,6% случаях беременности (таблица 2.1). ТПЭ у беременных чаще встречается до 19 лет и в возрастной категории 25-29 лет. Частота УПЭ беременных возрастает по возрасту до 25-29 лет.

Таблица 2.1. - Возрастные когорты в исследованных группах

Группы	Возраст и количество женщин по группам, лет					
	до 19	20-24	25-29	30-34	35-39	старше 40

1 группа ФТБ n=(50)	10 (20,0%)	16 (32,0%)	12 (24,0%)	8 (16,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)
2 группа УЭП n=(50)	12 (24,0%)	14 (28,0%)	16 (32,0%)	6 (12,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
3 группа ТПЭ n=(50)	14 (28,0%)	11 (22,0%)	18 (36,0%)	5 (10,0%)	2 (4,0%)	- (0%)
4 группа ЗНЖДВ n=(50)	10 (20,0%)	10 (20,0%)	10 (20,0%)	10 (20,0%)	5 (10,0%)	5 (10,0%)
Всего n=(200)	46 (23,0%)	51 (25,5%)	56 (28,0%)	29 (14,5%)	10 (5,0%)	8 (4,0%)

Примечание: % - к общему количеству по группам, **жирный шифр** - % к общему количеству исследованных

При анализе паритета родов у беременных с УПЭ и ТПЭ выявлено, что 1 роды были у 35,0% и 33,0%, 2-3 родов – у 45,0% и 47,5%, 4 родов и более - у 20,0% и 23,0% соответственно (рисунок 2.3).

В то же время отмечено, что количество перенесенных беременностей было значительно выше, чем родов, и в их анамнезе жизни присутствует большее число коморбидных состояний, короткие межродовые периоды, низкий индекс здоровья и другие факторы риска развития ПЭ.

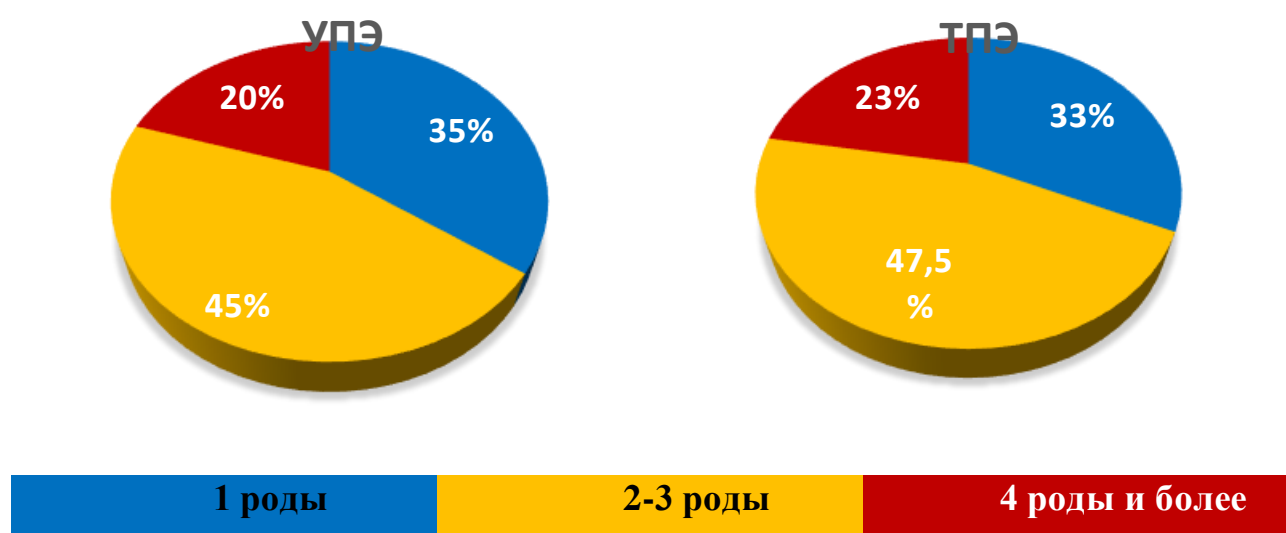


Рисунок 2.3. - Количество родов у беременных с УПЭ и ТПЭ

Выявленный низкий индекс здоровья у обследованных беременных УПЭ и ТПЭ обусловлены, как экстра-, так и интрагенитальной патологией, что является отягчающими факторами в клиническом течении преэклампсии (рисунки 2.4 и 2.5).

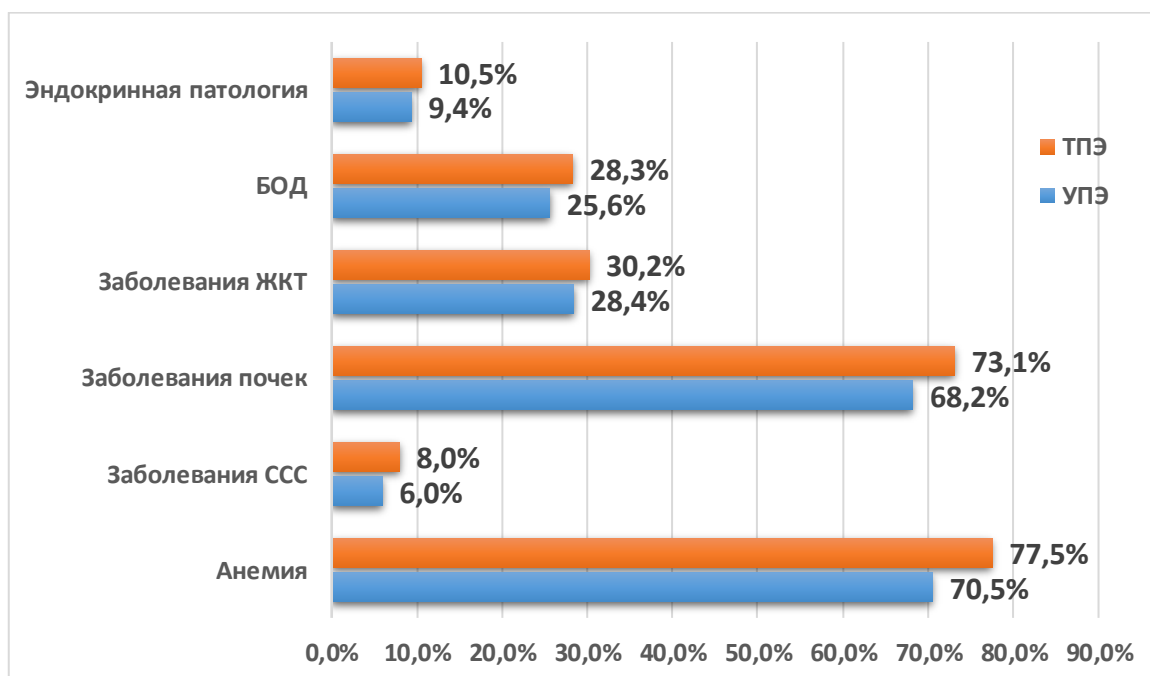


Рисунок 2.4. - Частота основной экстрагенитальной патологии у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией

Необходимо отметить, что более 60,0% женщин с УПЭ и ТПЭ в анамнезе имеют одно сопутствующее соматическое заболевание, сочетание двух, трех и более - практически у 40,0%. В основном, беременные с УПЭ и ТПЭ страдали анемией разной степени - 70,5% и у 77,5%, заболеваниями ССС - 6,0% и 8,0%, почек - 68,2% и 73,1%, ЖКТ - 28,4% и 30,2%, болезнями органов дыхания (БОД) – 25,6% и 28,3%, эндокринной патологией - 9,4% и 10,5% соответственно (рисунок 2.4).

При поступлении беременных в ГЦРЗ и родильные дома выявлялись осложнения патологической беременности, характерные для УПЭ и ТПЭ: фетоплацентарная недостаточность - 65,2% и 74,6%; признаки угрозы

прерывания беременности - 50,5% и 66,0%; многократная рвота - 40,2% и 56,0%; маловодие - 15,9% и 25,6%; многоводие - 16,2% и 22,3%; задержка развития плода - 30,2% и 38,4% соответственно (рисунок 2.5).

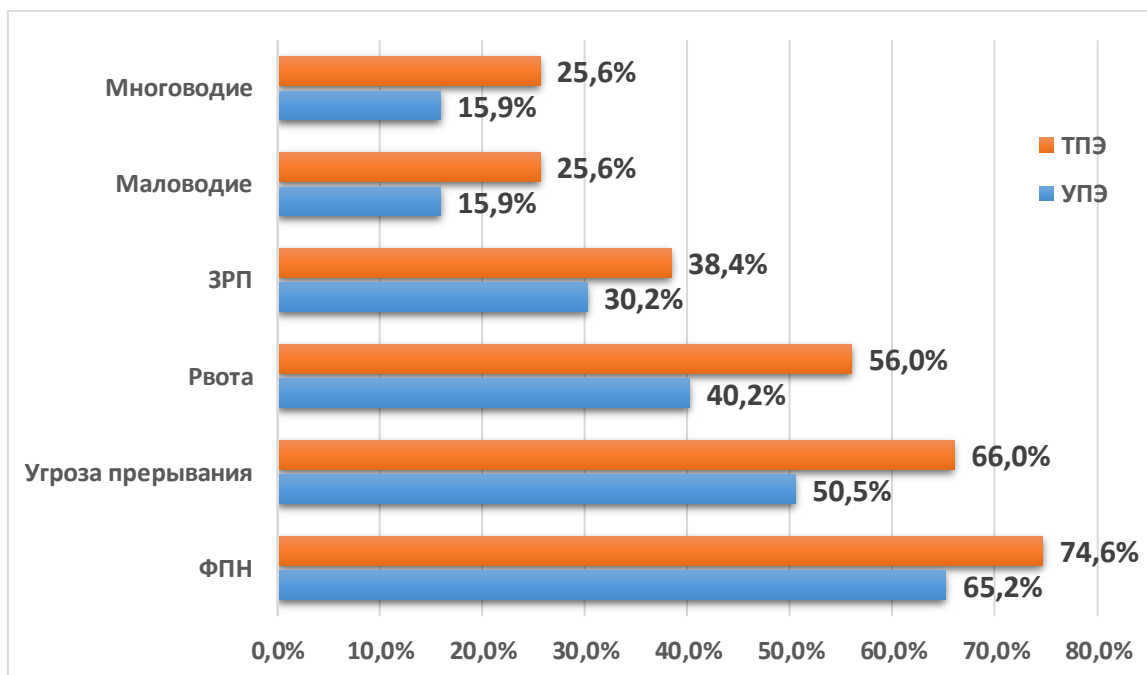


Рисунок 2.5. - Основные осложнения беременности при умеренной и тяжелой преэклампсии

С клинической позиции исходы беременности и качество последующей жизни женщины зависят от сроков развития ПЭ, при этом выделяют раннюю (до 34 недель беременности) - 56,0%, по данным нашего исследования, и позднюю (после 34 недель беременности) - 44,0% соответственно. Наши дальнейшие исследования подтвердили научный факт, что ранний дебют преэклампсии прогностически сопряжен с более высокими рисками заболеваемости и смертности матери и плода.

Проведённый анализ клинической картины по тяжести УПЭ и ТПЭ у обследованных нами беременных женщин показал, что не всегда форма заболевания классическая, для которой характерна триада симптомов (артериальная гипертензия, протеинурия и отеки). Довольно часто они

протекали как явные или скрытые симптомы, что подтверждают различные литературные и собственные данные [72].

Необходимо отметить, что отеки не являются обязательным диагностическим критерием преэклампсии, однако, для ТПЭ характерно проявление других критериев, свидетельствующих о присоединении полисистемной недостаточности. При поступлении беременных женщин в ГЦРЗ, родильные дома диагноз ТПЭ устанавливался при наличии АГ (при мониторинге в течение 4-6 часов) + протеинурия + сочетание одного из указанных симптомов, частота встречаемости которых составляла: неврологические симптомы (церебральные): головная боль - 45 (90,0%), снижение остроты зрения и/ или отек зрительного нерва - 15 (30,0%); расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота 46 (92,0%), рвота - 25 (50,0%), эпигастральные боли - 18 (36,0%); олигурия меньше 500 мл мочи за сутки - 50 (100,0%); увеличение содержания АлАт, АсАт в крови свыше 40 МЕ/л - 12 (24,0%); снижение уровня тромбоцитов ниже 50 000/мкл - 4 (8,0%); гемолиз в периферической крови - 2 (4,0%); повышение свыше 90 мкмоль/л концентрации креатинина - 21 (42,0%); задержка внутриутробного развития плода - 15 (30,0%); антенатальная гибель плода - 2 (4,0%); отек легких - 5 (10,0%); тотальные отеки - 18 (36,0%) случаев.

Таким образом, проведенные нами исследования анамнеза жизни и заболевания показал, что беременные с УПЭ и ТПЭ имеют отягощенный анамнез, низкий индекс здоровья, короткий интергенетический интервал и другие факторы, являющиеся фоном развития различных осложнений в до-, вовремя и после родов. Для определения плана лечения заболевания, родоразрешения и прогноза, как мы отмечали выше, классифицировали две степени ПЭ - УПЭ и ТПЭ, в связи с чем этой категории беременных женщин требуется особый подход и специальные методы исследования, мониторингования и, особенно, неинвазивных и доступных на разных уровнях лечебных учреждений.

2.2. Методы исследования

При поступлении беременных в ГЦРЗ и роддома г. Душанбе физикальные обследования проводились согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» в соответствии с общепринятыми алгоритмами диагностики (антропометрические, общие клинические, лабораторный динамический анализ крови, мочи, биохимии, инструментальные методы). Клинические исследования включали выявление жалоб, анамнезы жизни, заболевания, акушерский. Лабораторные исследования проводились согласно критериям для определения наличия и тяжести ПЭ, указанные выше.

Инструментальные исследования проводились для изучения вегетативного баланса методом оценки R–R-кардиоинтервала, анализа спектральных мощностей и фрактальной оценки. Параметры общей гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца определялись эхокардиографическим и общепринятыми расчетными методами.

Параметры общей гемодинамики рассчитывались по общепринятым формулам, исходными данными для расчета являлись показатели эхокардиографии, которая проводилась на аппарате «Аллока-650-SSD» с доплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр Гц, конвексивный датчик 3,5 МГц). Методика исследования – стандартная (рекомендации Американской ассоциации Эхо-КГ; Шиллер Н., Осипов М.А., 1993; Feigenbaum Н., 1996). Для осмотра структур сердца использовались парастернальный и апикальный доступы, длинные и короткие оси, в положение пациента - лежа на левом боку. Показатели, характеризующие функцию левого желудочка сердца (ЛЖ), измерялись из парастернальной позиции по длинной оси в М-режиме: определяли конечный диастолический и конечный систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, толщину

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

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

где: КО - КСО или КДО в см³, Д - соответственно, конечный систолический и диастолический размеры в см.

ФВ рассчитывали по формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times \text{ЛСДО}$$

Затем вычислялся процент ФВ:

$$\text{ФВ} (\%) = \text{ФВ} \times 100\%$$

Для определения типа гемодинамики (эу-, гипер-, гипокINETический режимы) у беременных женщин в третьем триместре доплерографической методикой мы определяли систолическую функцию левого желудочка по фракции выброса (ФВ ЛЖ) и ударному объему (УО, мл):

КДО (конечно диастолический объем) - КСО (конечно систолический объем)

При невозможности провести эхокардиографию, проводился расчет по Формуле Старра в модификации Зильбера А.П.:

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

где: ПД - пульсовое давление, ДД - диастолическое давление, Р/В - соотношение роста (см) и массы тела (кг).

Так, нами получен коэффициент корреляции между величинами, т.е. данными эхокардиографии и результатами расчета по формуле, который оказался равен 0,66, что подтверждает достаточную информативность этой формулы.

Определялись общие параметры гемодинамики:

число сердечных сокращений (ЧСС) в мин;

артериальное давление систолическое - АДсис мм рт.ст. и диастолическое - АДдиас мм рт.ст. из которых высчитывалось среднее динамическое артериальное давление по формуле:

$$\text{АДсрд} = (\text{АДсис} + \text{АДдиас})/3 + \text{АДдиас} \text{ в мм рт.ст.}$$

В дальнейшем высчитывался сердечный выброс (СВ) (л/мин):

$$СВ = ЧСС \times УО$$

Сердечный индекс (СИ) (л/мин/м²):

$$СИ = СВ \text{ (л/мин)} / S \text{ (м}^2\text{)}, S \text{ тела (м}^2\text{)} = 0,0087 \times (\text{масса тела} + \text{рост}) - 0,26$$

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)
(дин/с·см⁻⁵):

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

Согласно полученным данным параметров гемодинамики, в дальнейшем рассчитывался тип кровообращения у беременных с физиологическим течением и при наличии УПЭ и ТПЭ по рекомендованным Зильбером А.П. (1997):

гиперкинетический режим (ГиперКР) = -749,2 + 11,4СК + 0,01РС + 0,4ОПСС + 3,8МТ;

эукинетический режим (ЭуКР) = -712,4 + 11,2СК + 0,01 РС + 0,4ОПСС + 3,7МТ;

гипокинетический режим (ГипоКР) = -900,5 + 12,5СК + 0,01РС + 0,4ОПСС + 4,2МТ

Сердечный компонент (СК):

$$СК = СИ - 1,25 / СДД$$

- который характеризует долю участия СВ в поддержании артериальной гипертензии;

Работа сердца (РС):

$$РС = (СИ - 1,055) - (СДД - 5) - 13,6 / 1000 \text{ кг/мин/м}^2$$

- показывает производительность сердца.

Параллельно определяли гемодинамические профили беременных по показателям СИ и ОПСС:

гиперкинетический тип (ГиперКТ) - СИ свыше 4,2 л/мин×м² и ОПСС менее 2500 дин/см·сек⁻⁵;

эукинетический тип (ЭукКТ) - СИ 2,5-4,2 л/мин×м² и ОПСС в пределах 1500-2000 дин/см·сек⁻⁵;

гипокинетический тип (ГипоКТ)– СИ до 2,0 л/мин×м² и менее при ОПСС до 5000 дин/см·сек⁻⁵.

Исходя из типа и режима гемодинамики, в дальнейшем проводился индивидуальный подбор гипотензивных препаратов, указанных в рекомендациях по диагностике и лечению ПЭ.

Также у беременных с УПЭ и ТПЭ определялось ремоделирование ЛЖ и его диастолическая функция. Для морфологического исследования и оценки геометрии ЛЖ использовалась классификация J. Gottdiener, по которой определялось 4 типа гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

По формуле R. Devereux и соавт., рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) ($\text{г}/\text{м}^2$):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/S \text{ тела (масса миокарда левого ММЛЖ)} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗС})^3) + 0,6$$

$$\text{ИОТСЛЖ или 2 Н/Д} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$$

где: ТМЖП - толщина МЖП, ТЗСЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ

Исходя из целей и задач исследования, для определения взаимосвязи нарушений гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, степени нарушения экстракардиальной регуляции сердечного ритма со стороны ЦНС и других факторов проведен спектральный, фрактальный анализ и оценка состояния вегетативного баланса у ЗНЖДВ, при ФТБ и у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре по методике Н.И. Музалевской и В.М. Урицкого (Российский центр фундаментальных и прикладных исследований для медицины при Санкт-Петербургском Государственном университете).

Методика основана на цифровой обработке «*on line*» R-R_i интервала с помощью компьютерной программы с использованием переносного ноутбука «Cortege 660 cm Toshiba».

В исследуемых группах здоровых и беременных проводилась 10-минутная запись ЭКГ (R-R–интервалов) с наложением электродов по схеме первого стандартного отведения. Перед процедурой исследуемым обязательно давался 10-минутный покой и отдых. Для корректной статистической обработки длительность записи ЭКГ (R-R–интервалов) составляла более 256 кардиоциклов, на основании компьютерной обработки

определялись параметры спектрального анализа по частотам: $\Delta f_{\text{нч}}$ - ультранизкие, $\Delta f_{\text{нч}}$ - низкие, $\Delta f_{\text{вч}}$ - высокие, ИВБ - индекс вегетативного баланса, а также фрактальная оценка: σ_{RR} - стандартное отклонение вариаций, β - степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС.

2.3. Особенности интенсивной терапии преэклампсии в зависимости от типа нарушения кровообращения и вегетативного баланса

При лечении ПЭ мы придерживались общих принципов и Национальных стандартов диагностики и лечения гипертензии беременных РТ, составленных по рекомендациям ВОЗ и утвержденных МЗиСЗ РТ.

Подходы к лечению УПЭ осуществлялись комплексно с учетом патогенетических механизмов развития патологии при беременности с соблюдением и назначением комплекса разнонаправленных мероприятий:

- охранительный режим труда и отдыха (дневной сон);
- гипоаллергенная диета с количеством жидкости не более 1500 мл/сут (при отсутствии почечной недостаточности), ограничение потребляемой соли до 3-6 г/сут, достаточное содержание белков (соответственно физиологической норме) и солей калия (оказывают сосудорасширяющее действие), уменьшение количества легкоусвояемых углеводов (сахар, манная и рисовая крупы, кондитерские изделия) с увеличением продуктов, богатых растительной клетчаткой (овощи, несладкие сорта фруктов, ягод и др.), обогащение рациона питания витаминами, при этом следует ограничить продукты богатые витаминами Д - способствуют развитию атеросклероза (печень рыбы, икра и желтки) и К - повышают коагуляционные свойства крови (щавель, шпинат томаты, печень и др.);
- исключение продуктов, возбуждающих нервную систему и деятельность сердца (мясные и рыбные бульоны, крепкий чай и кофе, какао и

шоколад, алкоголь);

- прием седативного фитосбора (корень валерианы 1 ст. л + плоды тмина 1 ст. л + трава пустырника 1 ст. л + листья березы 1 ст. л + трава хвоща полевого 1 ст. л – 2 ст. л, смесь залить 500 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить и принимать по 75 мл настоя 3 раза в день);

Общепринятые принципы лечения ПЭ - профилактика судорожного синдрома, антигипертензивная терапия, инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ), медикаментозная терапия, направленные на нормализацию окислительно-восстановительных процессов, регуляцию проницаемости сосудистой стенки, седативная и десенсибилизирующая терапии, улучшение маточно-плацентарного кровообращения с учетом других патогенетических аспектов.

Антигипертензивную терапию проводили по Национальным стандартам РТ.

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы провели сравнительную оценку лечения 50 беременных 2 группы с УПЭ и 50 беременных 3 группы с ТПЭ, разделенных соответственно на подгруппы: 2а (n=25, 25,0%) и 2б (n=25, 25,0%), а также на 3а (n=25, 25,0%) и 3б (n=25, 25,0%) в зависимости от полученной схемы лечения. Исследованным беременным из подгрупп 2а и 3а применяли стандартную схему лечения, а из подгрупп 2б и 3б – стандартную в сочетании с предложенной нами патогенетической (в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции).

При возникновении магниальной интоксикации (тошнота, рвота, чувство жара, покраснение лица, нарушение зрения и моторная афазия, нарастание общей слабости) инфузию $MgSO_4$ прекращали и переходили на диазепам (олигоурия менее 100 мл за 4 часа и частота дыхания 16 и менее в минуту, снижение коленного рефлекса); при снижении частоты дыхания

менее 16 в минуту вводили антидот – глюконат кальция или хлористый кальций 10% - 10,0 мл в/в медленно.

Стандартная базисная терапия включала:

- магниальную терапию (по схеме Ассоциации акушеров-гинекологов РТ, таблица 2.2);
- гипотензивную терапию (препаратами, представленными в таблице 2.3, выбранными по регионарным рекомендациям, а также по усмотрению лечащего врача, исходя из конкретной клинической ситуации, но без определения типа гемодинамики).

Таблица 2.2. - Схема применения MgSO₄ при ТПЭ и эклампсии

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

Примечание: Клинические рекомендации по ведению гипертензивных нарушений в акушерстве (Душанбе, 2015)

Дополнительная симптоматическая терапия при ТПЭ:

ацетилсалициловая кислота по 60 – 80 мг в сут. + курантил по 25–50 мг 3 раза;

по показаниям низкомолекулярные антикоагулянты (клексан по 0,4–0,6 мл в сут п/к);

ИТТ - кристаллоиды в объёме до 80 мл/ч, оптимально — 40-45 мл/ч, под контролем темпа диуреза (менее 30 мл/ч — олигурия; 30-50 мл/ч — сниженный диурез; 50-60 мл/ч и более — адекватный диурез), 6% раствор рефортана по 250,0 мл; при наличии плацентарной недостаточности - 20% актовегин по 5,0 мл в растворе NaCl 0,9% 250,0 мл; для профилактики у матери и плода РДС вводили дексаметазон по 4 мг в/м 3 раза;

Таблица 2.3. - Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для терапии ПЭ

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

	адреноблокатор	можно ввести повторно удвоенную дозу через 15 мин до максимальной дозы 300 мг	внутри через 8 часов	матери и плода
Пропранолон	Неселективный β -адреноблокатор	10-20 мг внутрь	10-20 мг внутрь	брадикардия матери и плода

Примечание: «Интенсивная терапия» - Национальное руководство РФ

При наличии сопутствующих заболеваний res os применяли: бронхов - эуфиллин по 0,1–0,2 г 2–3 раза в день; почек - канефрон по 2 табл. 3 раза; печени - хофитол по 2 табл. 3 раза; метаболических нарушениях (АТФ и рибоксин) и витаминотерапию (поливитамины для беременных).

Патогенетическая терапия дополнительно к стандартному лечению применена в 2б и 3б подгруппах:

гипотензивная терапия в зависимости от типа нарушения кровообращения:

гиперкинетический тип - пропранолон - 2 мг/кг в сутки (неселективный β -адреноблокатор) или лабетол 400 мг/сутки (α -, β адреноблокатор) + нифидипин 0,05 мг/кг/сутки (блокатор медленных кальциевых каналов);

эукинетический тип – допегит - 12,3 мг/кг/сутки (блокатор центральных адренорецепторов) + нифидипин 0,05 мг/кг/сутки (блокатор медленных кальциевых каналов);

гипокинетический тип – клофелин - 0,00375 мг/кг/сутки (α -адреномиметик) + гидралазин 20-40 мг в/сутки (периферический вазодилататор) + при выраженном снижении ударного объема левого желудочка дополнительно, для кратковременной терапии ССН, подключали: негликозидный инотропный препарат - ингибитор фосфодиэстеразы милпринон (нагрузочная доза - 50 мкг/кг или 0,05мг/кг в течение 10 минут около 0,5 мкг/кг в минуту; поддерживающая доза - 0,375-0,75 мкг/кг от

общей дозы 1,13 мкг/кг в сутки, длительность введения в зависимости от эффекта 48-72 часа; или при тяжелой декомпенсации сердечной деятельности с целью повышения СВ и повышения диуреза нами краткосрочно применялись допамин/добутамин до стабилизации общего состояния; или сердечные гликозиды дигоксин (стандартная суточная доза внутрь 0,25-0,375 мг) из-за их положительного инотропного и отрицательного хронотропного действия, влияния на нейrogормоны и способности модулирования барорефлекса.

При ГипоРК - клофелин (0,00375 мг/кг/сутки) + нифедипин (0,05 мг/кг/сутки), возможна вариация периферических вазодилататоров в зависимости от общей тяжести беременных и сопутствующей патологии (гидралазин - по 5 мг в/в медленно каждые 5 мин. до снижения АД, при необходимости возможны повторные дозы каждый час/ или 2 часа по 12,5 мг в/м);

малые дозы симпатомиметика октадина по 10-12,5 мг/сутки;

антигипоксанта цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12 -24 часа, 5 инфузий;

корректоры эндотелиальной дисфункции L-аргинин в/в 20 г/сут на фоне диеты с пониженным содержанием азота; ингаляция гепарина от 250 до 750 ЕД/кг в 2 приема в сутки и аргинина также в 2 раза в промежутках между гепарином.

Ингаляцию гепарина и аргинина проводили методом, разработанным в ГНЦРиД г. Душанбе, через ультразвуковой аппарат UsI-50, размер аэрозольных частичек не превышал 5-10 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.

При проведении стандартной базисной магниальной терапии необходим клиничко-лабораторный контроль при введении магния сульфата [42, 72].

Мониторинг: диурез ежечасно; частота дыхания, сатурация кислорода и коленные рефлексы - каждые 10 мин на протяжении первых двух часов, затем каждые 30 мин.

Определение уровня магния (терапевтический уровень 2,0 - 4,0 ммоль/л) показано в случаях: частота дыхания < 16/мин (более низкие значения могут быть в связи с назначением опиатов); диурез < 35 мл/час за 4 часа; снижение коленных рефлексов; рецидивы судорог.

При повышении уровня магния могут возникнуть следующие симптомы: ощущение тепла, приливов, двоение, невнятная речь (3,8 - 5,0 ммоль/л), отсутствие сухожильных рефлексов (> 5,0 ммоль /л), угнетение дыхания (> 6,0 ммоль/л), остановка дыхания (6,3 - 7,1 ммоль/л), остановка сердца (> 12,0 ммоль/л).

Токсичность магния: диурез < 100 мл за 4 часа: в случае отсутствия клинических симптомов токсичности магния ориентируются на снижение количества до 0,5 г/час; провести анализ суммарного количества введенного магния, обратить внимание на баланс жидкости и кровопотерю.

Отсутствие коленных рефлексов: прекратить инфузию магния сульфата до восстановления коленных рефлексов.

Угнетение дыхания: прекратить инфузию магния сульфата; подать кислород через кислородную маску, придать пациентке безопасное положение в связи с нарушением сознания; тщательный мониторинг.

Остановка дыхания: прекратить инфузию магния сульфата; ввести кальция глюконат в/в; немедленная интубация и вентиляция легких.

Остановка сердца: начать сердечно-легочную реанимацию; прекратить инфузию магния сульфата; ввести кальция глюконат в/в; немедленная интубация и вентиляция легких; немедленное родоразрешение.

Таким образом, исходя из целей и задач исследования, у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре в динамике изучены параметры общей гемодинамики, структурно-функционального состояния сердца и его систолической, диастолической функций, вегетативного баланса в

зависимости от схемы лечения, а также ближайшие результаты и исходы беременности.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере программным обеспечением «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA). Для абсолютных величин вычисляли среднее значения и ошибку среднего ($M \pm m$), значения разностной, вариационной статистикой по Стьюденту. Парные сравнения абсолютных величин проводились по U-критерию Манна-Уитни, применяемые для сравнения независимых выборок, T-критерию Вилкоксона - для сравнения зависимых выборок. Различия считались достоверными, если вероятность возможной ошибки (P), определенная по таблице, была меньше 0,05.

ГЛАВА 3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА И КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ

Как показали многочисленные исследования различных авторов [1, 3, 11, 24, 52, 70, 76, 98, 143, 155], беременность является своеобразным «стресс-тестом» для ССС, ВНС и всех органов даже у здоровых женщин, что необходимо для длительной физиологической адаптации совместного функционирования организмов матери и плода. Эти изменения в организме женщины характеризуются как «системные адаптационные изменения».

Ими же подтверждено, что адаптационная перестройка ССС, вызванная беременностью, - это результат сложного взаимодействия ЦНС, гуморальных факторов, ремоделирования сердца и сосудов. В то же время, по мнению Л.С. Александрова и соавт., именно ВНС является одним из основных механизмов обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов, что обусловлено близостью высших вегетативных центров, структур психоэмоционального реагирования и центров регуляции репродуктивной функции [11].

В связи с этим, как и другие исследователи, мы считаем, что течение беременности, родов и состояние новорожденного во многом определяются

функциональным состоянием ВНС и ССС [11, 76, 115]. Исходя из этого, выявление общих патогенетических механизмов регуляции различных адаптационных процессов при ФТБ и при патологии беременности в обеспечении адекватного гормонального, иммунного и гомеостатического статусов организма женщины, а также их ранняя неинвазивная диагностика являются весьма актуальными и требующими своего решения вопросами.

Исходя из целей и задач исследования, нами проведено изучение функционального состояния кровообращения и вегетативного баланса у здоровых небеременных женщин детородного возраста и при физиологическом течении беременности в третьем триместре.

3.1. Спектральный анализ и фрактальная оценка вегетативной нервной системы у здоровых небеременных женщин детородного возраста и при физиологическом течении беременности в третьем триместре

Методика спектрального и фрактального анализа является одной из неинвазивных, наиболее доступных и высоко информативных, так как различные спектры его частот отражают процессы субординации центральных и периферических регуляторов ВНС, в том числе экстракардиальную регуляцию (ЭКР), гипоталамо-гипофизарное воздействие, лимбическую систему, симпатические и парасимпатические воздействия, что прогностически ценно в плане определения эндотелиальной и гормональной дисфункций.

Так как у беременных с УПЭ и ТПЭ в основе патогенетических механизмов лежат эндотелиальная дисфункция, вазоконстрикция с вегетативным дисбалансом, метаболические и гемостатические нарушения, то данная методика вполне отражает все звенья этого патологического процесса.

Поэтому, исходя из целей и задач нашего исследования, для определения нормативных значений мы проанализировали вариации

кардиоинтервала во всех диапазонах мощностей (Сунч, Снч, Свч) и провели расчет ИВБ, а также анализ фрактальной оценки (σ_{RR} , β) у 50 здоровых небеременных женщин детородного возраста и у 50 беременных с физиологическим течением в третьем триместре.

На рисунке 3.1 приведен пример нормы спектрального и фрактального анализ у ЗНЖДВ.

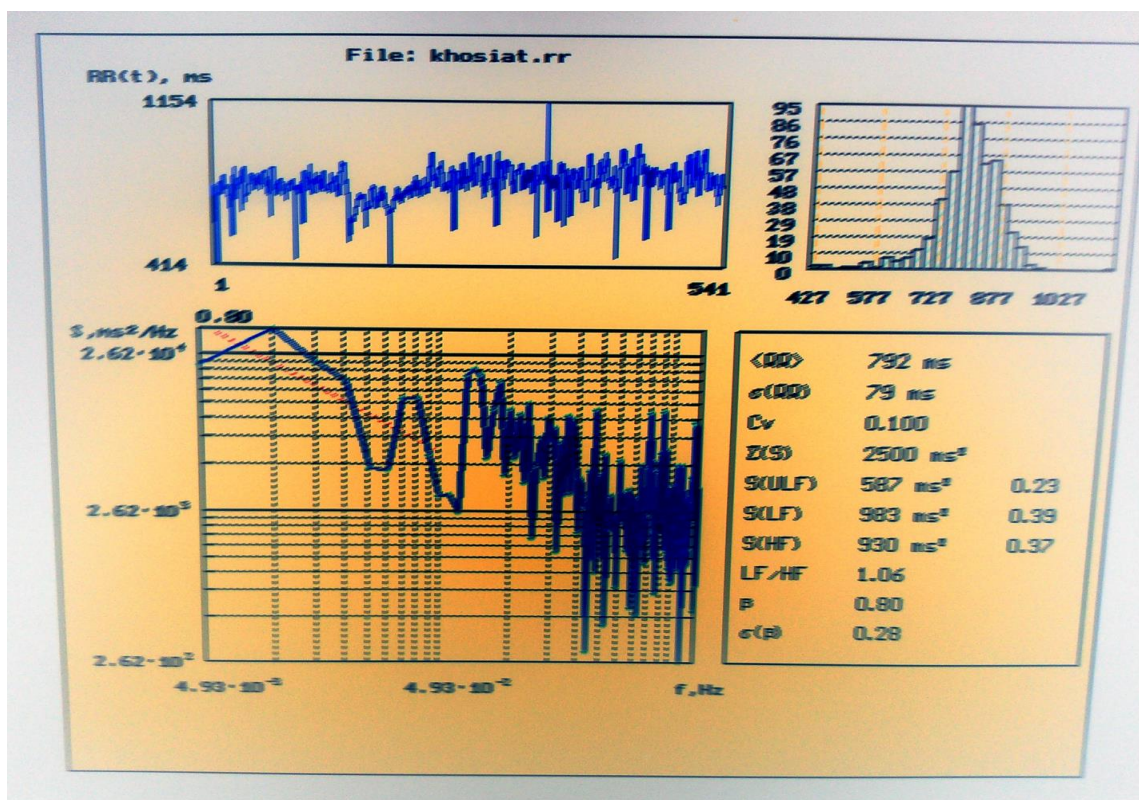


Рисунок 3.1. - Спектральный и фрактальный анализ у здоровой небеременной женщины детородного возраста

Полученные в процессе исследования кардиоинтервала R-R показатели спектрального и фрактального анализа при ЗНЖДВ и ФТБ представлены в таблицах 3.1, 3.2.

Интерпретация показателей спектрального анализа и фрактальной оценки у ЗНЖДВ 4-ой контрольной группы показала, что в трех частотных диапазонах спектр мощностей составил по Сунч - $0,36 \pm 0,01$, Снч - $0,33 \pm 0,01$, Свч - $0,31 \pm 0,01$, ИВБ - $1,4 \pm 0,06$; по R-R - $785,4 \pm 8,4$, σ_{RR} - $0,99 \pm 0,02$, β - $0,97 \pm 0,05$.

Полученные данные у ЗНЖДВ указывают на сбалансированную интра- и экстракардиальную рецепцию регуляторного влияния и иерархического соподчинения всех уровней нервной системы (высших отделов центральной нервной системы по $S_{унч}$, симпатической и парасимпатической по $S_{нч}$, вегетативной нервной системы по $S_{вч}$) на сердечную деятельность.

Таблица 3.1. - Показатели спектрального анализа при ФТБ и ЗНЖДВ контрольной группы ($M \pm m$)

Группы больных	Показатели спектральных мощностей			
	$S_{унч}$	$S_{нч}$	$S_{вч}$	ИВБ усл. Ед
1 группа ФТБ n= 50	0,28±0,01 ↓22,2% $p_1 < 0,001^*$	0,46±0,01 ↑39,4% $p_1 < 0,001^*$	0,27±0,01 ↓12,9% $p_1 < 0,001^*$	1,9±0,07 ↑35,7% $p_1 < 0,001^*$
4 группа ЗНЖДВ n=50	0,36±0,01	0,33±0,01	0,31±0,01	1,4±0,06
p	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча; жирным - % по отношению к контрольной группе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Анализ показателей спектрального анализа и фрактальной оценки у беременных при ФТБ 1-ой группы показал, что спектр мощностей составил по $S_{унч}$ - 0,28±0,01, $S_{нч}$ - 0,46±0,01, $S_{вч}$ - 0,27±0,01, ИВБ-1,9±0,07; по R-R – 650,3±3,7, σ_{RR} - 0,70±0,04, β - 0,90±0,03 (таблицы 3.1, 3.2).

Таблица 3.2. - Показатели фрактального анализа при ФТБ и ЗНЖДВ контрольной группы ($M \pm m$)

Группы больных	Показатели фрактального анализа		
	RR (мс)	Q_{RR}	β
1 группа ФТБ n= 50	650,3±3,7 ↓17,2% $p_1 < 0,001^*$	0,70±0,04 ↓29,3% $p_1 < 0,001^*$	0,90±0,03 ↓7,2% $p_1 < 0,001^*$

4 группа ЗНЖДВ n=50	785,4±8,4	0,99±0,02	0,97±0,05
p	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча; жирным - % по отношению к контрольной группе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Интерпретация полученных данных показала, что при ФТБ отмечается умеренная симпатикотония, как адаптивный механизм нормального течения беременности. Это выражалось изменениями всех трех частотных диапазонов, по сравнению с показателями ЗНЖДВ: снижение $S_{\text{нч}}$ на 22,2% (p<0,001), увеличение $S_{\text{нч}}$ - на 39,4% (p<0,001), уменьшение $S_{\text{вч}}$ - на 12,9% (p<0,001), повышение ИВБ на 35,7% (p<0,001), снижение R-R на 17,2% (p<0,001), σ_{RR} на 29,3% (p<0,001), снижение β на 7,2% (p<0,001).

Эти сдвиги трех частотных диапазонов свидетельствуют о наличии выраженных гормональных сдвигов и активизацию метаболизма, незначительную симпатикотонию и характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, а также устойчивую экстра- и интракардиальную регуляцию сердечного ритма на фоне адекватного, адаптационного иерархического соподчинения всех уровней нервной системы между собой.

Фактически при ФТБ наблюдаются развитие компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя» для поддержания гомеостаза во время беременности в 3 триместре.

3.2. Структурно-функциональные особенности сердца и общей гемодинамики у беременных женщин при физиологическом течении в третьем триместре

Изучение параметров центральной и периферической гемодинамики при ФТБ в третьем триместре и сравнение их с данными контрольной группы

ЗНЖДВ показали, что для удовлетворения потребностей матери и плода требуются их повышенная эффективность, в связи с чем включаются механизмы естественной адаптации.

Таковыми механизмами являются увеличение ОЦК, снижение ОПСС для реализации экономичного режима с максимальным коэффициентом полезного действия за счет открытия ранее нефункционировавших капилляров и снижения тонуса других периферических сосудов, гиперволемическая гемодилюция, повышение производительности сердца, СВ и УО, а также умеренного снижения АДсис и АД диас и др. (таблица 3.3).

Исследования показателей гемодинамики у 50 беременных с физиологическим течением показали, что, по сравнению с контрольной группой, отмечается: достоверное компенсаторное адаптивное увеличение УО на 41,8% ($p < 0,001$); повышение производительности сердца СВ и СИ на 65,7% ($p < 0,001$), на 65,0% ($p < 0,001$) соответственно; за счет тенденции повышения ЧСС на 16,8%; на фоне достоверного снижения ОПСС на 44,0% ($p < 0,001$); при статистически достоверном уменьшения АДсис на 5,1%, АДдиас на 9,3% ($p < 0,001$) и СДД на 7,4% (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Показатели общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ сердца у ЗНЖДВ и при ФТБ в третьем триместре (M±m)

Показатели	1 группа ФТБ n= 50			4 группа ЗНЖДВ, n=50	p
	М±m	Δ%	p		
САД, мм рт ст	112,3±1,8	↓5,1%	$p_1 < 0,001^*$	118,3±5,2	$p < 0,001^*$
ДАД, мм рт ст	65,7±1,9	↓9,3%	$p_1 < 0,001^*$	72,4±2,7	$p < 0,001^*$
СДД, мм рт ст	81,2±1,3	↓7,4%	$p_1 < 0,001^*$	87,7±2,3	$p < 0,001^*$
ЧСС, в мин	79,8±3,9	↑16,8%	$p_1 < 0,001^*$	68,3±3,6	$p < 0,001^*$
УО, мл	92,6±1,1	↑41,8%	$p_1 < 0,001^*$	65,3±1,4	$p < 0,001^*$
СВ, л/мин	7,4±0,3	↑65,7%	$p_1 < 0,001^*$	4,5±0,3	$p < 0,001^*$

СИ, л/мин×м²	4,6±0,4	↑ 65,0%	p ₁ <0,001*	2,8±0,3	p<0,001*
ОПСС, дин/с×см⁻⁵	879,4±52,7	↓ 44,0%	p ₁ <0,001*	1571,0±107,3	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча; жирным - % по отношению к контрольной группе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Чёткая работа механизмов синоаортального барорефлекса при ФТБ возможна за счет адаптивных механизмов экстра- и интракардиальной регуляции посредством ЦНС и, в частности, ВНС, изменения которой также являются адаптивными для поддержания адекватного кровообращения. Необходимо отметить, что при ФТБ вследствие повышения ОЦК и адаптационной гемодилюции повышается производительность сердца и непосредственно систолическая функция ЛЖ, в основном из-за роста УО и в меньшей степени - за счет увеличения ЧСС. В то же время повышение ЧСС при ФТБ является нормальным адаптивным процессом механизма регуляции СВ, т.е. это ритмоинотропная зависимость, характеризующаяся ростом силы сокращений согласно увеличению их частоты.

Как показали доплерографические исследования структурно-функционального состояния ЛЖ, проведенные у беременных с физиологическим течением, повышение УО обусловлено во многом КДО (фракция УО, резервного объёма и остаточного объёма) и оставшимся после систолы КСО (остаточная часть крови и базальный резервный объём), которые указывают на выраженное и достоверное повышение фракции изгнания крови из ЛЖ.

Исследования доплерографических показателей у 50 беременных с физиологическим течением в третьем триместре показали, что, по сравнению с контрольной группой, отмечается: достоверное компенсаторное адаптивное увеличение ФВ на 16,4% (p<0,001); повышение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 20,0% (p<0,001) и на 22,6% (p<0,001) соответственно; на фоне увеличения объёма плазмы к третьему

триместру возникает повышение преднагрузки и рост объемов желудочков КДО на 30,6% ($p<0,001$) и КСО на 15,2% ($p<0,001$) и, соответственно, увеличение СВ на фоне роста полезной и эффективной работы сердца (таблица 3.4).

Обращает на себя внимание то, что у части беременных с физиологическим течением имеются признаки повышения систолического давления в лёгочной артерии до 40 мм рт. ст., увеличение полости левого предсердия, а также систолического и диастолического размеров на фоне увеличения массы миокарда, особенно переднезаднего размера, и гипертрофии левого желудочка сердца.

Фактически во время ФТБ происходит незначительное увеличение массы миокарда ЛЖ и его адаптационная гипертрофия для адекватной производительности и выброса повышенного УО крови при гиперволемической гемодилюции.

Таблица 3.4. - Показатели структурно-функционального состояния ЛЖ сердца у ЗНЖДВ и при ФТБ в третьем триместре (M±m)

Группы больных	ФВ,%	КДР	КСР	КДО	КСО
1 группа ФТБ, n=50	67,4±1,6	5,4±0,13	3,8±0,1	147,3±1,26	54,7±2,0
	↑16,4%	↑20,0%	↑22,6%	↑30,6%	↑15,2%
4 группа ЗНЖДВ, n=50	57,9±0,9	4,5±0,15	3,1±0,11	112,8±1,39	47,5±1,2
P	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча; жирным - % по отношению к контрольной группе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Таким образом, при ФТБ происходит адаптация системы кровообращения для обеспечения повышенного уровня работы

энергетического и метаболического обмена матери и плода, которые непосредственно регулируются ЦНС и ее вегетативным балансом. Напряженный сердечный цикл повышает объёмный кровоток во всех органах и тканях беременных женщин, в том числе маточно-плацентарно-плодовое кровообращение. Как свидетельствуют полученные нами в ходе проведения исследования данные, любая коморбидность, сопровождающаяся гиповолемией любой степени выраженности, даже при физиологической беременности может спровоцировать синдром «малого выброса», следствием которого является развитие гипоперфузии всех органов и тканей, резкое ограничение маточно-плацентарного кровотока, как следствие, фатальный исход матери и плода.

Внедрение в повседневную практику эхокардиографии у беременных с ФТБ и при ПЭК позволило нам при коррекции использовать показатели КДО, ФВ, УО и другие конкретные параметры гемодинамики для контроля и целесообразности проведения не только ИТТ, но и гипотензивной терапии именно у этой категории женщин.

ГЛАВА 4

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА ПРИ УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ

Доказанным является факт, что во время беременности и физиологической перестройки меняется и состояния ВНС, являющейся ведущим механизмом обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-дитя». При преэклампсии происходит дисбаланс функционального состояния ВНС и нарушение процессов адаптации, приводящих к системной недостаточности от компенсированных до декомпенсированных форм.

Проведенные исследования показали, что у беременных с ФТБ в третьем триместре наблюдается умеренная симпатикотония, но при срыве адаптационных механизмов, прогрессировании эндотелиальной, гормональной, метаболической дисфункций, дисбалансе ВНС происходит чрезмерная активация симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем с прогрессирующим развитием гестоза беременных в виде УПЭ, ТПЭ вплоть до приступов эклампсии. В связи с этим мы сочли необходимым выявить взаимосвязь этих механизмов патогенеза посредством спектрального и фрактального анализа вариации кардиоинтервала и оценить возможность использования данного метода в определении степени тяжести и прогрессирования процесса.

4.1. Спектральный анализ и фрактальная оценка вегетативной нервной системы при умеренной и тяжелой преэклампсии беременности в третьем триместре

Результаты исследования кордиоинтервала R-R и показателей спектрального и фрактального анализа у беременных в третьем триместре при УПЭ и ТПЭ представлены в таблицах 4.1, 4.2. Интерпретация показателей спектрального анализа и фрактальной оценки у беременных с УПЭ 2-ой группы показала значительные сдвиги в трех частотных диапазонах спектра мощностей, которые составили по $S_{унч}$ - $0,23 \pm 0,01$, $S_{нч}$ - $0,52 \pm 0,02$, $S_{вч}$ - $0,20 \pm 0,01$, ИВБ - $2,8 \pm 0,1$; по R-R – $605,8 \pm 13,3$, σ_{RR} - $0,58 \pm 0,05$, β - $0,75 \pm 0,02$. Статистический анализ показал достоверное различие спектральных мощностей у беременных с УПЭ, по сравнению с контрольной и группой женщин с ФТБ: снижение по $S_{унч}$ на 36,1% ($p < 0,001$) и на 17,9% ($p < 0,001$); увеличение $S_{нч}$ на 57,6% ($p < 0,001$) и на 13,0% ($p < 0,001$); уменьшение $S_{вч}$ на 35,5% ($p < 0,001$) и на 25,9% ($p < 0,001$); ИВБ повышен на 100,0% ($p < 0,001$) и на 47,4% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Показатели спектрального анализа при УПЭ и ТПЭ ($M \pm m$)

Группы	$S_{унч}$	$S_{нч}$	$S_{вч}$	ИВБ усл. Ед
2 группа УПЭ, n=50	$0,23 \pm 0,01$ ↓ 36,1% $p_1 < 0,001^*$ ↓ 17,9% $p_2 < 0,001^*$	$0,52 \pm 0,02$ ↑ 57,6% $p_1 < 0,001^*$ ↑ 13,0% $p_2 < 0,001^*$	$0,20 \pm 0,01$ ↓ 35,5% $p_1 < 0,001^*$ ↓ 25,9% $p_2 < 0,001^*$	$2,8 \pm 0,1$ ↑ 100,0% $p_1 < 0,001^*$ ↑ 47,4% $p_2 < 0,001^*$
3 группа ТПЭ, n= 50	$0,19 \pm 0,01$ ↓ 47,2% $p_1 < 0,001^*$ ↓ 32,1%	$0,65 \pm 0,02$ ↑ 97,0% $p_1 < 0,001^*$ ↑ 41,3%	$0,12 \pm 0,01$ ↓ 61,3% $p_1 < 0,001^*$ ↓ 55,6%	$5,4 \pm 0,3$ ↑ 285,7% $p_1 < 0,001^*$ ↑ 184,2%

	$p_2 < 0,001^*$ ↓17,4% $p_3 < 0,001^*$	$p_2 < 0,001^*$ ↑25,0% $p_3 < 0,001^*$	$p_2 < 0,001^*$ ↓40,0% $p_3 < 0,001^*$	$p_2 < 0,001^*$ ↑92,9% $p_3 < 0,001^*$
P	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); p_1 -% по отношению к контрольной группе, p_2 -% по отношению к 1 группе ФТБ, p_3 -% по отношению к 2 группе с УПЭ, ↑ - повышение, ↓ - снижение

В тоже время показатели фрактальной оценки у беременных с УПЭ также имели достоверные различия по сравнению как с контрольной, так и группой женщин с ФТБ: снижение по R-R на 22,9% ($p < 0,001$) и на 6,8% ($p < 0,001$), уменьшение σ_{RR} на 41,4% ($p < 0,001$) и на 17,1%, β на 22,7% ($p < 0,001$) и на 16,7% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Показатели фрактального анализа при УПЭ и ТПЭ (M±m)

Группы больных	RR (мс)	σ_{RR}	β
2 группа УПЭ, n=50	605,8±13,3 ↓22,9% $p_1 < 0,001^*$ ↓6,8% $p_2 < 0,001^*$	0,58±0,05 ↓41,4% $p_1 < 0,001^*$ ↓17,1% $p_2 < 0,001^*$	0,75±0,02 ↓22,7% $p_1 < 0,001^*$ ↓16,7% $p_2 < 0,001^*$
3 группа ТПЭ, n= 50	550,5±14,5 ↓29,9% $p_1 < 0,001^*$ ↓15,3% $p_2 < 0,001^*$ ↓9,1% $p_3 < 0,001^*$	0,42±0,03 ↓57,6% $p_1 < 0,001^*$ ↓40,0% $p_2 < 0,001^*$ ↓27,6% $p_3 < 0,001^*$	0,58±0,04 ↓40,2% $p_1 < 0,001^*$ ↓35,6% $p_2 < 0,001^*$ ↓22,7% $p_3 < 0,001^*$
P	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); p_1 -% по отношению к контрольной группе, p_2 -% по отношению к 1 группе ФТБ, p_3 -% по отношению к 2 группе с УПЭ, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Полученные данные у беременных с УПЭ показывают наличие вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатикотонии, выраженных сдвигов гормонального уровня, метаболизма и эндотелиальной дисфункции, а также характерную направленность вегетативного сдвига в сторону

преобладания симпатической активации, снижения устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, а также напряжение адаптационных механизмов и снижение уровня иерархического соподчинения всех уровней нервной системы.

Сдвиги и дисбаланс ИВБ у беременных с УПЭ указывают на направленность преобладания симпатической активации над парасимпатической, что клинически выражается гипертензией, умеренной тахикардией, сухостью кожи и ее похолоданием, повышенной возбудимостью и плохой переносимости шума, яркого света, являющихся провоцирующими факторами развития ТПЭ или приступа эклампсии.

Анализ показателей спектрального анализа и фрактальной оценки у беременных с ТПЭ 3-ой группы показал более выраженные сдвиги, по сравнению с другими группами обследованных: в трех частотных диапазонах спектра мощностей, который составил по $S_{\text{нч}}$ - $0,19 \pm 0,01$, $S_{\text{нч}}$ - $0,65 \pm 0,02$, $S_{\text{вч}}$ - $0,12 \pm 0,01$, ИВБ - $5,4 \pm 0,3$; по R-R - $550,5 \pm 14,5$, σ_{RR} - $0,42 \pm 0,03$, β - $0,58 \pm 0,04$ (таблицы 4.1, 4.2).

Сравнение этих показателей беременных ТПЭ с контролем, группами женщин с ФТБ и УПЭ показало достоверное различие спектральных мощностей: снижение по $S_{\text{нч}}$ на 47,2% ($p < 0,001$), на 32,1% ($p < 0,001$) и на 17,4% ($p < 0,001$); увеличение $S_{\text{нч}}$ на 97,0% ($p < 0,001$), на 41,3% ($p < 0,001$) и на 25,0% ($p < 0,001$); уменьшение $S_{\text{вч}}$ на 61,3% ($p < 0,001$), на 55,6% ($p < 0,001$) и на 40,0% ($p < 0,001$); повышение ИВБ на 285,7% ($p < 0,001$), на 184,2% ($p < 0,001$) и на 92,9% ($p < 0,001$) соответственно (таблицы 4.1, 4.2).

Сравнительный анализ показателей фрактальной оценки у беременных с ТПЭ также показал достоверные различия по сравнению как с контрольной, так и группами женщин с ФТБ и УПЭ: снижение по R-R на 29,9% ($p < 0,001$), на 15,3% ($p < 0,001$) на 9,1% ($p < 0,001$); уменьшение σ_{RR} на 57,6% ($p < 0,001$), на 40,0% ($p < 0,001$) и на 27,6% ($p < 0,001$); снижение по β на 40,2% ($p < 0,001$), на 35,6% ($p < 0,001$) и на 22,7% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.2).

Обнаруженные изменения у беременных с ТПЭ указывают на развитие выраженного вегетативного дисбаланса, симпатикотонии, вазоконстрикции и нарушения барорегуляции, т.е. отражают характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, связанную со снижением устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, уровня иерархического соподчинения всех уровней нервной системы, обусловившие развитие эндотелиальной дисфункции, нарушения микроциркуляции и параметров гемодинамики, а также глубокие сдвиги гомеостаза, метаболизма с развитием симптомокомплекса полисистемной недостаточности.

Таким образом, метод спектрального анализа мощностей и фрактальной оценки вариации кардиоинтервала R-R целесообразно использовать у беременных для оценки функционального состояния ВНС, определения тяжести гестоза, прогнозирования приступа эклампсии и мониторинга эффективности лечебных мероприятий.

4.2. Структурно-функциональные особенности сердца и гемодинамики при преэклампсии беременности в третьем триместре

При ПЭ беременных артериальная гипертензия связана с несколькими нарушениями адаптационных механизмов. К ним относится, в том числе, дисбаланс центральных и периферических адаптационных механизмов связанных с ЦНС и, в частности, ВНС, что приводит к резкому снижению чувствительности сино-аортального барорефлекса, по сравнению с ФТБ, при которых возникает эндотелиальная дисфункция, выраженные гормональные и метаболические сдвиги. Также значимые гемодинамические сдвиги сопровождаются нарушениями регуляция соотношения СВ и ёмкости периферического сосудистого русла. На фоне генерализованного артериолоспазма уменьшается производительность сердца и развиваются структурно-функциональные изменения миокарда, что значительно влияет на

снижение маточно-плацентарного кровотока из-за уменьшения постнагрузки и перфузионного давления, в конечном итоге развивается гипоксия смешанного генеза и критическая полисистемная недостаточность как матери, так и плода.

В связи с этим при поступлении беременных в ГЦЗ, родильные дома, исходя из целей и задач нашего исследования, соответственно используемой классификации типов и режимов кровообращения, а также необходимости целевого подбора медикаментов и контроля коррекции артериальной гипертензии мы обнаружили неоднородность показателей гемодинамики у беременных с УПЭ и ТПЭ.

На основании выявленной нами гемодинамической неоднородности проводилась разработка индивидуально направленной антигипертензивной терапии при УПЭ и ТПЭ, обусловленной беременностью (см. главу 2.3).

Анализ показателей общей гемодинамики у беременных 2 группы с УПЭ показал, что их общего количества 50 больных у 35 (70,0%) отмечалось наличие ЭуКТ, у 15 (30,0%) - ГиперКТ. Из 50 беременных 3 группы с ТПЭ выявлено, что у 14 (28,0%) имелись проявления ЭуКТ, у 24 (48,0%) - ГиперКТ и у 12 (24,0%) - ГипоКТ (таблица 4.3).

У беременных 2 группы в основном (70,0%) выявлялся ЭуКТ кровообращения, который, по сравнению с показателями контрольной группы и физиологическим течением беременности, характеризовался: достоверным увеличением АДсис (мм рт.ст.) на 22,8% ($p < 0,001$) и на 29,4% ($p < 0,001$), АДдиас (мм рт.ст.) - на 39,9% ($p < 0,001$) и на 54,2% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 32,4% ($p < 0,001$) и на 42,9% ($p < 0,001$); тенденцией уменьшения ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) на 2,0% ($p = 0,626$) и увеличением на 50,2% ($p < 0,001$) соответственно; достоверным увеличением УО на 12,3% ($p < 0,001$) и снижением на 20,4% ($p < 0,001$). Выявляется увеличение СВ (л/мин) и СИ ($\text{л/мин} \times \text{м}^2$) на 34,5% ($p < 0,001$) и на 22,0% ($p < 0,001$) - по отношению к контрольной группе, а также снижение по отношению к ФТБ на 18,8% ($p < 0,001$), на 26,1% ($p = 0,039$) соответственно; при компенсаторном

повышении ЧСС на 20,4% ($p < 0,001$) и на 3,0% ($p < 0,001$) соответственно по группам сравнения (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Показатели общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ сердца у беременных при УПЭ и ТПЭ в третьем триместре (M±m)

Группы больных		Адсис мм рт.ст.	Аддиас мм рт.ст.	СДД мм рт.ст.	ЧСС уд в мин	УО мл	СВ л/мин	СИ л/мин×м ²	ОПСС дин/с×см ^{↓5}
1		2	3	4	5	6	7	8	9
2 группа УПЭ, n=50	ЭуКТ n=35 (70,0%)	145,3±1,9 ↑22,8% p ₁ <0,001* ↑29,4% p ₂ <0,001*	101,3±3,6 ↑39,9% p ₁ <0,001* ↑54,2% p ₂ <0,001*	116,0±2,1 ↑32,3% p ₁ <0,001* ↑42,8% p ₂ <0,001*	82,2±1,5 ↑20,4% p ₁ <0,001* ↑3,0% p ₂ =0,059	73,3±1,2 ↑12,3% p ₁ <0,001* ↓20,8% p ₂ <0,001*	6,0±0,2 ↑34,5% p ₁ <0,001* ↓18,8% p ₂ <0,001*	3,4±0,4 ↑22,0% p ₁ <0,001* ↓26,1% p ₂ =0,039*	1541,3±50,1 ↓2,0% p ₁ =0,656 ↑52,5% p ₂ <0,001*
	ГиперКТ Т n=15 (30,0%)	158,1±1,2 ↑33,6% p ₁ <0,001* ↑40,8% p ₂ <0,001*	108,4±1,3 ↑49,7% p ₁ <0,001* ↑65,0% p ₂ <0,001*	125,0±1,2 ↑42,5% p ₁ <0,001* ↑53,9% p ₂ <0,001*	96,4±1,5 ↑41,1% p ₁ <0,001* ↑20,8% p ₂ <0,001*	74,1±1,4 ↑13,5% p ₁ <0,001* ↓20,0% p ₂ <0,001*	7,1±0,2 ↑59,2% p ₁ <0,001* ↓3,9% p ₂ <0,001*	4,2±0,3 ↑50,7% p ₁ <0,001* ↑8,7% p ₂ <0,001*	1401,0±33,2 ↓10,9% p ₁ <0,001* ↑38,6% p ₂ <0,001*
	ЭуКТ n=14 (28,0%)	168,3±1,1 ↑42,3% p ₁ <0,001*	116,6±1,2 ↑61,0% p ₁ <0,001*	133,8±0,8 ↑52,6% p ₁ <0,001*	88,3±2,4 ↑29,3% p ₁ <0,001*	60,3±1,3 ↓7,7% p ₁ <0,001*	5,3±0,2 ↑18,8% p ₁ <0,001*	3,2±0,1 ↑14,8% p ₁ <0,001*	2013,7±76,8 ↑28,0% p ₁ <0,001*

3 группа ТПЭ, n= 50		2	3	4	5	6	7	8	9
			↑49,9% p ₂ <0,001*	↑77,5% p ₂ <0,001*	↑64,7% p ₂ <0,001*	↑10,7% p ₂ <0,001*	↓34,9% p ₂ <0,001*	↓28,3% p ₂ <0,001*	↓30,4% p ₂ <0,001*
ГиперК Т n=24 (48,0%)		175,2±1,9 ↑48,1% p ₁ <0,001*	120,4±3,4 ↑66,3% p ₁ <0,001*	138,7±2,0 ↑58,2% p ₁ <0,001*	115,6±3,0 ↑69,3% p ₁ <0,001*	58,2±1,5 ↓10,9% p ₁ <0,001*	6,7±0,3 ↑50,2% p ₁ <0,001*	4,0±0,1 ↑43,5% p ₁ <0,001*	1651,2±67,7 ↑5,0% p ₁ =0,044*
		↑56,0% p ₂ <0,001*	↑83,3% p ₂ <0,001*	↑70,7% p ₂ <0,001*	↑44,9% p ₂ <0,001*	↓37,1% p ₂ <0,001*	↓9,3% p ₂ =0,003*	↓13,0% p ₂ =0,036*	↑63,4% p ₂ <0,001*
ГипоКТ n=12 (24,0%)		180,6±1,9 ↑52,7% p ₁ <0,001*	123,1±2,1 ↑70,0% p ₁ <0,001*	142,2±1,5 ↑62,1% p ₁ <0,001*	85,2±2,2 ↑24,7% p ₁ <0,001*	38,7±1,5 ↓40,7% p ₁ <0,001*	3,3±0,2 ↓26,0% p ₁ <0,001*	1,9±0,1 ↓31,8% p ₁ <0,001*	3462,5±163,2 ↑120,1% p ₁ <0,001*
		↑60,8% p ₂ <0,001*	↑87,4% p ₂ <0,001*	↑75,1% p ₂ <0,001*	↑6,8% p ₂ <0,001*	↓65,3% p ₂ <0,001*	↓55,3% p ₂ <0,001*	↓58,7% p ₂ <0,001*	↑242,6% p ₂ <0,001*
P		p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); p₁-% по отношению к контрольной группе, p₂-% по отношению к 1 группе ФТБ, p₃-% по отношению к 2 группе с УПЭ, ↑ - повышение, ↓ - снижение

У беременных 2 группы в 30,0% случаев выявлялся ГиперКТ кровообращения, который, по сравнению с контрольной группой и ФТБ, характеризовался: достоверным увеличением АД сис (мм рт.ст.) на 33,6% ($p < 0,001$) и на 40,8% ($p < 0,001$), АД диас (мм рт.ст.) - на 49,7% ($p < 0,001$) и на 65,0% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 42,5% ($p < 0,001$) и на 53,9% ($p < 0,001$), что в итоге привело к снижению ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) на 10,9% ($p < 0,001$) - по сравнению с контрольной группой и увеличению на 38,5% ($p < 0,001$) - по сравнению с показателями ФТБ; имелось увеличение УО (мл) на 13,5% ($p < 0,001$) и снижение на 20,0% ($p < 0,001$); увеличение СВ (л/мин) и СИ ($\text{л/мин} \times \text{м}^2$) на 59,2% ($p < 0,001$), на 50,7% ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе, а также снижением по отношению к ФТБ на 3,9% ($p < 0,001$), на 8,7% ($p < 0,001$) соответственно; в соответствии с этим компенсаторно повышалась ЧСС на 41,1% ($p < 0,001$) и на 20,8% ($p < 0,001$) соответственно по группам сравнения (таблица 4.3).

У беременных 3 группы с ТПЭ в 28,0% ($p < 0,001$) случаев определялся ЭуКТ кровообращения, который, по сравнению с ЗНЖДВ и ФТБ, характеризовался: достоверным увеличением АДсис (мм рт.ст.) на 42,3% ($p < 0,001$) и на 49,9% ($p < 0,001$), АДдиас (мм рт.ст.) - на 61,0% ($p < 0,001$) и на 77,5% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 52,7% ($p < 0,001$) и на 64,7% ($p < 0,001$); в результате чего отмечается увеличение ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) на 28,0% ($p < 0,001$) и на 99,2% ($p < 0,001$); снижение УО (мл) на 7,7% ($p < 0,001$) и на 34,9% ($p < 0,001$); увеличение СВ (л/мин) на 18,8% ($p < 0,001$) - по отношению к контрольной группе и его снижение на 28,3% ($p < 0,001$) - по отношению к ФТБ, на фоне выраженного увеличения СИ ($\text{л/мин} \times \text{м}^2$) на 14,8% ($p < 0,001$) - по отношению к контрольной группе и его снижение на 30,4% ($p < 0,001$) - по отношению к ФТБ; в соответствии с этим отмечалось компенсаторное повышение ЧСС на 29,3% ($p < 0,001$) и на 10,7% ($p < 0,001$) соответственно по группам сравнения (таблица 4.3).

У беременных 3 группы с ТПЭ в 48,0% случаев гемодинамический тип трансформируется в ГиперК режим кровообращения, который, по сравнению

с ЗНЖДВ и ФТБ, характеризовался: достоверным увеличением АДсис (мм рт.ст.) на 48,1% ($p < 0,001$) и на 56,0% ($p < 0,001$), АД диас (мм рт.ст.) - на 66,3% ($p < 0,001$) и на 83,3% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 58,3% ($p < 0,001$) и на 70,7% ($p < 0,001$); отмечается увеличение ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) на 5,0% ($p = 0,044$) и на 63,4% ($p < 0,001$); снижение УО (мл) на 10,9% ($p < 0,001$) и на 37,1% ($p < 0,001$); увеличение СВ (л/мин) на 50,2% ($p < 0,001$) - по отношению к контрольной группе и его снижение на 9,3% ($p < 0,001$) - к показателям ФТБ, увеличение СИ (л/мин \times м²) на 43,5% ($p < 0,001$) и его снижение на 13,0% ($p < 0,001$) соответственно по группам сравнения; а также компенсаторное повышение ЧСС (уд/мин) на 69,3% ($p < 0,001$) и на 44,9% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.3).

У беременных 3 группы с ТПЭ в 24,0% случаев выявлялся ГипоКТ кровообращения, который, по сравнению с ЗНЖДВ и ФТБ, характеризовался: достоверным увеличением АДсис (мм рт.ст.) на 52,7% ($p < 0,001$) и на 60,8% ($p < 0,001$), АД диас (мм рт.ст.) на 70,0% ($p < 0,001$) и на 87,4% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) на 62,1% ($p < 0,001$) и на 75,1% ($p < 0,001$); достоверно выраженным повышением ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) на 120,1% ($p < 0,001$) и на 242,6% ($p < 0,001$); выраженным снижением УО (мл) на 40,7% ($p < 0,001$) и на 65,3% ($p < 0,001$); достоверным и значимым снижением СВ (л/мин) и СИ (л/мин \times м²) на 26,0% ($p < 0,001$), на 31,8% ($p < 0,001$), а по отношению к показателям ФТБ - на 55,3% ($p < 0,001$) и на 58,7% ($p < 0,001$) соответственно; на фоне компенсаторного повышения ЧСС на 24,7% ($p < 0,001$) и на 6,8% ($p < 0,001$) соответственно по группам сравнения (таблица 4.3).

Таким образом, у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре выявляется неоднородность типов кровообращения и в зависимости от этого изменяется структурно-функциональное состояние сердца и его компенсаторные возможности.

Как показали доплерографические исследования структурно-функционального состояния ЛЖ, проведенные у беременных с УПЭ 2

группы и ТПЭ 3 группы, по сравнению с показателями ФТВ 1 группы и ЗНЖДВ 4 группы отмечаются статистически значимые изменения в зависимости от тяжести течения преэклампсии фактически по всем показателям - УО, ФВ, КДО, КСО, КДР, КДР и др. (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Показатели структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при умеренной и тяжелой преэклампсии беременных в третьем триместре (M±m)

Группы больных	Структурные показатели ЛЖ				
	ФВ, %	КДР	КСР	КДО	КСО
2 группа УПЭ, n=50	62,5±1,5	5,1±0,1	3,5±0,1	117,3±1,4	43,6±1,6
	↑7,9 p ₁ <0,001*	↑13,3% p ₁ <0,001*	↑12,9% p ₁ <0,001*	↑4,0% p ₁ <0,001*	↓8,2% p ₁ =0,018*
	↓7,3% p ₂ <0,001*	↓5,6% p ₂ <0,001*	↓7,9% p ₂ <0,001*	↓20,4% p ₂ <0,001*	↓20,3% p ₂ <0,001*
3 группа, ТПЭ n=50	57,9±1,1	4,9±0,1	3,3±0,1	104,2±1,1	51,8±1,5
	0,0% p ₁ =1,000	↑8,9% p ₁ <0,001*	↑6,5% p ₁ <0,001*	↓7,6% p ₁ <0,001*	↑9,1% p ₁ <0,001*
	↓14,1% p ₂ <0,001*	↓9,3% p ₂ <0,001*	↓13,2% p ₂ <0,001*	↓29,3% p ₂ <0,001*	↓5,3% p ₂ <0,001*
	↓7,4% p ₃ <0,001*	↓3,9% p ₃ <0,001*	↓5,7% p ₃ <0,001*	↓11,2% p ₃ <0,001*	↑14,4% p ₃ <0,001*
P	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); p₁-% по отношению к контрольной группе, p₂-% по отношению к 1 группе ФТВ, p₃-% по отношению к 2 группе с УПЭ, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Исследования доплерографических показателей у 50 беременных с УПЭ в третьем триместре показали, что, по сравнению с контрольной группой, отмечается достоверное увеличение ФВ на 7,9% (p<0,001);

повышение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 13,3% ($p < 0,001$) и на 12,9% ($p < 0,001$); на фоне увеличения преднагрузки и роста объемов желудочков КДО на 4,0% ($p < 0,001$) и уменьшения КСО на 8,2% ($p_1 = 0,018^*$) (таблица 4.4).

При сравнении этих показателей с данными 1 группы при ФТБ выявляется: достоверное снижение ФВ на 7,3% ($p < 0,001$); уменьшение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 5,6% ($p < 0,001$) и на 7,9% ($p < 0,001$); снижение объемов желудочков КДО и КСО на 20,4% ($p < 0,001$) и на 20,3% ($p < 0,001$) (таблица 4.4).

Исследования доплерографических показателей у 50 беременных с ТПЭ в третьем триместре показало, что по сравнению с контрольной группой отмечается: отсутствие статистически значимой разницы по ФВ ($p_1 = 1,000$); увеличение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 8,9% ($p < 0,001$) и на 6,5% ($p < 0,001$); на фоне увеличения пред- и постнагрузки, снижение объема желудочка КДО на 7,6% ($p < 0,001$) и повышение КСО и на 9,1% ($p < 0,001$). При сравнении этих показателей беременных с ТПЭ в третьем триместре с данными 1 группы ФТБ в третьем триместре выявляется достоверное снижение УО и, соответственно, ФВ на 14,1% ($p < 0,001$); уменьшение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 9,3% ($p < 0,001$) и на 13,2% ($p < 0,001$); снижение объемов желудочков КДО и КСО на 29,3% ($p < 0,001$) и на 5,3% ($p < 0,001$) (таблица 4.4).

Необходимо отметить, что сравнительным анализом этих показателей между беременными с УПЭ 2 группы и ТПЭ 3 группы выявлены значительные и статистически достоверные негативные сдвиги в соответствии с тяжестью течения преэклампсии: на фоне достоверного снижения УО также происходило снижение ФВ на 7,4% ($p < 0,001$); уменьшение систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 3,9% ($p < 0,001$) и на 5,7% ($p < 0,001$); снижение КДО на 11,2% ($p < 0,001$) и увеличения КСО и на 14,4% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.4).

Таким образом, как показали доплерографические исследования структурно-функционального состояния ЛЖ сердца, проведенные у при ФТБ, у них происходит адаптационное ремоделирование сердца и повышение его массы, что связано с необходимостью эффективного обеспечения системы кровообращения, метаболического обмена матери и плода.

У беременных с ТПЭ, по сравнению с УПЭ, по мере нарастания дисбаланса ВНС, преобладания симпатических влияний происходит усиление вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, нарушение общего и регионарного кровообращения с развитием синдрома «малого выброса», гипоперфузии органов и тканей, проводящих к резкому снижению маточно-плацентарного кровотока, ДВС-синдрому с нарушением микроциркуляции, метаболизма и гипоксии, что требовало целенаправленной персонализированной КИТ.

Необходимо отметить, что наиболее тяжелое течение беременности, развитие различных органных осложнений наблюдалось при ГипоКТ кровообращения, от которых зависели родоразрешение, прогноз и исход беременности.

ГЛАВА 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА

5.1. Состояние вегетативного баланса у беременных с преэклампсией после лечения

Как мы уже описывали в предыдущих главах нашего исследования, у беременных с ФТБ в третьем триместре преобладает умеренная симпатикотония, но при развитии гестоза или преэклампсии беременных происходит срыв адаптационных механизмов, связанных с дисбалансом ВНС. Этот процесс протекает во взаимосвязи с нарушениями эндотелиальной, гормональной, метаболической дисфункций и клинически проявляется чрезмерной активацией симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем с выраженными нарушениями кровообращения матери и плода, а также основных параметров гомеостаза. Выявленные разной степени выраженности нарушения вегетативного статуса у беременных с УПЭ, ТПЭ и их патогенетические взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией, режимами общего кровообращения позволили в комплексную интенсивную терапию, кроме протокольных базисных препаратов, стабилизирующих показатели гемодинамики, включить дополнительные средства, влияющие на патогенетические механизмы стабилизации ВНС и эндотелия сосудов.

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы провели сравнительную оценку лечения 50 беременных 2 группы с УПЭ и 50 беременных 3 группы с ТПЭ, разделенных соответственно на подгруппы: 2а (n=25, 25,0%) и 2б (n=25, 25,0%), а также на 3а (n=25, 25,0%) и 3б (n=25, 25,0%) в зависимости от полученной схемы лечения. Исследованные

беременные из подгрупп 2а и 3а получали стандартную схему, а из подгрупп 2б и 3б – стандартную, дополненную нами патогенетической (оптимизированная гипотензивная терапия в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции).

Полученные данные у беременных с УПЭ и ТПЭ после активного лечения показывают улучшение показателей вегетативного баланса проявляющееся снижением уровня симпатикотонии, которая ранее имела характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, эндотелиальной функции, а также повышения устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма связанных с реабилитацией адаптационных механизмов и стабилизацией иерархического соподчинения на всех уровнях центральной нервной системы. Эти положительные сдвиги у беременных более выражены при приеме медикаментозных средств по 2 схеме лечения по сравнению с 1 схемой, что подтверждается данными спектрального и фрактального анализа представленными в таблицах 5.1, 5.2.

Результаты сравнительного исследования кардиоинтервала R-R, показателей спектрального и фрактального анализа у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре до и после лечения, а также сравнительный анализ между схемами лечения в зависимости представлены в таблицах 5.1, 5.2.

Интерпретация показателей спектрального анализа в трех частотных диапазонах спектра мощностей у беременных с УПЭ 2-ой группы у которых при поступлении в клинику после КИТ выявила значительные положительные сдвиги в 2.а и 2.б подгруппах получивших соответственно стандартную и оптимизированную базисную+патогенетическую терапию.

Таблица 5.1. - Показатели спектрального анализа и индекса вегетативного баланса у беременных УПЭ и ТПЭ после 1 и 2 схем лечения (M±m)

Группы больных		S _{унч}	S _{нч}	S _{вч}	ИВБ, усл. Ед
2 группа УПЭ, n=50	2а подгруппа, n=25	0,26±0,01	0,47±0,01	0,22±0,01	2,13±0,08
		↓27,8% p ₁ <0,001*	↑42,4% p ₁ <0,001*	↓29,0% p ₁ <0,001*	↑52,1% p ₁ <0,001*
		↓7,1% p ₂ <0,001*	↑2,2% p ₂ <0,001*	↓18,5% p ₂ <0,001*	↑12,1% p ₂ <0,001*
		↑13,0% p ₃ <0,001*	↓9,6% p ₃ <0,001*	↑10,0% p ₃ <0,001*	↓23,9% p ₃ <0,001*
	2б подгруппа, n=25	0,30±0,01	0,44±0,01	0,26±0,01	1,70±0,05
		↓16,7% p ₁ <0,001*	↑33,3% p ₁ <0,001*	↓16,1% p ₁ <0,001*	↑21,4% p ₁ <0,001*
		↑7,1% p ₂ <0,001*	↓4,3% p ₂ <0,001*	↓3,7% p ₂ =0,015*	↓10,5% p ₂ <0,001*
		↑30,4% p ₃ <0,001*	↓15,4% p ₃ <0,001*	↑30,0% p ₃ <0,001*	↓39,3% p ₃ <0,001*
		↑15,4% p ₄ <0,001*	↓6,4% p ₄ <0,001*	↑18,2% p ₄ <0,001*	↓20,2% p ₄ <0,001*
	3 группа, ТПЭ n=50	3а подгруппа, n=25	0,24±0,01	0,59±0,01	0,19±0,01
↓33,3% p ₁ <0,001*			↑78,8% p ₁ <0,001*	↓38,7% p ₁ <0,001*	↑122,9% p ₁ <0,001*
↓14,3% p ₂ <0,001*			↑28,3% p ₂ <0,001*	↓29,6% p ₂ <0,001*	↑64,2% p ₂ <0,001*
↑26,3% p ₃ <0,001*			↓9,2% p ₃ <0,001*	↑58,3% p ₃ <0,001*	↓42,2% p ₃ <0,001*
3б подгруппа, n=25		0,29±0,01	0,49±0,01	0,23±0,01	2,12±0,05
		↓19,4% p ₁ <0,001*	↑48,5% p ₁ <0,001*	↓25,8% p ₁ <0,001*	↑51,4% p ₁ <0,001*
		↑3,6% p ₂ =0,025*	↑6,5% p ₂ <0,001*	↓14,8% p ₂ <0,001*	↑11,6% p ₂ <0,001*
		↑52,6% p ₃ <0,001*	↓24,6% p ₃ <0,001*	↑91,7% p ₃ <0,001*	↓60,7% p ₃ <0,001*
		↑20,8% p ₄ <0,001*	↓16,9% p ₄ <0,001*	↑21,1% p ₄ <0,001*	↓32,1% p ₄ <0,001*
P		p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): p₁ - % по отношению к контрольной группе, p₂ - % к 1 группе ФТБ; парный t критерий p₃ - % до к после; при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча: p₄ - % а к б подгруппе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

При сравнении трех частотных диапазонов спектра мощностей до и после лечения показало, что в 2а подгруппе отмечается повышение $S_{\text{Sunч}}$ на 13,0% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 10,0% ($p < 0,001$), снижение $S_{\text{Нч}}$ на 9,6% ($p < 0,001$) и ИВБ на 23,9% ($p < 0,001$); в 2б подгруппе соответственно на $S_{\text{Sunч}}$ на 30,4% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ на 30,0% ($p < 0,001$) и уменьшения $S_{\text{Нч}}$ на 15,4% ($p < 0,001$) и ИВБ на 39,3% ($p < 0,001$), что также подтверждает более эффективную коррекцию по схеме оптимизированной базисная+патогенетическая по сравнению со стандартной терапией (таблица 5.1).

При сравнении спектра мощностей этих диапазонов до и после лечения и по сравнению с группой ФТБ обнаружено, что в 2а подгруппе все еще отмечается снижение $S_{\text{Sunч}}$ на 7,1% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 18,5% ($p < 0,001$) и повышение $S_{\text{Нч}}$ на 2,2% ($p < 0,001$) и ИВБ на 12,1% ($p < 0,001$); в то же время в 2б подгруппе происходит увеличение показателей на $S_{\text{Sunч}}$ на 7,1% ($p < 0,001$) и уменьшения $S_{\text{Вч}}$ на 3,7% ($p_2 = 0,015^*$), $S_{\text{Нч}}$ на 4,3% ($p < 0,001$) и ИВБ на 10,5% ($p < 0,001$). Как свидетельствуют достоверные статистические данные, у беременных с УПЭ проведение оптимизированной базисной в сочетании с предложенной нами патогенетической терапией фактически способствовало сдвигам параметров гомеостаза в этой группе беременных женщин до уровня ФТБ. При этом у беременных, получивших только стандартную схему, сохранялись более выраженные негативные сдвиги во всех трех частотных диапазонах спектра мощностей, что требовало дальнейшей коррекции (таблица 5.1).

Полученные нами данные подтверждаются проведенным сравнительным анализом трех частотных диапазонов спектра мощностей до и после лечения, по сравнению с контрольной группой ПЗНЖДВ, при котором выявлено, что в 2а подгруппе все еще имеется снижение $S_{\text{Sunч}}$ на 27,0% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 29,0% ($p < 0,001$) на фоне повышения $S_{\text{Нч}}$ на 42,4% ($p < 0,001$) и ИВБ на 52,1% ($p < 0,001$); в 2б подгруппе снижение $S_{\text{Sunч}}$ на 16,7% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 16,1% ($p < 0,001$), повышение $S_{\text{Нч}}$ на 33,3% ($p < 0,001$) и ИВБ на 21,4% ($p < 0,001$), что также подтверждает более высокую эффективность

коррекции по схеме оптимизированной терапии – базисная + патогенетическая (таблица 5.1).

Проведенные исследования и анализ данных спектрального анализа в трех частотных диапазонах спектра мощностей у беременных с ТПЭ 3-ей группы после КИТ показали выраженную положительную динамику в 3а и 3б подгруппах, получивших соответственно стандартную и оптимизированную - базисную+патогенетическую - терапию, но более эффективную в 3б подгруппе (таблица 5.1).

При сравнении трех частотных диапазонов спектра мощностей до и после лечения в 3а подгруппе отмечается повышение $S_{\text{Sunч}}$ на 26,3% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 58,3% ($p < 0,001$), а также снижение $S_{\text{Нч}}$ на 9,2% ($p < 0,001$) и ИВБ на 42,2% ($p < 0,001$); в 3б подгруппе увеличение $S_{\text{Sunч}}$ на 52,6% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 91,7% ($p < 0,001$), уменьшение $S_{\text{Нч}}$ на 24,6% ($p < 0,001$) и ИВБ на 60,7% ($p < 0,001$), что доказывает эффективность схемы оптимизированной базисной+патогенетической терапии, по сравнению со стандартной (таблица 5.1).

При сравнении спектра мощностей этих диапазонов до и после лечения и сравнение этих данных с показателями ФТБ также отмечается, что в 3а подгруппе происходит снижение $S_{\text{Sunч}}$ на 14,3% ($p < 0,001$), $S_{\text{Вч}}$ - на 29,6% ($p < 0,001$) на фоне увеличения $S_{\text{Нч}}$ на 28,3% ($p < 0,001$) и ИВБ на 64,2% ($p < 0,001$); при этом в 3б подгруппе происходят более выраженные и достоверные положительные сдвиги: увеличение на $S_{\text{Sunч}}$ на 3,6% ($p_2 = 0,025^*$), $S_{\text{Нч}}$ - на 6,5% ($p < 0,001$), ИВБ - на 11,6% ($p < 0,001$) при снижении $S_{\text{Вч}}$ на 14,8% ($p < 0,001$). Т.е. фактически показатели трех частотных диапазонов спектра мощностей у беременных с ТПЭ в 3б подгруппе, которые получили оптимизированную базисную+патогенетическую терапию, более значимо приближались к показателям женщин с ФТБ, по сравнению с традиционной коррекцией. При этом в 3а подгруппе, несмотря на проведенную стандартную терапию, все еще присутствовал дисбаланс ВНС, процессы симпатикотонии и других нарушений гомеостаза, что требовало

коррекции дальнейшей тактики лечения с включением в КИТ препаратов патогенетического воздействия (симпатолитиков, донаторов оксида азота, антиоксидантов и др.), а также коррекции артериальной гипертензии с учетом расчета типа кровообращения после полученного предварительно лечения.

Сравнительный анализ трех частотных диапазонов спектра мощностей до и после лечения, по сравнению с контрольной группой ПЗНЖДВ, также подтверждает более высокую эффективность коррекции по схеме оптимизированной (базисной+патогенетической) терапии. Выявлено, что в 3а подгруппе все еще сохраняется снижение $S_{\text{нч}}$ на 33,3% ($p < 0,001$), $S_{\text{вч}}$ - на 38,7% ($p < 0,001$), а также повышение $S_{\text{нч}}$ на 78,8% ($p < 0,001$), ИВБ - на 122,9% ($p < 0,001$); в 3б подгруппе отмечалось уменьшение $S_{\text{нч}}$ на 19,4% ($p < 0,001$), $S_{\text{вч}}$ - на 25,8% ($p < 0,001$) на фоне повышения $S_{\text{нч}}$ на 48,5% ($p < 0,001$), ИВБ - на 51,4% ($p < 0,001$) (таблица 5.1).

Непосредственный анализ показателей в зависимости от подбора медикаментов и обоснованности терапии по 1 и 2 схемам показал, что у беременных с УПЭ в 2а подгруппе, по сравнению с 2б подгруппой, все еще отмечается повышение $S_{\text{нч}}$ на 15,4% ($p < 0,001$), $S_{\text{вч}}$ - на 18,2% ($p < 0,001$), а также снижение $S_{\text{нч}}$ на 6,4% ($p < 0,001$) и ИВБ на 20,2% ($p < 0,001$). В то же время у беременных с ТПЭ в 3а подгруппе, по сравнению с 3б подгруппой, происходит увеличение $S_{\text{нч}}$ на 20,8% ($p < 0,001$), $S_{\text{вч}}$ - на 21,1% ($p < 0,001$), повышение $S_{\text{нч}}$ на 16,9% ($p < 0,001$) и ИВБ на 32,1% ($p < 0,001$).

Полученные статистические данные еще раз указывают на необходимость включения в стандартную терапию артериальной гипертензии не только магниальной терапии, но также малых доз симпатолитиков, корректоров эндотелиальной дисфункции, донаторов оксида азота и антиоксидантных препаратов.

Результаты сравнительного исследования кордиоинтервала R-R и фрактального анализа у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре до и после лечения, а также сравнительный анализ между предложенными схемами лечения представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2. - Показатели фрактального анализа у беременных УПЭ и ТПЭ после 1 и 2 схем лечения в (M±m)

Группы больных		RR, mc	Q _{RR}	β
2 группа УПЭ, n=50	2а подгруппа, n=25	643,4±6,6	0,67±0,01	0,86±0,01
		↓18,1% p ₁ =0,001*	↓32,3% p ₁ <0,001*	↓11,3% p ₁ <0,001*
		↓1,1% p ₂ <0,001*	↓4,3% p ₂ <0,001*	↓4,4% p ₂ <0,001*
		↑6,2% p ₃ <0,001*	↑15,5% p ₃ <0,001*	↑14,7% p ₃ <0,001*
	2б подгруппа, n=25	681,2±4,2	0,72±0,01	0,91±0,01
		↓13,3% p ₁ <0,001*	↓27,3% p ₁ <0,001*	↓6,2% p ₁ <0,001*
		↑4,8% p ₂ <0,001*	↑2,9% p ₂ =0,012*	↑1,1% p ₂ =0,795
		↑12,4% p ₃ <0,001*	↑24,1% p ₃ <0,001*	↑21,3% p ₃ <0,001*
		↑5,9% p ₄ <0,001*	↑7,5% p ₄ <0,001*	↑5,8% p ₄ <0,001*
3 группа, ТПЭ n=50	3а подгруппа, n=25	590,3±6,6	0,52±0,01	0,69±0,01
		↓24,8% p ₁ <0,001*	↓47,5% p ₁ <0,001*	↓28,9% p ₁ <0,001*
		↓9,2% p ₂ <0,001*	↓25,7% p ₂ <0,001*	↓23,3% p ₂ <0,001*
		↑7,2% p ₃ <0,001*	↑23,8% p ₃ <0,001*	↑19,0% p ₃ <0,001*
	3б подгруппа, n=25	610,3±4,1	0,59±0,01	0,77±0,01
		↓22,3% p ₁ <0,001*	↓40,4% p ₁ <0,001*	↓20,6% p ₁ <0,001*
		↓6,2% p ₂ <0,001*	↓15,7% p ₂ <0,001*	↓14,4% p ₂ <0,001*
		↑10,9% p ₃ <0,001*	↑40,5% p ₃ <0,001*	↑32,8% p ₃ <0,001*
		↑3,4% p ₄ <0,001*	↑13,5% p ₄ <0,001*	↑11,6% p ₄ <0,001*
Р		p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): p₁-% по отношению к контрольной группе, p₂-% к 1 группе ФТБ; парный t критерий p₃-% до к после; при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча: p₄-% а к б подгруппе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

При интерпретации показателей фрактальной оценки ($R-R$, σ_{RR} , β) у беременных с УПЭ 2-ой группы (2а подгруппа получала стандартную, 2б подгруппа - оптимизированную базисную+патогенетическую терапию) выявлена положительная динамика, более выраженная во второй подгруппе.

При проведении фрактальной оценки до и после лечения по 1-ой и 2-ой схемам выявлено, что в 2а подгруппе отмечается повышение по $R-R$ интервалу на 6,2% ($p<0,001$), σ_{RR} - на 15,5% ($p<0,001$), β - на 14,7% ($p<0,001$); в 2б подгруппе - соответственно на 12,4% ($p<0,001$), σ_{RR} на 24,1% ($p<0,001$), β на 21,3% ($p<0,001$). Полученные данные по показателям фрактальной оценки ($R-R$, σ_{RR} , β) у беременных с УПЭ 2-ой группы свидетельствуют о повышении устойчивости экстракардиальной регуляции сердечного ритма на фоне улучшения гормонального, иммунного и гомеостатического статусов беременной женщины, а также восстановлении интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны центральных отделов нервной системы. Эти процессы протекали более выражено у беременных с УПЭ 2-ой группы в 2б подгруппе, больные которой получали оптимизированную базисную+патогенетическую терапию (таблица 5.2).

При сравнении показателей фрактального анализа до и после лечения, по сравнению с группой ФТБ, в 2.а подгруппе отмечается уменьшение по $R-R$ интервалу на 1,1% ($p<0,001$), σ_{RR} - на 4,3% ($p<0,001$), β - на 4,4% ($p<0,001$); в то же время в 2.б подгруппе соответственно выявляется увеличение этих же показателей на 4,8% ($p<0,001$), на 2,9% ($p_1=0,012$), на 1,2% ($p_2=0,795$).

Полученные данные свидетельствуют о стабилизации ВНС, параметров фрактального анализа у беременных с УПЭ в обеих подгруппах, а также статистически незначительную разницу после проведенного лечения по 1 и 2 схемам к параметрам беременных женщин с физиологическим течением, однако более эффективного во 2б подгруппе.

Сравнительный анализ $R-R$, σ_{RR} и β до и после лечения и сравнение их с контрольной группой ПЗНЖДВ также подтверждает более эффективную

коррекцию по схеме оптимизированной базисной + патогенетической терапии, при этом выявлено, что в 2а подгруппе все еще отмечается их снижение на 18,1% ($p<0,001$), на 32,3% ($p<0,001$) и на 11,3% ($p<0,001$); при чем в 2.б подгруппе эти показатели соответственно уменьшились на 13,3% ($p<0,001$), на 27,3% ($p<0,001$) и на 6,2% (таблица 5.2).

Анализ показателей фрактальной оценки R-R, σ_{RR} , β у беременных с УПЭ 2-ой группы, в зависимости от проведенной терапии по 1 и 2 схемам показал, что у беременных с УПЭ в 2.а подгруппе по сравнению с 2.б подгруппой остается их повышение на 5,9% ($p<0,001$), на 7,5% ($p<0,001$) и на 5,8% ($p<0,001$), указывающее на более эффективную комбинацию базисной+патогенетической терапии в этой группе беременных женщин.

Интерпретация показателей фрактальной оценки (R-R, σ_{RR} , β) у беременных с ТПЭ 3-ой группы, которым, соответственно, проведена стандартная в 2а подгруппе и оптимизированная – базисная + патогенетическая терапия - в 2.б подгруппе показала значительные положительные сдвиги, при этом более эффективные во второй подгруппе.

При проведении фрактальной оценки до и после лечения по 1-ой и 2-ой схемам выявлено, что в 3.а подгруппе отмечается повышение по R-R интервалу на 7,2% ($p<0,001$), σ_{RR} - на 23,8% ($p<0,001$), β на - 19,0% ($p<0,001$); в 3б подгруппе - соответственно на 10,9% ($p<0,001$), на 40,5% ($p<0,001$), на 32,8% ($p<0,001$). Полученные данные по показателям фрактального анализа R-R, σ_{RR} , β у беременных с ТПЭ 3-ой группы свидетельствуют о статистически достоверных процессах повышения устойчивости экстракардиальной регуляции сердечного ритма и значительной реабилитации интеграции системных связей со стороны центральных отделов нервной системы и ее вегетативных структур, с выраженными положительными сдвигами в гомеостатическом статусе беременных женщин.

Необходимо также отметить, что в 3б подгруппе беременных с ТПЭ 3-ой группы эти процессы протекали более интенсивно, соответственно, восстановление проходило более эффективно, что подтверждаются

статистическими сравнительными данными до и после анализа R-R, σ_{RR} , β в зависимости от схемы коррекции (таблица 5.2).

При сравнении показателей фрактального анализа до и после лечения, по сравнению с группой ФТБ, в 3а подгруппе происходит уменьшение по R-R интервалу на 9,2% ($p < 0,001$), σ_{RR} - на 25,7% ($p < 0,001$), β - на 23,3% ($p < 0,001$); в 3б подгруппе отмечается снижение аналогичных показателей на 6,2% ($p < 0,001$), на 15,7% ($p < 0,001$), на 14,4% ($p < 0,001$) соответственно. Полученные данные до и после лечения и их сравнение с показателями группы ФТБ показывают значительную стабилизацию ВНС (симпатической и парасимпатической) и соответственно ЭКР сердечного ритма со стороны ЦНС в 3б подгруппе и необходимость их дальнейшей коррекции до показателей ФТБ, а также настоятельную необходимость дальнейшего лечения в 3а подгруппе и его корректировку согласно 2 схеме лечения беременных женщин ТПЭ. Мы обосновываем это тем, что показатели σ_{RR} и β , несмотря на проведенное лечение по стандартной схеме, остаются на достаточно высоких цифрах, т.к. сохраняется высокий тонус стохастической регуляции ВСР, т.е. гомеостатический процесс устойчивости регуляции сердечного ритма и его отклонения от режима нормальной регуляции (25,7%, $p < 0,001$). При этом недостаточно эффективно восстановлена интеграция системных связей, формирующих ЭКР со стороны центральных отделов нервной системы - 23,3% ($p < 0,001$).

Эти же данные подтверждает сравнительный анализ R-R, σ_{RR} , β до и после лечения, по сравнению с контрольной группой ПЗНЖДВ. Выявлено, что в 3а подгруппе все еще отмечается снижение R-R на 24,8% ($p < 0,001$), σ_{RR} - на 47,5% ($p < 0,001$) и β - на 28,9% ($p < 0,001$); причем в 3б подгруппе эти показатели соответственно уменьшились R-R на 22,3% ($p < 0,001$), σ_{RR} - на 40,4% ($p < 0,001$) и β - на 20,6% (таблица 5.2).

Анализ эффективности лечения беременных женщин с ТПЭ 3-ой группы по показателям фрактальной оценки R-R, σ_{RR} , β , в зависимости от

проведенной терапии по 1 и 2 схемам, показал, что в 3а подгруппе, по сравнению с 3б подгруппой, все еще отмечается их повышение на 3,4% ($p < 0,001$), на 13,5% ($p < 0,001$) и на 11,6% ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности проведения базисной в сочетании с патогенетической терапии, по сравнению со стандартным лечением, проводимым беременным женщинам с преэклампсией в третьем триместре.

Таким образом, проведенные исследования и статистический анализ показателей спектрального, фрактального анализа, а также клинической оценки проявления функционирования ВНС, ССС до и после КИТ у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре в зависимости от применяемых схем лечения (1 схема – стандартная, 2 схема оптимизированная – стандартная в сочетании с патогенетической) показали положительные сдвиги, наиболее выраженные после применения 2 схемы. Это выражалось коррекцией ЭКР сердечного ритма со стороны ЦНС и восстановлением влияния гипоталамо-гипофизарного комплекса, лимбической системы на эндотелиальную и другие дисфункции (повышение и улучшение показателя $\Delta f_{\text{унч}} = 4,0 \times 10^{-3} \dots 4,0 \times 10^{-2}$ Гц); улучшением барорегуляторной активности за счет более сбалансированного функционирования симпатической и парасимпатической систем (снижение и улучшение $\Delta f_{\text{нч}} = 4,0 \times 10^{-2} \dots 0,15$ Гц); спектра активности объемной (парасимпатической, дыхательной) регуляции и повышением влияния парасимпатической активации при симпатикотонии (повышение и улучшение $\Delta f_{\text{вч}} = 0,15 \dots 0,4$ Гц); снижением индекса вегетативного баланса за счет направленности вегетативного сдвига в сторону сбалансирования симпатической и парасимпатической активации нервной системы ($S_{\text{нч}} / S_{\text{вч}}$); улучшением гомеостатических процессов и устойчивости регуляции сердечного ритма (повышение R-R и уменьшение тахикардии) и его variability (повышение σ_{RR} и устойчивости) за счет стабилизации и восстановления интеграции системных связей со стороны центральных отделов нервной системы (повышение и улучшение β).

Выявленные положительные сдвиги в балансе ЦНС и ВНС, стабилизация эндотелиальной функции, снижение симпатического тонуса и повышение парасимпатической активности, а также улучшение их баланса указывают на эффективную направленность оптимизированной базисной в сочетании с патогенетической терапии вследствие реабилитации и восстановления эффективной регуляции адаптационных механизмов, функционирующих при беременности у женщин в третьем триместре. Необходимо отметить, что применение 1 схемы лечения при УПЭ и ТПЭ также восстанавливает эти адаптационные и регулирующие механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС, но всего лишь до уровня компенсации, а никак не до уровня физиологического течения беременности, что требует дальнейшего мониторинга, лечения до и после родоразрешения.

Несмотря на проведенную терапию, из общего количества 50 беременных с УПЭ из 25 больных подгруппы 2а, получавшей стандартную протокольную терапию, у 3 (12,0%) в последующем развилась ТПЭ. Из общего количества 50 беременных с ТПЭ из 25 больных 3а подгруппы, получавшей стандартную протокольную терапию, у 3 (12,0%) в последующем развилась эклампсия и еще у 5 (20%) наблюдались клинические и лабораторные признаки УПЭ.

Полученные данные еще раз указывают на то, что необходим комплексный подход и персонализированная патогенетическая терапия преэклампсии любого уровня с применением неинвазивного мониторинга R-R интервала и его спектрального анализа и фрактальной оценки для возможности проведения патогенетической терапии с учетом функционального состояния ВНС, её симпатического и парасимпатического влияния, контроля индекса вегетативного баланса, устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, степени выраженности эндотелиальной дисфункции и гомеостаза в целом, нарушения типа кровообращения.

5.2. Состояние кровообращения у беременных с преэклампсией после лечения

У беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре при поступлении в клинику и родильные дома нами определялся тип и режим кровообращения, с целью проведения сравнительного анализа показателей гемодинамики и эффективности коррекции артериальной гипертензии с учетом проведенной терапии, а также необходимости целевого и персонализированного подбора медикаментов и контроля состояния.

При поступлении у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре наблюдается гемодинамическая неоднородность: у беременных с УПЭ 2 группы из общего количества 50 больных у 35 (70,0%) выявлен ЭуКТ, у 15 (30,0%) - ГиперКТ; у беременных с ТПЭ 3 группы из общего количества 50 больных у 14 (28,0%) имелся ЭуКТ, у 24 (48,0%) - ГиперКТ и у 12 (24,0%) - ГипоКТ.

В связи с выявленной неоднородностью кровообращения беременные с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре, а также исходя из целей и задач исследования терапия проводилась в зависимости от имеющегося типа гемодинамики матери, условно разделены на подгруппы: во 2 группе с УПЭ из 35 (70,0%) с выявленным ЭуКТ кровообращения – 2.1а подгруппа (n=17, 48,6%) и 2.1б подгруппа (n=15, 42,8%), также 15 (30,0%) беременных с ГиперКТ разделены - 2.2а подгруппу (n=7, 46,7%) и 2.2б подгруппу (n=8, 53,4%) (таблицы 5.3, 5.4).

50 беременных 3 группы с ТПЭ также в зависимости от режима кровообращения условно разделены: 14 (28,0%) пациенток с ЭуКТ – на 3.1а подгруппу (n=7, 50,0%) и 3.1б подгруппу (n=7, 50,0%), из 24 (48,0%) с ГиперКТ – на 3.2а подгруппу (n=12, 50,0%) и 3.2б подгруппу (n=12, 50,0%); из 12 (24,0%) с ГипоКТ - 3.3а подгруппа (n=6, 50,0%) и 3.3б подгруппа (n=6, 50,0%). Разделение на подгруппы проведено в соответствии с полученной схемой лечения: подгруппы 2а и 3а принимали стандартную схему, а

Таблица 5.3. - Показатели общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ сердца у беременных с УПЭ в третьем триместре после лечения (M±m)

Группы/подгруппы больных	АДсис	АДдиас	СДД	ЧСС	УО	СВ	СИ	ОПСС
	мм рт.ст.	мм рт.ст.	мм рт.ст.	уд в мин	Мл	л/мин	л/мин×м ²	дин/с×см ↓5
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.1a ЭуКТ, n=17	135,1±2,6	79,2±2,1	97,8±2,0	90,2±2,3	74,1±1,6	6,7±0,2	4,2±0,1	1169,0±35,7
	↑14,2% p ₁ <0,001*	↑9,4% p ₁ <0,001*	↑11,6% p ₁ <0,001*	↑32,1% p ₁ <0,001*	↑13,5% p ₁ <0,001*	↑49,9% p ₁ <0,001*	↑50,5% p ₁ <0,001*	↓25,6% p ₁ <0,001*
	↓7,0% p ₂ <0,001*	↓21,8% p ₂ <0,001*	↓15,7% p ₂ <0,001*	↑9,7% p ₂ <0,001*	↑1,1% p ₂ =0,004*	↑11,4% p ₂ <0,001*	↑19,9% p ₂ <0,001*	↓24,2% p ₂ <0,001*
2.1б ЭуКТ, n=18	123,5±1,1	72,3±1,5	89,4±1,2	81,5±2,3	83,2±2,2	6,8±0,3	4,3±0,2	1057,0±58,8
	↑4,4% p ₁ <0,001*	↓0,1% p ₁ =1,000	↑1,9% p ₁ =0,316	↑19,3% p ₁ <0,001*	↑27,4% p ₁ <0,001*	↑52,0% p ₁ <0,001*	↑52,7% p ₁ <0,001*	↓32,87 p ₁ <0,001*
	↓15,0% p ₂ <0,001*	↓28,6% p ₂ <0,001*	↓22,9% p ₂ <0,001*	↓0,9% p ₂ =0,255	↑13,5% p ₂ <0,001*	↑13,0% p ₂ <0,001*	↑21,6% p ₂ <0,001*	↓31,4% p ₂ <0,001*
	↓8,6% p ₃ <0,001*	↓8,7% p ₃ <0,001*	↓8,6% p ₃ <0,001*	↓9,6% p ₃ <0,001*	↑12,3% p ₃ <0,001*	↑1,5% p ₃ =0,392	↑1,5% p ₃ =0,392	↓9,7% p ₃ <0,001*
2.2a ГиперКТ, n=7	141,6±1,3	88,1±1,1	105,9±1,0	80,3±1,8	64,0±0,8	5,1±0,7	3,2±0,1	1650,2±24,5
	↑19,7% p ₁ <0,001*	↑21,7% p ₁ <0,001*	↑20,8% p ₁ <0,001*	↑17,6% p ₁ <0,001*	↓2,0% p ₁ =0,940	↑15,2% p ₁ <0,001*	↑15,7% p ₁ =0,001*	↑5,0% p ₁ =0,836
	↓10,4% p ₂ <0,001*	↓18,7% p ₂ <0,001*	↓15,3% p ₂ <0,001*	↓16,7% p ₂ <0,001*	↓13,6% p ₂ <0,001*	↓27,6% p ₂ <0,001*	↓23,2% p ₂ <0,001*	↑17,8% p ₂ <0,001*

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.26 ГиперКТ, n=8	129,3±1,7	79,6±2,6	96,2±2,1	74,1±4,6	70,8±1,7	5,2±0,3	3,3±0,2	1472,1±94, 1
	↑9,3% p ₁ <0,001*	↑9,9% p ₁ <0,001*	↑9,7% p ₁ <0,001*	↑8,5% p ₁ =0,020*	↑8,4% p ₁ <0,001*	↑16,6% p ₁ <0,001*	↑17,1% p ₁ <0,001*	↓6,3 p ₁ =0,170
	↓18,2% p ₂ <0,001*	↓26,6% p ₂ <0,001*	↓23,0% p ₂ <0,001*	↓23,1% p ₂ <0,001*	↓4,5% p ₂ =0,028*	↓26,8% p ₂ <0,001*	↓22,3% p ₂ <0,001*	↑5,1% p ₂ =0,130
	↓8,7% p ₃ <0,001*	↓9,6% p ₃ <0,001*	↓9,2% p ₃ <0,001*	↓7,7% p ₃ <0,001*	↓10,6% p ₃ <0,001*	↓1,2% p ₃ =0,443	↓1,2% p ₃ =0,443	↓10,8% p ₃ <0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): p₁-% по отношению к контрольной группе; парный t критерий p₂-% до к после; при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча: p₃-% а к б подгруппе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

подгруппы 2б и 3б – стандартную в сочетании с предложенной нами патогенетической (оптимизированная гипотензивная терапия в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции).

У беременных 2 группы с УПЭ в основном (70,0%) выявлялся ЭуКТ кровообращения. На фоне получения 1 и 2 схем лечения, при сравнении показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после медикаментозной коррекции отмечено: в 2.1а подгруппе достоверное снижение АДсис (мм рт.ст.) на 7,0% ($p < 0,001$), АДдиас (мм рт.ст.) - на 21,8% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 15,7% ($p < 0,001$); ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) - на 24,3% ($p < 0,001$), на фоне увеличения УО на 1,1% ($p = 0,004^*$), СВ - на 11,4% ($p < 0,001$) и СИ - на 11,4% ($p < 0,001$); в 2.1б подгруппе происходило достоверное уменьшение АДсис на 15,0% ($p < 0,001$), АДдиас - на 28,6% ($p < 0,001$), СДД - на 22,9% ($p < 0,001$); ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) - на 31,4% ($p < 0,001$), наблюдалось увеличение УО на 13,5% ($p < 0,001$), СВ - на 13,0% ($p < 0,001$) и СИ - на 21,6% ($p < 0,001$).

Сравнение показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения с показателями контрольной группы показало, что в 2.1а подгруппе все еще остается достоверно повышенным АДсис на 14,2% ($p < 0,001$), АДдиас - на 9,4% ($p < 0,001$), СДД - на 11,6% ($p < 0,001$); ОПСС оказалось сниженным на 25,6% ($p < 0,001$) и, соответственно, увеличенным УО на 13,5% ($p < 0,001$), СВ - на 49,9% ($p < 0,001$) и СИ - на 50,5% ($p < 0,001$); в 2.1б подгруппе процесс проявлялся достоверным увеличением АДсис всего на 4,4% ($p < 0,001$), снижением АДдиас на 0,1% ($p = 1,000$), СДД на 1,9% ($p = 0,316$) и ОПСС на 32,8% ($p < 0,001$), при этом оказались повышенными УО на 27,4% ($p < 0,001$), СВ - на 52,0% ($p < 0,001$) и СИ - на 52,7% ($p < 0,001$).

Полученные данные параметров общего кровообращения до и после лечения беременных женщин УПЭ 2 группы с ЭуКТ кровообращения, а также сравнение их с показателями контрольной группы указывают на оптимальное

приближение этих показателей к данным при ФТБ в 2.1б подгруппе, получивших оптимизированную КИТ (таблица 5.3).

У беременных 2 группы в 30,0% случаев выявлялся ГиперКТ кровообращения, также в зависимости от целей и задач исследования, получавших 1 и 2 схемы лечения. Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после терапии выявил: в 2.2а подгруппе статистически достоверное снижение АДсис (мм рт.ст) на 10,4% ($p<0,001$), АДдиас (мм рт.ст) на 18,7% ($p<0,001$), СДД (мм рт.ст) на 15,3% ($p<0,001$); ЧСС на 16,7% ($p<0,001$); снижения ОПСС ($\text{дин/с}\times\text{см}^{-5}$) на 17,8% ($p<0,001$) соответственно уменьшения УО на 13,6% ($p<0,001$), СВ на 27,6% ($p<0,001$) и СИ на 23,2% ($p<0,001$); в 2.2б подгруппе отмечалось достоверное уменьшение АДсис на 18,2% ($p<0,001$), АДдиас на 26,6% ($p<0,001$), СДД на 23,0% ($p<0,001$); увеличения ОПСС на 5,1% ($p=0,130$) соответственно наблюдалось снижение ЧСС на 23,1% ($p<0,001$), УО на 4,5% ($p=0,028$), СВ на 26,8% ($p<0,001$) и СИ на 22,3% ($p<0,001$).

Проведенный сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения с показателями контрольной группы показал: в 2.2а подгруппе все еще остается достоверно повышенными показатели АДсис на 19,7% ($p<0,001$), АДдиас на 21,7% ($p<0,001$), СДД на 20,8% ($p<0,001$); ЧСС на 17,6% ($p<0,001$), ОПСС на 5,6% ($p=0,836$) и в тоже время соответственно сниженным УО на 2,0% ($p=0,940$), а также повышенными СВ на 15,2% ($p<0,001$) и СИ на 15,7% ($p<0,001$); в 2.2б подгруппе процессы проявлялся достоверным увеличением АДсис всего на 9,3% ($p<0,001$), АДдиас на 9,9% ($p<0,001$), СДД на 9,7% ($p<0,001$), ЧСС на 8,5% ($p=0,020$) и снижением ОПСС на 6,3% ($p=0,170$) соответственно отмечалось повышение УО на 8,4% ($p<0,001$), СВ на 16,6% ($p<0,001$) и СИ на 17,1% ($p<0,001$).

Выявленные изменения показателей общего кровообращения до и после лечения беременных женщин УПЭ 2 группы с ГиперКТ кровообращения, а также к показателям контрольной группы указывает, что более эффективное

лечение отмечается в 2.1б подгруппе, так как эти показатели оказались более близкими к данным при ФТБ (таблица 5.3). Это подтверждается проведенным анализом показателей кровообращения в зависимости от схемы лечения.

Проведенный сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 2.1а и 2.1б подгруппами показало, что в 2.2б подгруппе достоверно сниженными АДсис на 8,6% ($p<0,001$), АДдиас на 8,7% ($p<0,001$), СДД на 8,6% ($p<0,001$); ЧСС на 9,6% ($p<0,001$), ОПСС на 9,7% ($p<0,001$), соответственно отмечается повышение УО на 12,3% ($p<0,001$), СВ на 1,5% ($p=0,392$) и СИ на 1,5% ($p=0,392$); в 2.2б подгруппе достоверно сниженными АДсис на 8,7% ($p<0,001$), АДдиас на 9,6% ($p<0,001$), СДД (мм рт.ст) на 9,2% ($p<0,001$); ЧСС на 7,7% ($p<0,001$), ОПСС на 10,8% ($p<0,001$), соответственно уменьшен УО на 10,6% ($p<0,001$), а также повышенными СВ на 1,5% ($p=0,443$) и СИ на 1,5% ($p=0,443$) (таблица 5.3).

У беременных с ТПЭ 3 группы у 28,0% пациентов отмечался ЭуКТ кровообращения, у 48,0% - ГиперКТ, 24,0% - ГипоКТ. В зависимости от проведения лечения по 1 или 2 схемам, при сравнении показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после коррекции выявлено, что на фоне ЭуКТ: в 3.1а подгруппе отмечается достоверное снижение АДсис (мм рт.ст.) на 19,4% ($p<0,001$), АДдиас (мм рт.ст.) - на 32,3% ($p<0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 26,9% ($p<0,001$); ОПСС ($\text{дин/с}\times\text{см}^{-5}$) - на 39,9% ($p<0,001$), при этом происходит увеличение УО на 20,4% ($p<0,001$), СВ - на 22,1% ($p<0,001$), СИ - на 26,9% ($p<0,001$); в 3.1б подгруппе достоверное уменьшение АДсис на 26,6% ($p<0,001$), АДдиас - на 38,0% ($p<0,001$), СДД - на 33,2% ($p<0,001$); ОПСС ($\text{дин/с}\times\text{см}^{-5}$) - на 46,4% ($p<0,001$) на фоне повышения УО на 34,8% ($p<0,001$), СВ - на 25,2% ($p<0,001$) и СИ - на 30,1% ($p<0,001$) (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Показатели общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ сердца у беременных с ТПЭ в третьем триместре после лечения (M±m)

Группы /подгруппы больных	АДсис мм рт.ст.	АДдиас мм рт.ст.	СДД мм рт.ст.	ЧСС уд в мин	УО мл	СВ л/мин	СИ л/мин×м²	ОПСС дин/с×см¹⁵
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.1а ЭуКТ, n=7	135,6±1,7	78,9±1,7	97,8±1,4	89,1±1,3	72,6±1,0	6,5±0,1	4,1±0,1	1209,3±26,3
	↑14,6% p ₁ <0,001*	↑9,0% p ₁ <0,001*	↑11,5% p ₁ <0,001*	↑30,5% p ₁ <0,001*	↑11,2% p ₁ <0,001*	↑45,0% p ₁ <0,001*	↑45,7% p ₁ <0,001*	↓23,0% p ₁ <0,001*
	↓19,4% p ₂ <0,001*	↓32,3% p ₂ <0,001*	↓26,9% p ₂ <0,001*	↓0,9% p ₂ =0,557	↑20,4% p ₂ <0,001*	↑22,1% p ₂ <0,001*	↑26,9% p ₂ <0,001*	↓39,9% p ₂ <0,001*
3.1б ЭуКТ, n=7	123,6±1,1	72,3±1,5	89,4±0,7	81,6±1,0	81,3±1,1	6,6±0,1	4,2±0,1	1078,8±25,7
	↑4,5% p ₁ =0,084	↓0,2% p ₁ =1,000	↑1,9% p ₁ =0,872	↑19,5% p ₁ <0,001*	↑24,5% p ₁ <0,001*	↑48,7% p ₁ <0,001*	↑49,4% p ₁ <0,001*	↓31,3% p ₁ <0,001*
	↓26,6% p ₂ <0,001*	↓38,0% p ₂ <0,001*	↓33,2% p ₂ <0,001*	↓7,6% p ₂ =0,001*	↑34,8% p ₂ <0,001*	↑25,2% p ₂ <0,001*	↑30,1% p ₂ <0,001*	↓46,4% p ₂ <0,001*
	↓8,8% p ₃ <0,001*	↓8,4% p ₃ <0,001*	↓8,6% p ₃ <0,001*	↓8,4% p ₃ <0,001*	↑12,0% p ₃ <0,001*	↑2,6% p ₃ =0,036*	↑2,6% p ₃ =0,036*	↓10,8% p ₃ <0,001*
3.2а ГиперКТ, n=12	146,5±2,6	88,1±1,8	107,6±1,8	85,1±2,3	64,2±2,1	5,5±0,2	3,4±0,1	1578,3±62,6
	↑23,8% p ₁ <0,001*	↑21,7% p ₁ <0,001*	↑22,7% p ₁ <0,001*	↑24,6% p ₁ <0,001*	↓1,7% p ₁ =0,891	↑22,5% p ₁ <0,001*	↑23,0% p ₁ <0,001*	↑0,5 p ₁ =1,000
	↓16,4% p ₂ <0,001*	↓26,8% p ₂ <0,001*	↓22,4% p ₂ <0,001*	↓26,4% p ₂ <0,001*	↑10,3% p ₂ <0,001*	↓18,5% p ₂ <0,001*	↓14,3% p ₂ <0,001*	↓4,4% p ₂ =0,002*
3.2б ГиперКТ, n=12	134,2±2,1	79,6±2,3	97,8±1,9	77,2±2,0	71,8±1,6	5,5±0,2	3,5±0,1	1412,5±50,1
	↑13,4% p ₁ <0,001*	↑9,9% p ₁ <0,001*	↑11,5% p ₁ <0,001*	↑13,0% p ₁ <0,001*	↑10,0% p ₁ <0,001*	↑23,3% p ₁ <0,001*	↑25,6% p ₁ <0,001*	↓10,1% p ₁ <0,001*

Продолжение таблицы 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	↓23,4% p ₂ <0,001*	↓33,9% p ₂ <0,001*	↓29,5% p ₂ <0,001*	↓33,2% p ₂ <0,001*	↑23,4% p ₂ <0,001*	↓17,9% p ₂ <0,001*	↓12,5% p ₂ <0,001*	↓14,5% p ₂ <0,001*
	↓8,4% p ₃ <0,001*	↓9,6% p ₃ <0,001*	↓9,1% p ₃ <0,001*	↓9,3% p ₃ <0,001*	↓11,8% p ₃ <0,001*	↑0,7% p ₃ =0,254	↑2,1% p ₃ =0,254	↓10,5% p ₃ <0,001*
3.3а ГипоКТ, n=6	162,3±1,4	96,2±1,2	118,2±0,7	107,8±1,5	75,3±1,5	8,1±0,1	5,1±0,1	1164,6±15,5
	↑37,2% p ₁ <0,001*	↑32,9% p ₁ <0,001*	↑34,8% p ₁ <0,001*	↑57,8% p ₁ <0,001*	↑15,3% p ₁ <0,001*	↑82,0% p ₁ <0,001*	↑82,8% p ₁ <0,001*	↓25,9% p ₁ <0,001*
	↓10,1% p ₂ <0,001*	↓21,9% p ₂ <0,001*	↓16,9% p ₂ <0,001*	↑26,5% p ₂ <0,001*	↑69,2% p ₂ <0,001*	↑146,0% p ₂ <0,001*	↑168,2% p ₂ <0,001*	↓66,4% p ₂ <0,001*
3.3б ГипоКТ, n=6	135,8±1,5	79,5±1,1	98,3±0,9	89,7±2,1	83,5±1,1	7,5±0,3	4,7±0,2	1051,1±41,8
	↑14,8% p ₁ <0,001*	↑9,8% p ₁ <0,001*	↑12,1% p ₁ <0,001*	↑31,3% p ₁ <0,001*	↑27,9% p ₁ <0,001*	↑68,2% p ₁ <0,001*	↑68,6% p ₁ <0,001*	↓33,1% p ₁ <0,001*
	↓24,8% p ₂ <0,001*	↓35,4% p ₂ <0,001*	↓30,9% p ₂ <0,001*	↑5,3% p ₂ =0,055	↑87,6% p ₂ <0,001*	↑127,3% p ₂ <0,001*	↑147,4% p ₂ <0,001*	↓69,6% p ₂ <0,001*
	↓16,3% p ₃ <0,001*	↓17,4% p ₃ <0,001*	↓16,8% p ₃ <0,001*	↓16,8% p ₃ <0,001*	↑10,9% p ₃ <0,001*	↓7,6% p ₃ <0,001*	↑7,8% p ₃ <0,001*	↓9,7% p ₃ <0,001*
P	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): p₁-% по отношению к контрольной группе; парный t критерий p₂-% до к после; при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча: p₃-% а к б подгруппе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Сравнение показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения с показателями контрольной группы показало, что в 3.1а подгруппе все еще остается достоверно повышенным АДсис на 14,6% ($p < 0,001$), АДдиас - на 9,0% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 11,5% ($p < 0,001$); ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) сниженным на 23,0% ($p < 0,001$), увеличены УО на 11,2% ($p < 0,001$), СВ - на 45,0% ($p < 0,001$) и СИ - на 45,7% ($p < 0,001$); в 3.1б подгруппе процесс после лечения характеризовался достоверным увеличением АДсис всего на 4,4% ($p = 0,084$), снижением АДдиас на 0,2% ($p = 1,000$), повышением СДД на 1,9% ($p = 0,872$) и уменьшение ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) на 31,3% ($p < 0,001$), повышением УО на 24,5% ($p < 0,001$), СВ - на 48,7% ($p < 0,001$) и СИ - на 49,4% ($p < 0,001$).

Полученные сведения о показателях общего кровообращения до и после лечения беременных женщин с ТПЭ 3 группы с ЭуКТ кровообращения свидетельствуют, что их более оптимальная коррекция происходит под воздействием оптимизированной стандартной+патогенической терапии, т.е. проведенной в 3.1б подгруппе. Необходимо отметить, что применение 1 схемы в лечении при ТПЭ в 3.1а подгруппе тоже восстанавливает адаптационные и регуляторные механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС, но всего лишь до уровня компенсации, а не до оптимального уровня физиологического течения беременности, и это требует дальнейшего мониторинга, лечения до и после родоразрешения (таблица 5.4).

Эти выводы подтверждает проведенный сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 3.1а и 3.1б подгруппами, получивших 1-ую и 2-ую схемы лечения. Выявлено, что в 3.1б подгруппе статистически достоверно сниженными были АДсис на 8,8% ($p < 0,001$), АДдиас - на 8,4% ($p < 0,001$), СДД (мм рт.ст.) - на 8,6% ($p < 0,001$); ЧСС - на 8,4% ($p < 0,001$), ОПСС ($\text{дин/с} \times \text{см}^{-5}$) - на 10,8% ($p < 0,001$), соответственно повышен УО на 12,0% ($p < 0,001$) (таблица 5.4).

У беременных 3 группы с ТПЭ в 48,0% случаев режим гемодинамики находился в пределах ГиперКТ кровообращения. Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после терапии выявил: в 3.2а подгруппе отмечалось статистически достоверное снижение АДсис на 16,4% ($p < 0,001$), АДдиас - на 26,8% ($p < 0,001$), СДД - на 22,4% ($p < 0,001$); ЧСС - на 26,4% ($p < 0,001$); ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) - на 4,4% ($p = 0,002$) на фоне повышения УО на 10,3% ($p < 0,001$) и снижения СВ на 18,5% ($p < 0,001$) и СИ на 14,3% ($p < 0,001$); в 3.2б подгруппе отмечалось также достоверное уменьшение АДсис на 23,4% ($p < 0,001$), АДдиас - на 33,9% ($p < 0,001$), СДД - на 29,5% ($p < 0,001$); ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) - на 14,5% ($p < 0,001$) при снижении ЧСС на 33,2% ($p < 0,001$), также выявлялись процессы повышения УО на 23,4% ($p < 0,001$), снижения СВ на 17,9% ($p < 0,001$) и СИ - на 12,5% ($p < 0,001$) (таблица 5.4).

Сравнительная оценка показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения с показателями контрольной группы выявила: в 3.2а подгруппе все еще остаются достоверно повышенными АДсис на 23,8% ($p < 0,001$), АДдиас - на 21,7% ($p < 0,001$), СДД - на 22,7% ($p < 0,001$); ЧСС - на 24,6% ($p < 0,001$), ОПСС - на 0,5% ($p = 1,000$), сниженным УО на 1,7% ($p = 0,891$), повышенными СВ на 22,5% ($p < 0,001$) и СИ - на 23,0% ($p < 0,001$); в 3.2б подгруппе отмечается достоверное увеличение АДсис всего на 13,4% ($p < 0,001$), АДдиас - на 9,9% ($p < 0,001$), СДД - на 11,5% ($p < 0,001$), ЧСС - на 13,0% ($p < 0,001$) и снижение ОПСС (дин/с \times см⁻⁵) на 10,1% ($p < 0,001$), при этом повышены УО на 10,0% ($p < 0,001$), СВ - на 23,3% ($p < 0,001$) и СИ - на 25,6% ($p < 0,001$) (таблица 5.4).

Как показали исследования показателей общего кровообращения до и после лечения беременных женщин с ТПЭ 3 группы с ГиперКТ кровообращения с последующим сравнением их с данными контрольной группы, отмечается более эффективное лечение в 3.2б подгруппе, так как исследуемые показатели оказались более близкими к данным при ФТБ (таблица 5.4). Необходимо отметить, что проведение 1 схемы лечения при

ТПЭ в 3.2а подгруппе должно сопровождаться дальнейшим мониторингом и коррекцией во избежание развития осложнений до и после родоразрешения.

Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 3.2а и 3.2б подгруппами, получающими 1-ую и 2-ую схемы лечения, показал эффективность обоих подходов, но более статистически и клинически значимым оказывается эффект при использовании 2-ой схемы - базисной+патогенетической, так как выявлено, что в 3.2б подгруппе статистически достоверно сниженными остаются АДсис на 8,4% ($p<0,001$), АДдиас - на 9,6% ($p<0,001$), СДД - на 9,1% ($p<0,001$); ЧСС - на 9,3% ($p<0,001$), ОПСС - на 10,5% ($p<0,001$), соответственно уменьшен УО на 11,8% и повышены ($p<0,001$) СВ на 0,7% ($p=0,254$) и СИ на 2,1% ($p=0,254$) (таблица 5.4).

У беременных 3 группы с ТПЭ в 24,0% случаев выявляясь ГипоКТ кровообращения, эти пациентки также получили стандартную и оптимизированную схемы лечения. Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после терапии выявил, что в 3.3а подгруппе отмечается статистически достоверное снижение АДсис на 10,1% ($p<0,001$), АДдиас - на 21,9% ($p<0,001$), СДД - на 16,9% ($p<0,001$); ЧСС - на 26,4% ($p<0,001$); ОПСС - на 66,4% ($p<0,001$) при повышении УО на 69,2% ($p<0,001$), СВ - на 146,0% ($p<0,001$), СИ - на 168,3% ($p<0,001$) и ЧСС - на 146,0% ($p<0,001$); в 3.3б подгруппе происходит достоверное снижение АДсис на 24,8% ($p<0,001$), АДдиас - на 35,4% ($p<0,001$), СДД - на 30,9% ($p<0,001$); ОПСС - на 69,6% ($p<0,001$) с тенденцией повышения ЧСС на 5,3% ($p<0,001$), а также статистически достоверным повышением УО на 87,6% ($p<0,001$), СВ - на 127,3% ($p<0,001$) и СИ - на 147,4% ($p<0,001$) (таблица 5.4).

Проведенными исследованиями обнаружено, что в 3.3а подгруппе все еще остаются достоверно повышенными АДсис на 37,2% ($p<0,001$), АДдиас -

на 32,9% ($p < 0,001$), СДД - на 34,8% ($p < 0,001$); ЧСС - на 57,8% ($p < 0,001$), ОПСС снижено на 25,9% ($p < 0,001$), повышены основные показатели - УО на 15,3% ($p < 0,001$), СВ - на 82,0% ($p < 0,001$) и СИ - на 82,0% ($p < 0,001$); в 3.2б подгруппе также происходят процессы достоверного увеличения АДсис всего на 14,8% ($p < 0,001$), АДдиас - на 9,8% ($p < 0,001$), СДД - на 12,1% ($p < 0,001$), ЧСС - на 31,3% ($p < 0,001$) и снижения ОПСС на 33,1% ($p < 0,001$) на фоне повышения УО на 27,9% ($p < 0,001$), СВ - на 68,2% ($p < 0,001$) и СИ - на 68,6% ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 3.2а и 3.2б подгруппами беременных женщин с ТПЭ, у которых кровообращение протекало по ГипоК типу, получавших 1-ую и 2-ую схемы лечения, показал, что в 3.2б подгруппе статистически достоверно сниженными были АДсис на 16,3% ($p < 0,001$), АДдиас на 17,4% ($p < 0,001$), СДД на 16,8% ($p < 0,001$); ЧСС на 16,8% ($p < 0,001$), ОПСС на 9,7% ($p < 0,001$), соответственно имелось повышение УО на 10,8% и снижение ($p < 0,001$) СВ на 7,6% ($p < 0,001$), а также повышение СИ на 7,8% ($p < 0,001$) (таблица 5.4).

Полученные данные доказывают недостаточный эффект антигипертензивной терапии в 3.3а подгруппе и более выраженную положительную динамику в 3.3б подгруппе, но при этом необходимо отметить необходимости дальнейшей терапии в обеих подгруппах беременных женщин с ТПЭ и ГипоК режимом гемодинамики, поэтому им требуется больше времени для проведения нормализации показателей общей гемодинамики до уровня ФТБ, по сравнению с ГиперК и ЭуК типами кровообращения.

Проведенные доплерографические исследования структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при ФТБ (1 группы) доказали наличие адаптационного реморделирования сердца и повышение его массы для обеспечения системы кровообращения, метаболического обмена матери и плода.

Как показали исследования, проведенные у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре по мере нарастания тяжести негативных процессов, дисбаланса ВНС, усиления вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, нарушений общего и регионарного кровообращения фактически изменяется и структурно-функциональное состояние сердца, особенно левого желудочка, с явными клиническими и доплерографическими признаками развития синдрома «малого выброса», приводящих к гипоперфузией органов, тканей, а также прогрессирующему уменьшению маточно-плацентарного кровотока, ДВС-синдрому с нарушением микроциркуляции, метаболизма и гипоксией.

Интерпретация показателей структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при умеренной и тяжелой преэклампсии беременных в третьем триместре после лечения в зависимости от проведенной коррекции согласно схемам стандартной и оптимизированной нами терапии показала, что имеются значительные положительные сдвиги в обеих подгруппах, но более выраженные у получивших оптимизированную терапию, т.е. в 2б и 3б подгруппах, по сравнению с 2а и 3а подгруппами (таблица 5.5).

При сравнении показателей ФВ, КДО, КСО, КДР, КДР левого желудочка сердца до и после лечения выявлено, что в 2.а подгруппе отмечается повышение ФВ на 11,5% ($p < 0,001$), систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 2,0% ($p = 0,045$) и на 2,9% ($p = 0,002$); на фоне снижения пред- и постнагрузки увеличение объемов желудочков КДО на 5,3% ($p < 0,001$) и КСО на 1,6% ($p = 0,023$) за счет повышения ударного объема сердца.

В тоже время в 2.б подгруппе определяется повышение ФВ на 27,7% ($p < 0,001$), соответственно КДР и КСР - на 3,9% ($p < 0,001$) и на 5,7% ($p < 0,001$); на фоне более выраженного снижения пред- и постнагрузки КДО на 15,3% ($p < 0,001$) и КСО на 2,1% ($p = 0,019$) (таблица 5.5).

Таблица 5.5. - Показатели структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при УПЭ и ТПЭ беременных в третьем триместре после лечения (M±m)

Группы больных		ФВ, %	КДР	КСП	КДО	КСО
2 группа УПЭ, n=50	2а подгруппа, n=25	69,7±1,3	5,2±0,1	3,6±0,1	123,5±1,0	44,3±0,7
		↑20,4% p ₁ <0,001*	↑15,6% p ₁ <0,001*	↑16,1% p ₁ <0,001*	↑9,5% p ₁ <0,001*	↓6,7% p ₁ <0,001*
		↓3,4% p ₂ <0,001*	↓3,7% p ₂ <0,001*	↓5,3% p ₂ <0,001*	↓16,2% p ₂ <0,001*	↓19,0% p ₂ =0,938
		↑11,5% p ₃ =0,001*	↑2,0% p ₃ =0,045*	↑2,9% p ₃ =0,002*	↑5,3% p ₃ <0,001*	↑1,6% p ₃ =0,023*
	2б подгруппа, n=25	79,8±0,8	5,3±0,1	3,7±0,1	135,2±0,9	44,5±0,7
		↑37,9% p ₁ <0,001*	↑17,8% p ₁ <0,001*	↑19,4% p ₁ <0,001*	↑19,9% p ₁ <0,001*	↓6,3% p ₁ <0,001*
		↓18,4% p ₂ =0,015*	↓1,9% p ₂ =0,704	↓2,6% p ₂ <0,001*	↓8,2% p ₂ <0,001*	↓18,6% p ₂ <0,001*
		↑27,7% p ₃ <0,001*	↑3,9% p ₃ <0,001*	↑5,7% p ₃ <0,001*	↑15,3% p ₃ <0,001*	↑2,1% p ₃ =0,019*
		↑14,5% p ₄ <0,001*	↑1,9% p ₄ <0,001*	↑2,8% p ₄ <0,001*	↑9,5% p ₄ <0,001*	↑0,5% p ₄ =0,319
	3 группа, ТПЭ n=50	3а подгруппа, n=25	59,1±0,9	5,0±0,1	3,4±0,1	109,3±0,7
↑2,1% p ₁ =0,002*			↑11,1% p ₁ <0,001*	↑9,7% p ₁ <0,001*	↓3,1% p ₁ <0,001*	↓11,2% p ₁ <0,001*
↓12,3% p ₂ <0,001*			↓7,4% p ₂ <0,001*	↓10,5% p ₂ <0,001*	↓25,8% p ₂ <0,001*	↓22,9% p ₂ <0,001*
↑2,1% p ₃ =0,001*			↑2,0% p ₃ <0,001*	↑3,0% p ₃ <0,001*	↑4,9% p ₃ <0,001*	↓18,5% p ₃ <0,001*
3б подгруппа, n=25		62,4±0,7	5,1±0,1	3,5±0,1	117,1±0,7	43,5±1,2
		↑7,8% p ₁ <0,001*	↑13,3% p ₁ <0,001*	↑12,9% p ₁ <0,001*	↑3,8% p ₁ <0,001*	↓8,4% p ₁ <0,001*
		↓7,4% p ₂ <0,001*	↓5,6% p ₂ <0,001*	↓7,9% p ₂ <0,001*	↓20,5% p ₂ <0,001*	↓20,5% p ₂ <0,001*
		↑7,8% p ₃ <0,001*	↑4,1% p ₃ <0,001*	↑6,1% p ₃ <0,001*	↑12,4% p ₃ <0,001*	↓12,8% p ₃ <0,001*
		↑5,6% p ₄ <0,001*	↑2,0% p ₄ <0,001*	↑2,9% p ₄ <0,001*	↑7,1% p ₄ <0,001*	↑3,1% p ₄ <0,001*
Р		p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): p₁-% по отношению к контрольной группе, p₂-% к 1 группе ФТБ; парный t критерий p₃-% до к после; при равенстве дисперсий t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях t-критерий Уэлча: p₄-% а к б подгруппе, ↑ - повышение, ↓ - снижение

Сравнительный анализ структурных показателей левого желудочка сердца до и после лечения к данным беременных 1 группы с ФТБ выявил: в 2.а подгруппе отмечается прогрессирующее снижение ФВ на 3,4% ($p < 0,001$), систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 3,7% ($p < 0,001$) и на 5,3% ($p < 0,001$); объемов желудочков КДО на 16,2% ($p < 0,001$) и КСО на 19,0% ($p = 0,938$); в 2.б подгруппе происходит снижение ФВ на 18,4% ($p < 0,001$), КДР и КСР на 1,9% ($p = 0,704$) и на 2,6% ($p < 0,001$); объемов желудочков КДО на 8,2% ($p < 0,001$) и КСО на 18,6% ($p < 0,001$).

Полученные данные еще раз подтверждают более эффективную коррекцию по схеме оптимизированной - базисная+патогенетическая терапия. На это также указывает проведенный сравнительный анализ до и после лечения по сравнению с контрольной группой ПЗНЖДВ (таблица 4.5). Выявлено, что в 2.а подгруппе отмечается повышение ФВ на 20,4% ($p < 0,001$), систолических и диастолических размеров сердца КДР и КСР на 15,6% ($p < 0,001$) и на 16,1% ($p < 0,001$); объемов желудочков КДО на 9,5% ($p < 0,001$) и уменьшение КСО на 6,7% ($p < 0,001$); в то же время в 2.б подгруппе отмечается увеличение ФВ на 37,9% ($p < 0,001$), КДР и КСР на 17,8% ($p < 0,001$) и на 19,4% ($p < 0,001$); объемов желудочков КДО на 18,9% ($p < 0,001$) и снижение КСО на 6,3% ($p < 0,001$).

Эффективность 2 схемы коррекции также подтверждают данные, полученные при сравнительном анализе структурных показателей левого желудочка сердца до и после лечения у беременных с УПЭ в третьем триместре, так как в 2б подгруппе, по сравнению с 2а подгруппой, отмечается повышение ФВ на 14,5% ($p < 0,001$), соответственно КДР и КСР на 1,9% ($p < 0,001$) и на 2,8% ($p < 0,001$); на фоне более выраженного снижения пред- и постнагрузки КДО на 9,5% ($p < 0,001$) и КСО на 0,5% ($p = 0,319$) (таблица 5.5).

Сравнительный анализ показателей ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР левого желудочка сердца до и после лечения показал, что в 3.а подгруппе ФВ

повышена всего на 2,1% ($p < 0,001$), систолический и диастолический размеры сердца - КДР и КСР - на 2,0% ($p < 0,001$) и на 3,0% ($p < 0,001$); на фоне снижения пред- и постнагрузки происходит увеличение объема желудочка КДО на 4,9% ($p < 0,001$) и снижение КСО на 18,5% ($p < 0,001$); при этом в 3.б подгруппе имеется повышение ФВ на 7,8% ($p < 0,001$), соответственно КДР и КСР на 4,1% ($p < 0,001$) и на 6,1% ($p < 0,001$); КДО - на 12,4% ($p < 0,001$) и снижения КСО на 12,8% ($p < 0,001$) (таблица 5.5).

Сравнение данных структурных показателей левого желудочка сердца до и после лечения к данным беременных 1 группы с ФТБ показало, что в 3.а подгруппе идет дальнейшее снижение ФВ на 12,3% ($p < 0,001$), систолических и диастолических размеров сердца - КДР и КСР - на 7,4% ($p < 0,001$) и на 10,5% ($p < 0,001$); объемов желудочков - КДО на 22,8% ($p < 0,001$) и КСО - на 22,9% ($p = 0,019$); соответственно в 3.б подгруппе отмечается снижение ФВ на 7,4% ($p < 0,001$), КДР и КСР - на 5,6% ($p = 0,019$) и на 7,9% ($p < 0,001$); объемов желудочков - КДО на 20,5% ($p < 0,001$) и КСО - на 20,5% ($p < 0,001$).

Полученные данные подтверждает более эффективную коррекцию по схеме оптимизированной базисной+патогенетической терапии, на что также указывает проведенный сравнительный анализ до и после лечения по сравнению с контрольной группой ПЗНЖДВ (таблица 4.5): в 3.а подгруппе отмечается повышение ФВ на 2,1% ($p < 0,001$), систолических и диастолических размеров сердца - КДР и КСР - на 11,1% ($p < 0,001$) и на 9,7% ($p < 0,001$); уменьшение объемов желудочков - КДО на 3,1% ($p < 0,001$) и КСО - на 11,2% ($p < 0,001$); в то же время в 3.б подгруппе отмечается увеличение ФВ на 7,8% ($p < 0,001$), КДР и КСР - на 13,3% ($p < 0,001$) и на 12,9% ($p < 0,001$); объемов желудочков - повышение КДО на 3,8% ($p < 0,001$) и снижение КСО на 8,4% ($p < 0,001$).

Эффективность 2 схемы коррекции также подтверждают данные, полученные при сравнительном анализе структурных показателей левого желудочка сердца до и после лечения у беременных с ТПЭ в третьем триместре, так как в 3б подгруппе, по сравнению с 3а подгруппой,

отмечается повышение ФВ на 5,5% ($p < 0,001$), соответственно КДР и КСР - на 2,0% ($p < 0,001$) и на 2,9% ($p < 0,001$), на фоне более выраженного снижения пред- и постнагрузки - КДО на 7,1% ($p < 0,001$) и КСО - на 3,1% ($p < 0,001$) (таблица 5.5).

Таким образом, как показали полученные данные структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при умеренной и тяжелой преэклампсии беременных в третьем триместре до и после лечения наиболее эффективная коррекция происходит на фоне оптимизированной нами терапии, по сравнению со стандартной.

Необходимо отметить, что коррекцию нарушений кровообращения и структурно-функционального состояния ЛЖ сердца необходимо осуществлять, исходя из тяжести течения преэклампсии, типа нарушения гемодинамики беременной женщины, наличия коморбидных заболеваний, а также других факторов риска, приводящих к утяжелению этого контингента больных.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире гипертензивные расстройства являются одной из основных причин развития различных осложнений, приводящих к материнской и перинатальной смертности, при этом особо важное значение имеет ПЭ, так как более 70 000 смертей в год связаны именно с ней [72, 76, 164, 168, 188].

Вместе с тем, многочисленные исследования причин материнской смертности показали, что при соответствующем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [72, 43 46, 67].

В Республике Таджикистан проблема материнской и перинатальной смертности, как и во всем мире, является весьма актуальной и социально значимой. В структуре материнской смертности в Республике Таджикистан в 2019 и 2020 годах ПЭ составила 27,0% и 26,3%, ЭК - 10,8% и 10,5%, HELP-синдром - 24,4% и 2,6% женщин, акушерские кровотечения - 5,4% и 34,3%, эмболия околоплодными водами - 21,6% и 23,7%, септические осложнения - 10,8% и 2,6% [30].

Как показывают многочисленные исследования, несмотря на разработанные и принятые международные, регионарные протоколы, рекомендации по диагностике и лечению ПЭ, материнская и перинатальная смертности остаются весьма актуальной проблемой, вызывающей озабоченность Правительства и Министерств здравоохранения и социальной защиты населения РТ, требующей своего решения [42, 72].

Патогенез ПЭ до настоящего времени до конца не изучен. Наиболее распространенная теория предполагает две стадии развития патологического процесса: в 1-й стадии отмечается поверхностная инвазия трофобласта, при этом ремоделирование спиральных артерий происходит неадекватно; певый процесс отвечает за возникновение эндотелиальной дисфункции у матери на

фоне дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных систем – 2-я стадия, посредством которых манифестируют клинические признаки заболевания [5, 14, 23, 37, 42, 47, 53, 67, 96, 118, 140, 166, 235].

Несмотря на то, что плацента, безусловно, играет важную роль в развитии ПЭ, появляется все больше доказательств того, что данное осложнение после 34 недель беременности развивается при участии сердечно-сосудистой системы и гемодинамических особенностей матери, влияющих на функцию плаценты.

По данным ряда авторов [17, 22, 67, 72, 74, 115], до сих пор непредсказуемым фактором в исходах беременности является приступ эклампсии, который возникает неожиданно в 20-38% случаях при отсутствии предшествующих симптомов.

Как показали исследования последних лет, одной из важных причин в патогенезе развития ПЭ является развитие критического круга патологических сдвигов, связанных с эндотелиальной дисфункцией и генерализованным артериолоспазмом, вызванных дисбалансом ВНС, который обуславливает развитие сложных системных нарушений общего и регионарного кровообращения, маточно-плацентарного кровотока и гомеостаза в целом [3, 15, 50, 51, 63, 76, 77, 104].

Как показали наши исследования, согласующиеся с мнением других авторов, доказанным является факт, что во время беременности происходит перестройка всех функций организма женщины, в том числе ВНС, обеспечивающей компенсаторные и адаптивные процессы в системе «мать-плод» и гомеостаза, при нарушении этих процессов нередко развивается ПЭ [11, 35, 76, 106, 107]. Развитие и прогрессирование ПЭ характеризуются перенапряжением высших вегетативных центров, когда нарушается экстракардиальная регуляция сердечного ритма и сосудистый тонус, возникает преобладание центральных влияний над гуморальными, а также симпатических над парасимпатическими, что усугубляется по мере усиления

тяжести патологии беременности, что требует своевременной ранней диагностики и последующей коррекции [11, 35, 50, 51, 76, 106, 107].

В связи с этим нами была поставлена цель по оптимизации диагностики вегетативного баланса, функционального состояния кровообращения и лечения беременных женщин с преэклампсией поиском новых доступных неинвазивных диагностических и прогностических критериев, методов мониторинга неблагоприятного течения беременности, а также способов определения степени эндотелиальной дисфункции, типа нарушения кровообращения, вариабельности сердечного ритма (ВСР) и количественной оценки вегетативного статуса, которые могут являться одними из наиболее важных, информативных в определении степени тяжести ПЭ и являться надёжными и независимыми прогностическими показателями при патологии у беременных [40, 96].

Для решения цели поставлены 5 задач и проведено исследование в общем 200 женщин детородного возраста, которые условно разделены на 4 группы по 50 (25,0%) человек в каждой: 1 группа - женщины с физиологическим течением беременности; 2 группа - беременные с умеренной преэклампсией; 3 группа – беременные с тяжелой преэклампсией; 4 группа контрольная - здоровые небеременные женщины детородного возраста.

Подбор и рандомизация по группам производилась по возрасту, паритету родов и другим требованиям исследования, которые не могли бы исказить результаты исследования. Статистически однородными были фоновые и сопутствующие заболевания, но при декомпенсированных стадиях они исключались из выборки. На проведение исследования получено одобрение этического комитета МЗиСЗН РТ, от всех женщин или их юридических представителей получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

По данным наших исследований, которые согласуются с научным мнением других ученых, обе формы преэклампсии осложняют течение

беременности в любом возрасте. По нашим данным, наиболее часто они возникают в 19-29 лет - 58,0% от общего количества обследованных нами женщин. При анализе паритета родов у беременных с УПЭ и ТПЭ выявлено, что 1 роды были у 35,0% и 33,0%, 2-3 родов – у 45,0% и 47,5%, 4 родов и более - у 20,0% и 23,0%. Это несколько противоречит данным, полученным ранее отечественными учеными, отметившими наибольшую частоту развития преэклампсии при первых родах [21]. Таким образом, наши исследования показали, что при ПЭ обычно количество перенесенных беременностей было значительно выше, чем самих родов и в их анамнезе жизни выявляется большее числа коморбидных состояний, короткие межродовые периоды, низкий индекс здоровья и другие факторы риска развития этой патологии. Выявленный низкий индекс здоровья у обследованных беременных с УПЭ и ТПЭ обусловлены как экстра-, так и интрагенитальной патологией, которые являются отягчающими факторами клинического течения преэклампсии. У более 60,0% женщин в анамнезе имеется одно сопутствующее соматическое заболевание, а сочетание двух, трех и более отмечалось практически у 40,0% обследованных. В основном беременные с УПЭ и ТПЭ страдали анемией разной степени - 70,5% и 77,5%, заболеваниями ССС - 6,0% и 8,0%, почек - 68,2% и 73,1%, ЖКТ - 28,4% и 30,2%, органов дыхания – 25,6% и 28,3%, эндокринной патологией - 9,4% и 10,5% соответственно.

Полученные нами данные совпадают с проведенными ранее региональными исследованиями, которыми определено, что низкий социальный статус, ранний и поздний репродуктивный возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (анемия, хроническая болезнь почек, патология щитовидной железы) на фоне существующих хронических очагов инфекции являются факторами риска развития гестационной гипертензии и её осложнений [21, 36].

При поступлении беременных в ГЦРЗ и родильные дома выявлялись осложнения патологической беременности, характерные для УПЭ и ТПЭ:

фетоплацентарная недостаточность - 65,2% и 74,6%; признаки угрозы прерывания беременности - 50,5% и 66,0%; многократная рвота - 40,2% и 56,0%; маловодие - 15,9% и 25,6%; многоводие - 16,2% и 22,3%; задержка развития плода - 30,2% и 38,4% соответственно.

Таким образом подтверждены данные других исследований, что беременные с УПЭ и ТПЭ имеют отягощенный анамнез, низкий индекс здоровья, малые интергенетические интервалы и другие факторы, являющиеся фоном развития различных осложнений до-, во время и после родов. Поэтому для рассматриваемой категории больных требуется особый подход и специальные методы исследования и мониторингования.

Исходя из целей и задач исследования, для выявления типа нарушений гемодинамики (ГиперКТ, ЭукКТ, ГипоКТ) и их взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией, степенью нарушения экстракардиальной регуляции сердечного ритма со стороны ЦНС и др. проведен спектральный и фрактальный анализ и оценка состояния вегетативного баланса у ЗНЖДВ, при ФТБ и у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре. Исходя из типа и режима гемодинамики, а также функционального состояния ВНС, в дальнейшем проводился индивидуальный подбор гипотензивных препаратов, указанных в рекомендациях по диагностике и лечению ПЭ, а также назначались медикаменты, целенаправленно влияющие на вегетативный баланс и патогенетические механизмы развития осложнений.

Как показали многочисленные исследования [1, 3, 11, 24, 52, 70, 76, 98, 143, 155], беременность является «стресс-тестом» для ССС, ВНС и всех органов даже у здоровых женщин вследствие необходимости длительной физиологической адаптации для совместного функционирования организмов матери и плода, которые характеризуется как «системные адаптационные изменения».

Исследования, проведенные по этой проблеме другими авторами [3, 11, 50, 51, 76, 115] и наши собственные данные показали, что адаптационная перестройка, вызванная беременностью в ССС, - это результат сложного

взаимодействия ЦНС, гуморальных факторов, ремоделирования сердца и сосудов. Наши исследования подтверждают мнение Л.С. Александрова и соавт., что именно ВНС является одним из основных механизмов обеспечения компенсаторных и адаптивных процессов, обусловленных близостью высших вегетативных центров, структур психоэмоционального реагирования и центров регуляции репродуктивной функции [11].

У 50 ЗНЖДВ и у 50 беременных с физиологическим течением в третьем триместре определены нормативные значения диапазонных мощностей $S_{\text{унч}}$, $S_{\text{нч}}$, $S_{\text{вч}}$, ИВБ, а также показатели σ_{RR} , β на основании анализа вариации кардиоинтервала и фрактальной оценки.

Полученные данные у ЗНЖДВ указывают на сбалансированную интра- и экстракардиальную рецепцию регуляторного влияния и иерархическое соподчинение всех уровней нервной системы на сердечную деятельность.

Интерпретация полученных данных показала, что при ФТБ отмечается умеренная симпатикотония, как адаптивный механизм нормального течения беременности. Эти сдвиги в трех частотных диапазонах показали наличие выраженных гормональных сдвигов и активизацию метаболизма, незначительную симпатикотонию и характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, но при этом динамичные процессы устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма и адекватное, адаптационное иерархическое соподчинение всех уровней нервной системы. Фактически при ФТБ наблюдается включение компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-плод» для поддержания гомеостаза во время беременности в 3 триместре.

Изучение параметров центральной гемодинамики при ФТБ в третьем триместре показало, что для удовлетворения потребностей матери и плода требуются их повышенная эффективность, в связи с чем включаются механизмы естественной адаптации. Такими механизмами являются увеличение ОЦК, снижение ОПСС для реализации экономичного режима с

максимальным коэффициентом полезного действия за счет открытия ранее не функционировавших капилляров и снижения тонуса других периферических сосудов, на фоне гиперволемической гемодилюции, повышения производительности сердца, СВ и УО, а также умеренного снижения АДсис и АД диас и др.

Чёткая работа механизмов синоаортального барорефлекса при ФТБ возможна за счет адаптивных механизмов экстра и интракардиальной регуляции посредством ЦНС и, в частности, ВНС, изменения которой также являются адаптивными для поддержания адекватного кровообращения. Необходимо также отметить, что при ФТБ вследствие увеличения ОЦК и адаптивной гемодилюции повышается производительность сердца и непосредственно систолическая функция ЛЖ в основном из-за роста УО и в меньшей степени за счет увеличения ЧСС. В то же время повышение ЧСС при ФТБ является нормальным адаптивным процессом механизма регуляции СВ, т.е. это ритмоинотропная зависимость, характеризующаяся ростом силы сокращений согласно увеличению их частоты.

Исследования показали, что во время ФТБ фактически выявляется незначительное увеличение массы миокарда ЛЖ и его адапционная гипертрофия для адекватной производительности и выброса повышенного УО крови при гиперволемической гемодилюции.

Таким образом, при ФТБ происходит адаптация системы кровообращения для обеспечения повышенного уровня работы энергетического и метаболического обмена матери и плода, которые непосредственно регулируются ЦНС и ее вегетативным балансом. Эффективная работа сердца обеспечивает повышенную величину объёмного кровотока во всех органах и тканях, в том числе маточно-плацентарный кровоток.

Полученные нами данные у беременных с УПЭ показывают наличие вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатикотонии, выраженных гормональных сдвигов, метаболизма и эндотелиальной дисфункции, а также

характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, снижения устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, а также напряжение адаптационных механизмов и снижение уровня иерархического соподчинения всех уровней нервной системы.

Выявленные изменения у беременных с ТПЭ указывают на развитие выраженного вегетативного дисбаланса и симпатикотонии, проявляющаяся вазоконстрикцией и нарушением барорегуляции, т.е. отражают характерную направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации, связанную с выраженным снижением устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, а также уровня иерархического соподчинения всех уровней нервной системы, следствием чего является прогрессирование эндотелиальной дисфункции с нарушениями микроциркуляции и параметров общей гемодинамики, глубокими нарушениями гомеостаза, метаболизма с развитием симптомокомплекса полисистемной недостаточности.

Как показали проведенные нами исследования, при ПЭ беременных артериальная гипертензия связана с несколькими нарушениями адаптационных механизмов. Во-первых, с дисбалансом центральных и периферических адаптационных механизмов, связанных с функциональным состоянием ЦНС и, в частности ВНС, что приводит к резкому снижению чувствительности синоаортального барорефлекса, по сравнению с ФТБ. Во-вторых, при этих процессах возникает эндотелиальная дисфункция с выраженными гормональными и метаболическими сдвигами. В-третьих, развиваются выраженные гемодинамические сдвиги, происходит нарушение соотношения СВ и периферической сосудистой емкости, на фоне тотального спазма артериол снижается производительность сердца, что вызывает дефицит маточно-плацентарного кровотока, в конечном итоге развивается гипоксия смешанного генеза и критическая полисистемная недостаточность как у матери, так и у плода.

Нами выявлена неоднородность показателей гемодинамики у беременных с УПЭ и ТПЭ, что, естественно, требовало целевого подбора медикаментов и контроля коррекции артериальной гипертензии.

Анализ показателей общей гемодинамики у беременных 2 группы с УПЭ показал, что из общего количества 50 больных у 35 (70,0%) наблюдался ЭуКТ, у 15 (30,0%) - ГиперКТ. У беременных 3 группы с ТПЭ выявлено, что из общего количества 50 больных у 14 (28,0%) имелись проявления ЭуКТ, у 24 (48,0%) - ГиперКТ и у 12 (24,0%) - ГипоКТ.

Неоднородность типов кровообращения персонализировано влияет на изменения структурно-функционального состояния сердца, левого желудочка и его компенсаторные возможности.

Как показали доплерографические исследования структурно-функционального состояния ЛЖ, проведенные у беременных с УПЭ 2 группы и ТПЭ 3 группы, по сравнению с показателями ФТБ 1 группы и ЗНЖДВ 4 группы выявляются статистически значимые изменения в зависимости от тяжести течения преэклампсии фактически по всем показателям - УО, ФВ, КДО, КСО, КДР, КДР и др.

У беременных с ФТБ 1 группы происходит адаптационное ремоделирование сердца и повышение его массы с необходимостью достаточно эффективного обеспечения системы кровообращения, метаболического обмена матери и плода. У беременных с ТПЭ, по сравнению с УПЭ, выявлено, что по мере нарастания дисбаланса ВНС, преобладания симпатических влияний происходили усиление вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, нарушения общего и регионарного кровообращения с развитием синдрома «малого выброса» и гипоперфузии органов и тканей, проводящих к резкому уменьшению маточно-плацентарного кровотока, ДВС-синдрому с нарушением микроциркуляции, метаболизма и гипоксии, что требовало целенаправленной персонализированной КИТ. Необходимо отметить, что наиболее тяжелое течение беременности, развитие различных органных осложнений

наблюдался при ГипоКТ кровообращения, от чего зависело родоразрешение, прогноз и исход беременности.

Исходя из целей и задач нашего исследования, мы провели сравнительную оценку лечения 50 беременных 2 группы с УПЭ и 50 беременных 3 группы с ТПЭ, разделенных соответственно на подгруппы: 2а (n=25, 25,0%) и 2б (n=25, 25,0%), а также на 3а (n=25, 25,0%) и 3б (n=25, 25,0%) в зависимости от полученной схемы лечения. Исследованные беременные из подгрупп 2а и 3а принимали стандартную схему, а из подгрупп 2б и 3б – стандартную в сочетании с патогенетической (в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции).

Проведённые исследования и статистический анализ показателей спектрального, фрактального анализа, а также клинической оценки проявлений функционирования ВНС, ССС до и после КИТ у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре в зависимости от проведённых схем лечения (1 схема стандартная и 2 схема оптимизированная стандартная+патогенетическая) показали положительные сдвиги, наиболее выраженные после применения 2 схемы, что выражалось в коррекции ЭКР сердечного ритма со стороны ЦНС и влияния гипоталамо-гипофизарного комплекса, лимбической системы на эндотелиальную и другие дисфункции (повышение и улучшение и показателя $\Delta f_{\text{УНЧ}}=4,0 \times 10^{-3} \dots 4,0 \times 10^{-2}$ Гц); улучшении барорегуляторной активности за счет более сбалансированного функционирования симпатической и парасимпатической систем (снижение и улучшение $\Delta f_{\text{НЧ}}=4,0 \times 10^{-2} \dots 0,15$ Гц); спектра активности объемной (парасимпатической, дыхательной) регуляции и повышения влияния парасимпатической активации при симпатикотонии (повышение и улучшение $\Delta f_{\text{ВЧ}}= 0,15 \dots 0,4$ Гц); снижении индекса вегетативного баланса за счет направленности вегетативного сдвига в сторону сбалансирования симпатической и парасимпатической активации нервной системы $S_{\text{НЧ}}/ S_{\text{ВЧ}}$);

улучшении гомеостатических процессов и устойчивости регуляции сердечного ритма (повышение R-R и уменьшение тахикардии) и его variability (повышение σ_{RR} и устойчивости) за счет стабилизации и восстановления интеграции системных связей со стороны центральных отделов нервной системы (повышение и улучшение β).

Выявленные положительные сдвиги в балансе ЦНС и ВНС, стабилизация эндотелиальной функции, снижение симпатического тонуса и повышение парасимпатической активности, а также улучшение их баланса указывают на эффективную направленность оптимизированной базисной+патогенетической терапии, доказательством чего является реабилитация и эффективная регуляция адаптационных механизмов, функционирующих при беременности у женщин в третьем триместре.

Необходимо отметить, что применение 1 схемы лечения при УПЭ и ТПЭ восстанавливает эти адаптационные и регулирующие механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС всего лишь до уровня компенсации, но не до уровня физиологического течения беременности, что требуют дальнейшего мониторинга, лечения до и после родоразрешения.

Полученные данные еще раз указывают на то, что необходим комплексный подход и персонализированная патогенетическая терапия преэклампсии на любом уровне с применением неинвазивного мониторинга R-R интервала и его спектрального анализа и фрактальной оценки для возможности проведения патогенетической терапии с учетом функционального состояния ВНС, её симпатического и парасимпатического влияния, контроля индекса вегетативного баланса, устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, степени выраженности эндотелиальной дисфункции и гомеостаза в целом, нарушения типа кровообращения.

В связи с выявленной неоднородностью кровообращения у беременных с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре, а также исходя из целей и задач исследования, терапия проводилась в зависимости от типа гемодинамики

матерей, которые условно разделены на подгруппы: во 2 группе с УПЭ из 35 (70,0%) с выявленным ЭуКТ кровообращения - 2.1а подгруппа (n=17, 48,6%) и 2.1б подгруппа (n=15, 42,8%), а также из 15 (30,0%) беременных с ГиперКТ - 2.2а подгруппа (n=7, 46,7%) и 2.2б подгруппа (n=8, 53,4%).

50 беременных 3 группы с ТПЭ также в зависимости от режима кровообращения соответственно условно разделены: 14 (28,0%) пациенток с ЭуКТ – на 3.1а подгруппу (n=7, 50,0%) и 3.1б подгруппу (n=7, 50,0%), из 24 (48,0%) человек с ГиперКТ - 3.2а подгруппа (n=12, 50,0%) и 3.2б подгруппа (n=12, 50,0%), а также из 12 (24,0%) женщин с ГипоКТ - 3.3а подгруппа (n=6, 50,0%) и 3.3б подгруппа (n=6, 50,0%).

Полученные данные изменения показателей общей гемодинамики до и после лечения у беременных женщин с УПЭ 2 группы с ЭуКТ кровообращения, а также сравнение их с показателями контрольной группы указывают на оптимальное приближение их к данным при ФТБ, в основном в 2.1б подгруппе, получившей оптимизированную КИТ. У беременных с ГиперКТ кровообращения, получавших 1 и 2 схемы лечения, выявленные изменения по отношению к показателям контрольной группы указывают, что более эффективное лечение отмечается в 2.1б подгруппе, так как их параметры оказались более близкими к данным при ФТБ.

Проведенный сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 2.а и 2.1б подгруппами показал, что в 2.2б подгруппе отмечалось более выраженное стойкое статистически значимое снижение АДсис, АДдиас, СДД, ЧСС, ОПСС, соответственно повышение УО, СВ и СИ, что указывало на эффективность персонализированного подбора антигипертензивных препаратов в зависимости от типа кровообращения.

У беременных женщин с ТПЭ 3 группы с ЭуКТ кровообращения до и после лечения выявило, что более оптимальная коррекция происходит под воздействием оптимизированной стандартной+патогенической терапии, проведенной в 3.1б подгруппе. Необходимо отметить, что на фоне

применения 1 схемы в лечении при ТПЭ в 3.1а подгруппе восстанавливаются адаптационные и регулирующие механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС всего лишь до уровня компенсации, но не до уровня физиологического течения беременности, что требуют дальнейшего мониторинга, лечения до и после родоразрешения.

Эти выводы подтверждает проведенный сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 3.1а и 3.1б подгруппами, получавших 1-ую и 2-ую схемы лечения, при котором выявлено, что в 3.1б подгруппе статистически достоверно более выражено снижалось АДсис, АДдиас, СДД, ЧСС, ОПСС, на фоне повышения УО и производительности левого желудочка сердца и его адаптационных возможностей.

Как показали сравнительные данные общего кровообращения до и после лечения беременных женщин ТПЭ 3 группы с ГиперКТ кровообращения и сравнение их с показателями контрольной группы, более эффективное лечение отмечается в 3.2б подгруппе, так параметры гемодинамики матери оказались более близкими к данным при ФТБ. Необходимо отметить, что применение 1 схемы в лечении при ТПЭ в 3.2а подгруппе требуют дальнейшего мониторинга, лечения во избежание осложнений до и после родоразрешения.

Сравнительный анализ данных общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ до и после лечения между 3.2а и 3.2б подгруппами, получавшими 1-ую и 2-ую схемы лечения, подтвердил эффективность обоих подходов, но более статистически и клинически значимую при использовании 2-ой схемы лечения - базисной+патогенетической, это подтверждено тем, что в 3.2б подгруппе статистически достоверно сниженными оказались АДсис, АДдиас, СДД, ЧСС, ОПСС, соответственно уменьшение УО и повышение СВ и СИ.

Сравнительный анализ показателей общей гемодинамики и систолической функции ЛЖ в обеих подгруппах беременных женщин с

ТПЭ, у которых кровообращение нарушалось по ГипоКТ до и после лечения между 3.3а и 3.3б подгруппами, получавших 1-ую и 2-ую схемы лечения, показал недостаточность антигипертензивной коррекции в 3.3а подгруппе, но более выраженную положительную динамику в 3.3б подгруппе. При этом необходимо сделать акцент на необходимости дальнейшей терапии в обеих подгруппах беременных женщин с ТПЭ, у которых кровообращение протекало по ГипоК типу, что требовало большего времени для нормализации показателей общей гемодинамики до уровня ФТБ, чем при ГиперК и ЭуК типах кровообращения.

Интерпретация показателей структурно-функционального состояния ЛЖ сердца при умеренной и тяжелой преэклампсии беременных в третьем триместре после лечения в зависимости от проведенной коррекции согласно схемам стандартной и базисной+патогенетической терапии показала, что имеются значительные положительные сдвиги в обеих подгруппах, однако более выраженные у получивших оптимизированную терапию, т.е. в 2б и 3б подгруппах, по сравнению с 2а и 3а подгруппами.

Таким образом после лечения беременных женщин с УПЭ и ТПЭ в третьем триместре проведен сравнительный анализ по группам в зависимости от полученной схемы терапии, родоразрешений и перенесенных ими оперативные вмешательства, а также непосредственных исходов в ближайшие сроки.

Анализ ближайших исходов 50 беременностей во 2 группе с УПЭ, а также в зависимости от полученных 1 и 2 схем лечения в 2а и 2б подгруппах соответственно показал, что самопроизвольные роды отмечались в 40 (80,0%) случаях, в том числе в 2а подгруппе - 18 (72,0%) и в 2б подгруппе - 22 (88,8%); индуцированных родов в общем по 2 группе было 3 (6,0%), из них - 2 (8,0%) и 1 (4,0%) соответственно по подгруппам; выключение II периода родов всего 3 (6,0%) - 2 (8,0%) и 1 (4,0%) соответственно; кесарево сечение всего 4 (8,0%) - 3 (12,0%) и 1 (4,0%) соответственно. Летальности во 2 группе беременных женщин с УПЭ не наблюдалась. Анализ ближайших

исходов 50 беременности в 3 группе с ТПЭ, а также в зависимости от полученной 1 и 2 схем лечения в 3а и 3б подгруппах соответственно показал: самопроизвольные роды – всего 23 (46,0%), в том числе в 3а подгруппе - 9 (36,0%) и 3б подгруппе - 14 (56,0%); индуцированные роды – всего 5 (10,0%), 3 (12,0%) и 2 (8,0%) соответственно по подгруппам; выключение II периода родов всего 2 (4,0%) - 1 (4,0%) и 1 (4,0%) соответственно; кесарево сечение всего 15 (30,0%) - 9 (36,0%) и 6 (24,0%) соответственно; акушерские щипцы + экстракция плода всего 3 (6,0%) - 2 (8,0%) и 1 (4,0%) соответственно; ампутация матки всего 2 (4,0%) - 1 (4,0%) и 1 (4,0%) соответственно. В 3 группе беременных женщин с ТПЭ из 50 беременных женщин отмечалось 4 (8,0%) случая летальных исходов, в том числе получавших стандартную (базисную магниезальную + эмпирическую гипотензивную) терапию в 3 а подгруппе из 25 беременных - 3 (12,0%), в 3б подгруппе из 25 беременных, получавших и 2-ую стандартную на фоне патогенетической (базисная магниезальная + гипотензивная в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции) - 1 (4,0%).

Согласно литературным источникам, исследующим проблему развития преэклампсии в 3 триместре беременности, ее частота составляет 1-30%, летальность достигает 15-20% [67].

Исходя из полученных данных в результате проведения настоящего исследования, разработанные и оптимизированные алгоритмы диагностики и лечения беременных с преэклампсией позволили снизить частоту материнской смертности на 8%, повысить качество лечения, уменьшить срок нахождения в реанимационном стационаре на 3-4 дня.

ВЫВОДЫ

1. У беременных в третьем триместре преэклампсия (умеренная и тяжелая) развивается в любом репродуктивном возрасте (раннем и позднем), наиболее часто встречается в 19-29 лет (58,0%); эти женщины имеют отягощенный анамнез; количество перенесенных беременностей выше, чем самих родов (2-3 родов – у 45,0% и 47,5%, 4 родов и более - у 20,0% и 23,0% соответственно умеренной и тяжелой ПЭ); короткие межродовые периоды; низкий индекс здоровья, обусловленный коморбидными заболеваниями (60,0% - 1 соматическая патология, 40,0% - 2-3 и более); экстрагенитальными (анемия разной степени имела у 70,5% и у 77,5%, заболевания ССС - у 6,0% и 8,0%, почек - у 68,2% и 73,1%, желудочно-кишечного тракта - у 28,4% и 30,2%, органов дыхания – у 25,6% и 28,3%, эндокринная - у 9,4% и 10,5% соответственно) и интрагенитальными, а также непосредственно осложнениями патологической беременности (фетоплацентарная недостаточность - 65,2% и 74,6%; признаки угрозы прерывания беременности - 50,5% и 66,0%; многократная рвота - 40,2% и 56,0%; маловодие - 15,9% и 25,6%; многоводие - 16,2% и 22,3%; задержка развития плода - 30,2% и 38,4% соответственно), являющихся отягчающими факторами в клиническом течении преэклампсии, фоном развития осложнений до-, во время и после родов, требующих особого подхода, специальных методов исследования, мониторингования и лечения [2-А, 3-А].

2. В группе практически здоровых нерожавших женщин детородного возраста данные спектрального анализа ($S_{\text{нч}}$, $S_{\text{вч}}$, индекс вегетативного баланса) и фрактальная оценка экстракардиальной регуляции variability сердечного ритма (σ_{RR} , β) соответствуют зоне стабильного вегетативного баланса и устойчивой интеграции системных связей для экстра- и интракардиальной регуляции сердца, а также нормокинетическому типу кровообращения [1-А, 3-А].

3. В группе женщин с физиологическим течением беременности в 3 триместре вегетативная нервная система функционирует в зоне адаптации на фоне умеренной симпатикотонии (направленность вегетативного сдвига в сторону преобладания симпатической активации) и сбалансированной интра- и экстракардиальной рецепции регуляторного влияния и иерархического соподчинения всех уровней нервной системы на сердечно-сосудистую систему, с включением основных механизмов обеспечения компенсаторных процессов в системе «мать-плод» (увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема, гиперволемическая гемодилюция, повышение систолической функции левого желудочка с незначительным увеличением его массы и адаптационной гипертрофией, а также производительности сердца (сердечный выброс и сердечный индекс) и умеренного снижения общего периферического сосудистого сопротивления, Адсис, АД диас) [1-А, 4-А].

4. В группе беременных женщин в 3 триместре при умеренной преэклампсии вегетативная нервная система функционирует в субкритической, а при тяжелой преэклампсии - в критической зонах с негативными взаимозависимыми и взаимно отягощающими процессами дисбаланса интра- и экстракардиальной регуляции и иерархического соподчинения всех уровней нервной системы на сердечную деятельность, приводящих к эндотелиальной и барорегуляторной дисфункциям, протекающих в виде неоднородных адаптационно-защитных реакций кровообращения (при умеренной преэклампсии – эукинетический тип кровообращения - у 70,0%, гиперкинетический тип – у 30,0%; при тяжелой преэклампсии – эукинетический тип кровообращения - у 28,0%, гиперкинетический тип - у 48,0%, гипокинетический тип - у 24,0%), а также снижения производительности сердца (сердечный индекс и сердечный выброс) и выраженного повышения общего периферического сопротивления сосудов, АД сис, АД диас и легочного сосудистого сопротивления, вследствие чего развивается прогрессирующая гипоксия, глубокие

нарушения гомеостаза и полисистемная недостаточность матери и плода [2-А, 5-А, 6-А].

5. Лечение беременных женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией проводилось по двум схемам: 1-ая стандартная протокольная (базисная магниезальная + эмпирическая гипотензивная); 2-ая стандартная в сочетании с патогенетической (базисная магниезальная + гипотензивная в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции); наилучшие результаты показала 2 схема лечения, при которой достигался устойчивый положительный эффект и наблюдалось наименьшее количество осложнений до, во время и после родов [3-А, 7-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. У беременных женщин при физиологическом течении беременности и при преэклампсии в третьем триместре, кроме протокольных критериев, в алгоритм диагностики и лечения необходимо включить клинические признаки и неинвазивный мониторинг R-R интервала (по методике Н.И. Музалевской и В.М. Урицкого) для выявления функционального состояния вегетативной нервной системы (зоны вегетативного баланса - стабильная; адаптации; субкритическая; критическая; суперкритическая), что позволяет объективизировать тяжесть течения беременности, прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии, приступов эклампсии, исходы, оптимизировать лечебную тактику.

2. Определение спектра ультранизкой мощности $\Delta f_{нч}$ дает возможности неинвазивного определения тяжести эндотелиальной дисфункции, на основании которой можно объективно включать в программу лечения корректоры эндотелиальной дисфункции (донатор оксида азота L-аргинин в/в 20 г/сутки на фоне диеты с пониженным содержанием азота) и антигипоксанты (цитофлавин по 10 мл в 100 мл 5% глюкозы через каждые 12-24 часа, витамины E, C и группы B).

3. Определение спектров низкой $\Delta f_{нч}$, высокой $\Delta f_{вч}$ мощностей и индекса вегетативного баланса дает возможность неинвазивного определения дисбаланса вегетативной нервной системы (преобладания симпатической или парасимпатической активации), а также обоснованного дифференцированного применения седативного фитосбора или медикаментозных средств и малых доз симпатолитика октадина по 10-12,5 мг/сутки.

4. Появление низких значений фрактального анализа ($\sigma_{RR} < N$) / ($\beta < N$) или высоких ($\sigma_{RR} > N$) / ($\beta < N$), указывающих на устойчивый дисбаланс

физиологической регуляции и соподчинения системных связей, обеспечивающих экстра- и интракардиальную регуляцию сердечного ритма со стороны центральной нервной системы, необходимо расценивать как предикторы утяжеления течения беременности и преэклампсии, возможного развития приступа эклампсии, а также необходимости применения всего лечебного арсенала (базисная магниевая + гипотензивная терапия в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанта + корректоры эндотелиальной дисфункции + симптоматическое лечение).

5. У беременных женщин при физиологическом течении беременности и преэклампсии в третьем триместре рекомендуется оптимизировать алгоритм диагностики профиля давления и пульса, внедрением расчетного метода оценки (сердечный выброс, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление, ударный объем левого желудочка и др.) типа кровообращения (нормо-, эу-, гипер-, гипокинетический) для персонализированной коррекции протокольной терапии артериальной гипертензии и профилактики приступа эклампсии.

6. Внедрение в повседневную практику эхокардиографии, в частности анализ показателей конечно-диастолического объема, фракции выброса, ударного объема и др. у беременных с физиологическим течением беременности и при преэклампсии позволяет их использовать как критерии контроля и целесообразности проведения не только интенсивной трансфузионной, но и гипотензивной терапии.

7. Антигипертензионная терапия при преэклампсии должна подбираться индивидуально для каждой пациентки (с учетом преимущественного воздействия на патогенетический механизм нарушения - возбудимость или сократимость миокарда, артериальный тонус, выраженность повышения или снижения среднединамического давления, общего периферического сосудистого сопротивления, сердечного индекса, ударного объема левого желудочка и др.), с учетом режима

гемодинамических нарушений, чтобы целенаправленно способствовать нормализации гемодинамики, максимально приближая её к параметрам физиологически протекающей беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Абдурасулов, К. Д. Функция сердца у беременных в условиях севера [Текст] / К.Д. Абдурасулов, В.Ф. Ушаков // Medicus. - 2016. - № 1 (7). - С. 37-40.
2. Агаева, К. В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве [Текст] / К.В. Агаева //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, № 1 (61). – С. 288-291.
3. Амонова, Ш. Ш. Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза и кровообращения системы «мать-плацента-плод» у беременных с преэклампсией и эклампсией: дисс. ...канд.мед.наук [Текст]: 14.01.20 / Амонова Шоира Шодиевна. – Душанбе, 2018. -218 с.
4. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций Европейских рекомендаций 2018 года [Текст] / Е.В. Ших [и др.] //Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [Текст] / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № 25 (3). - С. 37-86.
6. Артериальная гипертензия как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов - анализ регистра беременных БЕРЕГ [Текст] / Р.И. Стрюк [и др.] //Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, №. 1. – С. 16-22
7. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений [Текст] / З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 12-18.
8. Бак, Ч. Самоорганизованная критичность [Текст] / Ч. Бак, К. Чен // В мире науки. - 1991. - № 3. - С. 16-24.

9. Вариабельность сердечного ритма у здоровых людей [Текст] / В.И. Прекина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № S2. – С. 12-13.
10. Влияние гипертензивных состояний во время беременности на неонатальный период [Электронный ресурс] / Д.С. Тупенова [и др.] // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 105, № 3; режим доступа: <https://medical-journal.kz/index.php/AMJ/article/view/277>
11. Влияние состояния вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и неонатального периода [Текст] / Л.С. Александров [и др.] // Гинекология. - 2013. - № 2. - С. 62-66.
12. Гипертензивные нарушения во время беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В.С. Чулков [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24 (12). – С. 97-104.
13. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации [Текст] / Л.В. Адамян [и др.]. - М., 2016. - 72 с.
14. Глухова, Т. Н. Механизмы индукции гестоза и патогенез его основных клинических проявлений [Текст] / Т.Н. Глухова // Саратовский научно-медицинский вестник. - 2003. - № 2 (3). – С. 5-11.
15. Глухова, Т.Н. Механизмы нарушения гуморальной и гормональной регуляции базального сосудистого тонуса при гестозе [Текст] / Т.Н. Глухова, И.А. Салов, Н.П. Чеснокова // Проблемы беременности. - 2003. - № 8. - С. 19-23.
16. Голубев, Н. А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Текст] / Н.А. Голубев, Е.М. Тюрина. - М., 2019. - 172 с.
17. Давлятова, Г. К. Систематизация причин упущенных возможностей развития критических ситуаций при акушерских кровотечениях и преэклампсии [Текст] / Г.К. Давлятова, М.Я. Камилова, Ф.Р.

Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т. 67, № 2. - С. 26-31.

18. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 23 (7). – С. 156-200.

19. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) [Текст] / Е.Д. Мирошина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (1). – С. 96-102.

20. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии [Текст] / Т.Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, №. 4. - С. 129-133. doi: 10.17116/repro2015214129-133

21. Додхоева, М. Ф. Медико-социальные аспекты тяжелой преэклампсии в Республике Таджикистан [Текст] / М.Ф. Додхоева, Ф.З. Олимова // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. - 2017.- №2 (197). – С. 86-91

22. Додхоева, М. Ф. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии [Текст] / М.Ф. Додхоева, Ф.З. Олимова // Вестник Авиценны. - 2017. - № 4. - С. 537-543.

23. Долгушина, Н. В. Нормальная беременность. Клинические рекомендации [Текст] / Н.В Долгушина, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая.- М., 2020. - 80 с.

24. Дубровина, С.О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) [Текст] / С.О. Дубровина, Ю.С. Муцалханова, В.В. Васильева // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24 (3). – С. 67-73.

25. Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ [Текст]. - Душанбе, 2018

26. Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ [Текст]. - Душанбе, 2019

27. Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ [Текст]. - Душанбе, 2020
28. Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ [Текст]. - Душанбе, 2021
29. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии [Текст] / В.О. Бицадзе [и др.]. - М.: МИА, 2019. - 672 с.
30. Здравоохранение в Республике Таджикистан. Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан. Данные ежегодных отчетов [Электронный ресурс]. - Душанбе, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021; режим доступа: <https://www.stat.tj/ru/news/publications/health-in-the-republic-of-tajikistan>
31. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник [Текст]. - М.: Росстат, 2017. - 165 с.
32. Здравоохранение в России. 2018: Статистический сборник [Текст]. - М.: Росстат, 2018. - 170 с.
33. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник [Текст]. – М.: Росстат, 2019. - 150 с.
34. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник [Текст]. – М.: Росстат, 2021. - 171 с.
35. Исмоилова, М. Ш. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе развития преэклампсии беременных [Текст] / М.Ш. Исмоилова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. – №2 (42).- С. 73-82
36. Исход беременности и родов при умеренной и тяжелой преэклампсии в различных регионах Таджикистана [Текст] / Ф.З. Олимова [и др.] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2018. – Т. 61, №11-12. – С. 900-907
37. Киселева, Н. И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение [Текст] / Н.И. Киселева // Охрана материнства и детства. - 2006. - № 1 (7). - С. 49-56.

38. Кислородтранспортная функция крови у беременных с преэклампсией и эклампсией в зависимости от режима кровообращения [Текст] / Ш.Ш. Амонова [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. - № 1 (21). - С. 12-19.

39. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных [Текст] / Н.Е. Кан [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2016. - № 6. - С. 39-44.

40. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии [Текст] / Медведев Б.И. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 19 (1). – С. 12–17.

41. Клинические рекомендации "Артериальная гипертензия у беременных" (утв. Минздравом России) [Текст]. – М., 2016

42. Клинические рекомендации по ведению гипертензивных нарушений в акушерстве [Текст]. – Душанбе, 2015. – 186 с.

43. Мадмаров Л. М. Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза при острой массивной послеродовой кровопотере с участием реанимационно-трансфузиологической бригады: дисс. ...канд.мед.наук [Текст]: 14.01.01; 14.01.20 / Мадмаров Лютфулло Мамасалиевич. – Душанбе, 2021. – 147 с.

44. Макаровская, Е. А. Влияния метеорологических факторов на развитие преэклампсии [Текст] / Е.А. Макаровская, Ю.С. Игумнова// Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2018. – №1(40). – С. 259-261.

45. Материнская смертность [Электронный ресурс] / Всемирная Организация Здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/factsheets/detail/maternal-mortality> (дата обращения: 20.01.2020).

46. Милованов, А. П. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе. Руководство для врачей [Текст] / А.П. Милованов, И.О. Буштырева; под ред. А.П. Милованова. - М.: МДВ, 2014. – 336 с.

47. Мозговая, Е. В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. Наук [Текст]: 14.00.01 / Мозговая Елена Витальевна. - СПб., 2004. – 42 с.

48. Музалевская, Н. И. Методика стохастической функциональной динамики риска острых нарушений сердечной деятельности [Текст] / Н.И. Музалевская, В.М. Урицкий. - СПб.: СПбГУ, 1998. - С. 23.

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

50. Мурадов, А. А. Особенности центральной гемодинамики у рожениц с гепато-пульмональным синдромом, перенесших тяжелую преэклампсию и эклампсию [Текст] / А.А. Мурадов // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения .- 2018. - №1. – С. 39-44

51. Мурадов, А. А. Ремоделирование и диастолическая дисфункция левого желудочка сердца у рожениц с гепато-пульмональным синдромом, перенесших тяжелую преэклампсию и эклампсию [Текст] / А.А. Мурадов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – №1 (25).- С. 53-59

52. Мусуралиев, М. С. Особенности гемодинамических реакций функциональной системы «мать-плод» у жительниц высокогорья при нормальной и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. Наук [Текст]: 14.00.01 / Мусуралиев Макенжан Субанович. - Бишкек, 1994. - 43 с.

53. Назаров, Ф. Ю. Особенности интенсивной терапии при преэклампсии и эклампсии [Текст]/ Ф.Ю. Назаров // Scientific progress, - 2021. - Т. 2, № 3. - С. 837-842.

54. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года [Текст]. - Душанбе: ООО «Контраст», 2016. - 87 с.

55. Неинвазивный мониторинг эндотелиальной дисфункции у женщин с острым инфарктом миокарда в климактерическом периоде [Текст] / Х.Ш. Рофиева [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – №2 (34).- С. 168-175

56. Некоторые аспекты здоровья населения Таджикистана в условиях потепления климата [Текст] / М.Ф. Додхоева [и др.] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т.57, №7. – С.606-611.

57. Носовский, А. М. Математические методы оценки variability сердечного ритма (обзор) [Текст] / А.М. Носовский, С.В. Поздняков, Е.В. Каминская // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2018. - № 16 (1). – С. 22-39.

58. Окружающая среда и репродуктивное здоровье [Текст] / М.Ф. Додхоева [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. - №4. – С. 74-88

59. Оксидативный стресс и преэклампсия [Текст] / А.А. Афанасьева [и др.] // Сибирский журнал наук о жизни и сельском хозяйстве. - 2019. - N 4. - С. 107-117.

60. Олимова, Ф. З. Гипертензивные нарушения у беременных женщин с учетом изменения климата [Текст] / Ф.З. Олимова, М.Ф. Додхоева // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, №4. – С. 467-472.

61. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс]. – М., 2019. – 170 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>

62. Особенности почечного и печеночного кровотока у беременных с преэклампсией [Текст] / Д.И. Туксанова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 13 (5). С. 41-43.

63. Особенности центральной и легочной гемодинамики у беременных с пре- и эклампсией [Текст] / Н.Г. Рахимов [и др.] // Вестник

последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. - 2016. - № 2. – С. 63-69

64. Особенности эластических свойств артерий и variability ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии [Текст] / И.А. Панова [и др.] // Медицинский альманах. - 2018. - № 6 (57). - С. 65-71.

65. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжёлой преэклампсии и эклампсии [Текст] / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. - С. 44-48.

66. Петров, Ю. А. Здоровье семьи – здоровье нации [Текст] / Ю.А. Петров. - М.: Медицинская книга, 2020. - 320 с.

67. Петров, Ю. А. Преэклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики [Текст] / Ю.А. Петров, А.Д. Купина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. - №2

68. План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья: в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. – никого не оставить без внимания [Текст]. - Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016.

69. Постановление Правительства Республики Таджикистан от 2 августа 2010 года №368 «Об утверждении Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010 - 2020 годы» [Электронный ресурс]. – Душанбе, 2010. Режим доступа: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=15705andconttype=5

70. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике [Текст]/ Д.В. Гаврилов [и др.] // Профилактическая медицина. - 2021. - № 24 (4). - С. 69-75.

71. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы [Текст] / Н.Ю. Пылаева [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. - №1. – С. 41–52. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52

72. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. (2021). - 81 с. Режим доступа: https://minzdrav.kbr.ru/upload/medialibrary/840/Preeklampsiya.-Eklampsiya-_2_.pdf

73. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности [Текст] / М. М. Зиганшина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 14-19.

74. Ранние и поздние преэклампсии: течение беременности, родов и перинатальные исходы [Текст] / М.Я. Камилова [и др.] // Вестник Авиценны. - 2016. - №. 4 (69). - С. 34-38.

75. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии [Текст] / Т.Е. Белокрыницкая [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2019. - № 1. - С. 1–13.

76. Рахимов, Н. Г. Клиническое, значение оценки спектрального, фрактального анализа вариации сердечного ритма в диагностике и лечении у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией: дисс. ...канд.мед.наук [Текст]: 14.01.20 / Рахимов Нурмахмад Гульмахмадович. – Душанбе, 2018. – 181 с.

77. Результаты фрактального анализа вариации кардиоинтервала у женщин с острым инфарктом миокарда в климактерическом периоде [Текст] / Х.Ш. Рофиева [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – №1 (29).- С. 443 – 448

78. Репина М. А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики [Текст] / М.А. Репина. – М: «СИМК», 2014. – 248 с.

79. Роль использования анализа критических случаев тяжелых преэклампсий в улучшении качества оказываемых услуг в стационарах 3-го уровня [Текст] /М.Я. Камилова [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения - 2017. - №1

80. Роль факторов окружающей среды в развитии гипертензивных нарушений у беременных [Текст] / Н.А. Таджибоева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 5 (89). - С. 106-111

81. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник [Текст] / Росстат. - М., 2020. – 550 с.

82. Руксин, В. В. Стандартизация и мониторинг спектральных показателей variability сердечного ритма [Текст] / В.В. Руксин // Terra Medica. - 1998. – № 1. - С. 2-7.

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

84. Сексуальное и репродуктивное здоровье [Текст]. - Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016.

85. Сергеева, О. Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции [Текст]: дисс. ...канд.мед.наук; 14.01.01 / Сергеева Ольга Николаевна. – Волгоград, 2018. – 128 с.

86. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России [Текст] / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107-112.

87. Сидорова, И. С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз [Текст] / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. – № 19 (1). – С. 5-11.

88. Сидорова, И. С. Результаты аудита материнской смертности от преэклампсии в регионах России в 2016 г. [Текст] / И.С. Сидорова, О.С.

Филиппов, Н.А. Никитина // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине (29 октября, 2017). - М., 2017. - С. 5-7.

89. Сидорова, И. С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017-2018 гг. [Текст] / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 1. - С. 119-127.

90. Сидорова, И. С. Современные возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии [Текст] / И.С. Сидорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (6). – С. 32-43.

91. Симанов И. В. Особенности течения беременности при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе [Текст] / И.В. Симанов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. - № 7(1). – С. 47-52

92. Симанов И. В. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе [Текст] / И.В. Симанов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – № 6(2). – С. 289-297

93. Симанов, И. В. Факторы риска развития преэклампсии [Текст] / И.В. Симанов // Справочник врача общей практики. – 2019. – №1. – С. 17-21.

94. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий [Текст] / А.М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 42-48.

95. Сметнев, А. С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти [Текст] / А.С. Сметнев, О.И. Жаринов, В.И. Чубучный // Кардиология. - 1995. - Т. 35, № 4. - С. 49-52.

96. Совершенствование системы наблюдения беременных с артериальной гипертонией на региональном уровне [Текст] / Л.А. Дубисская [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 1 (43), - С. 90-92.

97. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности [Текст] / Н.В. Харламова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 3.

98. Стрижаков, А. Н. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения [Текст] / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2019. - № 1. - С. 70-77.

99. Сюдюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы [Текст] / Е.Г. Сюдюкова, В.С. Чулков, М.Г. Рябикина // Доктор.Ру. - 2021. – № 20 (1). – С. 11-16.

100. Тарасова, О. А. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности [Текст] / О.А. Тарасова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 25 (1). – С. 97-104.

101. Тумбаев, И. В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. Наук [Текст]: 14.00.01 / Тумбаев Игорь Владимирович. - М., 2006. - 32 с.

102. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства (обзор литературы) [Текст] / З.Е. Ержан [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2013. - №. 4-1. - С. 34-36.

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

104. Фрактальная оценка и вариабельность сердечного ритма у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией в третьем триместре [Текст] / Н.Г. Рахимов [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2017. - №1. - С. 61-65

105. Халимова, Ф. Т. Формы, уровни и профиль агрессии у студентов в сравнении с их успеваемостью [Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров, С.Н. Арабзода // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2020.- №2 (34). - С. 182-187

106. Характеристика спектральных и фрактальных показателей R-R интервала у здоровых женщин и при физиологическом течении беременности [Текст] / Исмоилова М.Ш. [и др.] // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2021. – Т. XI, №4(40). – С. 46-53

107. Характеристика спектральных и фрактальных показателей R-R интервала у беременных с преэклампсией [Текст] / Исмоилова М.Ш. [и др.] // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2021. - № 4. – С. 20-26

108. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений [Текст] / В.С. Чулков // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. - 2016. - № 3 (10). - С. 34-42.

109. Шахбазова, Н. А. Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности [Текст] / Н.А. Шахбазова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № (4). – С. 19-24.

110. Шевченко, Ю. Н. Особенности состояния системы гемостаза у беременных с гестозом различной степени тяжести [Текст] / Ю.Н. Шевченко, А.А. Савченко. Г.В. Грицан // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - Т. 71, № 4. - С. 58-59.

111. Шукуров, Ф. А. Вегетативный статус в оценке адаптационных возможностей человека к высокогорной гипоксии [Текст] / Ф.А. Шукуров, З.У. Арабова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – №1 (25).- С. 118-123

112. Шукуров, Ф. А. Интегральные показатели вариативности сердечного ритма в оценке адаптации человека к высокогорью [Текст] / Ф.А.

Шукуров, З.У. Арабова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – №1 (29).- С. 470 – 474

113. Шукуров, Ф. А. Характеристика форм агрессии и вегетативного статуса в оценке адаптационных возможностей студентов [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.Н. Арабзода // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – №1 (25).- С. 111-117

114. Щербаков, В. И. Преэклампсия и молекулярные паттерны, связанные с повреждением [Текст] / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (4). – С. 20-26.

115. Эклампсия в современном акушерстве [Текст] / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010. – № 6. - С. 4-9.

116. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе [Текст] / Д.И. Соколов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 3. – С. 321-325.

117. Эндотелиальная дисфункция - один из ведущих патогенетических факторов развития гестоза [Текст] / Г.С. Салахеева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5. - С. 12-14.

118. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации [Текст] / Е.В. Мозговая [и др.]. - СПб.: Издательство Н-Л, 2003. - 32 с.

119. Юсупова, З. С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование [Текст] / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. - 2018. - № 6. - С. 45-51.

120. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [Text] / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, N 34. – P. 3165–3241.

121. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia [Text] / M.A. Belfort [et al.] // The New England Journal of Medicine: Research and Review. - 2003. -Vol. 348, N 4. - P. 304-311.

122. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study [Text] / J. Duffy [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2020. - Vol. 127, N 12. – P. 1516-1526.

123. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia [Text] / A.S. Sahay [et al.] // Hypertension Research. – 2014. – Vol. 37, N 8. – P. 753-758.

124. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Pre-eclampsia: Non-invasive Assessment and Mechanistic Links [Text] / S. Kirollos [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2019. – N 6. – P. 166.

125. Ali A. A. Seasonal variation and hypertensive disorders of pregnancy in eastern Sudan [Text] / A.A. Ali, G.K. Adam, T.M. Abdallah // Journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2015. – Vol. 35, №2. – P.153-154. (тадж 20)

126. Alnaes-Katjavivi, P. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods [Text] / P. Alnaes-Katjavivi, B. Roald, A.C. Staff // Pregnancy Hypertension. - 2020. – N 19. – P. 11–17.

127. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy [Text] / S. Verlohren [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, N 6. – P. 1192-1197.

128. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications [Text] / L. Duley [et al.] // Cochrane Library: Cochrane Reviews. – 2019. – Vol. 30, N 10.

129. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: Findings of a systematic review and meta-analysis [Text] / M.W. Osman [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, N 5. – P. 1005-1014.

130. Association between first trimester plasma htra1 level and subsequent preeclampsia: A possible early marker? [Text] / R. Gesuita [et al.] // Pregnancy Hypertension. – 2019. – N 18. – P. 58-62.

131. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction [Text] / F.L. Foo [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, N 2. – P. 442-450.

132. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis [Text] / X. Wang [et al.] // Immunological Investigations. – 2020. – Vol. 49, No 1-2. – P. 120-133.

133. Association of meteorological factors and seasonality with preeclampsia: a 5-year study in northeast of Iran [Text] / R. Nasiri [et al.] // Clinical & Experimental Hypertension. – 2014. – Vol. 36, №8. – P. 586-589.
(тадж 31)

134. Berhan Y. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia [Text] / Y. Berhan, A. Berhan // Journal of Obstetrics and Gynecology Research. – 2015. – Vol. 41, N 6. - P. 831-842.

135. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia [Text] / D.S. Boeldt, I.M. Bird // Journal of Endocrinology. – 2017. – Vol. 232, N 1. – P. 27-44.

136. Burton, G. I. Regulation of vascular growth and function in the human placenta [Text] / G.I. Burton, D.S. Charnock-Jones., E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – Vol. 138. – P. 895-902.

137. Cardiac structure and function, and ventricular-arterial interaction 11 years following a pregnancy with preeclampsia [Text] / M. Al-Nashi [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. – 2016. – Vol. 10, N 4. – P 297-306.

138. Chang, C. W. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension [Text] / C.W. Chang, A.K. Wakeland, M.M. Parast // Journal of Endocrinology. – 2018. – Vol. 236, N 1. – P. 43–56.
139. Chau, K. Placental growth factor and pre-eclampsia [Text] / K. Chau, A. Hennessy, A. Makris // Journal of Human Hypertension. 2017. – Vol 31. – N 12. – P. 782-786. (петров 14)
140. Chen, X. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery [Text] / X. Chen, T.O. Scholl // PloS One. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 85716.
141. Classical Cardiovascular Risk Markers in Pregnancy and Associations to Uteroplacental Acute [Text] / K. Moe [et al.] // Atherosclerosis Hypertension. – 2018. – Vol. 72, N 3. – P. 695-702.
142. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy-An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus [Text] / V. Livrinova [et al.] // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. - 2019. – Vol. 7, N 9. - P. 1475-1479.
143. Clinical peculiarities of the defeat of the nervous system in pregnant women with preeclampsia and the ways of their correction [Text] / D.S. Shomurodova [et al.]. - Shawnee: Primedia E-launch LLC, 2020. – 2020 p.
144. Combination of PAPP-A, fhCG β , AFP, PlGF, sTNF- α , and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia [Text] / A. Yliniemi [et al.] // Clinical Medicine Insights: Reproductive Health. – 2015. - Vol. 11, N 9. – P. 13- 20.
145. Consider Preeclampsia as a First Cardiovascular Event [Text] / H.E.C. Muijsers [et al.] // Current Cardiovascular Risk Reports. – 2019. – N 13. – P. 21.
146. Dehghanian, F. New insights into VEGF-A alternative splicing: key regulatory switching in the pathological process [Text] / F. Dehghanian, Z. Hojati, M. Kay // Avicenna Journal of Medical Biotechnology. – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 192-199.

147. Dhariwal, N. K. Update in the management of patients with preeclampsia [Text] / N.K. Dhariwal, G.C. Lynde // *Anesthesiology Clinics*. - 2017. - N 35. - P. 95-106.

148. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly [Text] / J.J. McNeil [et al.] // *New England Journal of Medicine: Research and Review*. – 2018. - Vol. 379, N 16. – P. 1509-1518.

149. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center [Text] / H. Caillon [et al.] // *Annals of Laboratory Medicine*. - 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 95-101. (петров 15

150. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia [Text] / A.C. Staff [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. - Vol. S0002-9378, N 20. – P. 31116–31119.

151. First- and second- trimester tests to predict stillbirth in un- selected pregnant women: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Conde-Agudelo [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2015. - Vol. 122, N 1. – P. 41-55.

152. First trimester prediction of preeclampsia [Text] / U.D. Anderson [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17, N 9. – P. 584.

153. Friedman, A. M. Prediction and prevention of ischemic placental disease [Text] / A.M. Friedman, K.L. Cleary // *Seminars in Perinatology*. – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 177-182.

154. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy [Text] / L. Benschop [et al.] // *Heart*. – 2019. - Vol. 105, N 16. – P. 1273-1278.

155. Giannakou, K. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta- analyses of observational studies [Text] / K. Giannakou, E. Evangelou, S.I. Papatheodorou // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. - 2018. – Vol. 51, N 6. – P. 720–730.

156. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [Text] / L. Say [et al.] // Lancet Global Health. – 2014. – Vol. 2, N 6. – P. 323-333.
157. Hund, M. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol [Text] / M. Hund, D. Allegranza, M. Schoedl // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2014. – Vol. 14. – P. 324.
158. Hypertension, pregnancy and weather: is seasonality involved? [Text] / B. Melo [et al.] // Revista Da Associacao Medica Brasileira. – 2014. – Vol. 60, №2. – P.105-110.(тадж 30)
159. Hypertensive Complications of Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism [Text] / L.J.J. Scheres [et al.] // Hypertension. – 2020. - Vol. 75, N 3. – P. 781-787.
160. Hypertensive Disorders in Pregnancy and the Risk of Subsequent Cardiovascular Disease [Text] / S.M. Grandi [et al.] // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2017. – Vol. 31, N 5. – P. 412-421.
161. Impaired adenosine-mediated angiogenesis in preeclampsia: potential implications for fetal programming [Text] / C. Escudero [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – Vol. 5. – P. 134.
162. Influence of the seasonal variation on the prevalence of preeclampsia in Kinshasa [Text] / J.P. Elongi [et al.] // Gynecol Obstet Fertil. – 2011. – Vol. 39, №3. – P.132-135.(Тадж16)
163. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia [Text] / E. Klein [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – N 5. – P. e0156013. (из петрова 13)
164. Jim, B. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications [Text] / B. Jim, S.A. Karumanchi // Seminars in Nephrology. - 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 386-397.
165. Jones, G. T. Matrix metalloproteinases in biologic samples [Text] / G.T. Jones // Advances in Clinical Chemistry. – 2014. – Vol. 65. – P. 199-219.

166. Karthikeyan, V. J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy [Text] / V.J. Karthikeyan, G.Y. Lip // *Frontiers in Bioscience-Elite*. - 2015. - Vol. 3. - P. 1100-1108.
167. Khalil, A. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews [Text] / A. Khalil, R. Townsend // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2019. - Vol. 54. – N 1. – P. 16-27.
168. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease [Text] / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 209, N 6. – P. 544.
169. Lo, J. O. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality [Text] / J.O. Lo, J.F. Mission, A.B. Caughey // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 124-132.
170. Long-term cardiovascular disorders in the STOX1 mouse model of preeclampsia [Text] / F. Miralles [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. - Vol. 9, N 1. – P. 11918.
171. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy [Text] / M.C. Honigberg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. - Vol. 74, N 22. – P. 2743-2754.
172. Lu, H. Q. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism [Text] / H.Q. Lu, R. Hu // *American Journal of Perinatology Reports*. – 2019. - Vol. 9. – N 3. – P. 275-291.
173. Lu, H. Q. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia [Text] / H.Q. Lu, R. Hu // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2019. – Vol. 90. – N 5. – P. e12756.
174. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guideline and Audit Implementation Network [Text]. GAIN, 2012.
175. Mark, A. L. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure [Text] / A.L. Mark // *Journal of Hypertension, Supplement*. – 1996. – N 14. – P. 159–165.

176. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study [Text] / J. Cong [et al.] // The International Journal of Cardiovascular Imaging. - 2015. Vol. 31, N 7. – P. 1361-1368.

177. Maternal Cardiovascular Risk Assessment 3-to-11 Years Postpartum in Relation to Previous Occurrence of Pregnancy-Related Complications [Text] / I. Hromadnikova [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2019. - Vol. 8, N 4. - P. 544.

178. Maternal venous hemodynamics assessment for prediction of preeclampsia should be longitudinal [Text] / T. Mesens [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2015. - Vol. 28, N 3. - P. 311- 315.

179. Maynard, S. E. Angiogenic factors and preeclampsia [Text] / S.E. Maynard, S.A. Karumanchi // Seminars in Nephrology. – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 33-46.

180. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history [Text] / A. Wright [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2015. - Vol. 45, N 6. – P. 698-706.

181. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? [Text] / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226, N 2S. - P. S954-S962.

182. Moghaddas Sani, H. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction [Text] / H. Moghaddas Sani, S. Zununi Vahed, M. Ardalan // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 109. – P. 408–416.

183. Molecular mechanisms of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 in the tumor microenvironment [Text] / T.C. Remillard [et al.] // Molecular Therapy Journals. – 2014. – Vol. 2. – P. 17.

184. Neonatal outcomes of very low birth weight infants in Korean Neonatal Network from 2013 to 2016 [Text] / Lee J. H. [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2019. – Vol. 34 (5)

185. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia [Text] / S. Verlohren [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, N 2. – P. 346-352.

186. Non-obstetric complications in preeclampsia [Text] / K. Pankiewicz [et al.] // Menopause Review. – 2019. - Vol. 18, N 2. – P. 99-109.

187. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms [Text] / P. Lopez-Jaramillo [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2018. – N 9. – P. 1838.

188. On behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers Care - Surveillance of maternal deaths in the UK 2012-2014 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2014 [Text] / M. Knight [et al.]. - Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 2016. - P. 1-102.

189. OP17.07: Worsening of the uterine artery Doppler is associated with the development of hypertensive disorders of pregnancy [Text] / J. Binder [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 50. - P. 104.

190. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis [Text] / E. Kalafat [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 51, N 6. – P. 731–737.

191. Oxidative stress and preeclampsia: a review [Text] / P. Guerby [et al.] // Gynécologie Obstétrique Fertilité and Sénologie. - 2015. - Vol. 43. – N 11. – P. 751-756.

192. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin [Text] / S.R. Hansson [et al.] // Frontiers in Physiology. - 2015. - N 5. - P. 516.

193. P 24 Cell renovation markers, apoptotic markers and placental expression of erythropoietin in preeclampsia [Text] / V.S. Chulkov [et al.] // Pregnancy Hypertension. – 2017. – N 9. -P. 48.

194. Pathophysiology of pre-eclampsia/eclampsia syndrome [Text] / Zunker P [et al.] // Journal of Neurology. – 2001. – Vol. 248, N 5. – P. 437-438.

195. Perry, H. Preeclampsia and the cardiovascular system: An update [Text] / H. Perry, A. Khalil, B. Thilaganathan // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2018. – Vol. 28, N 8. – P. 505-513.

196. Placental damages in preeclampsia — from ultrasound images to histopathological findings [Text] / C.G. Predoi [et al.] // Journal of Medicine and Life. - 2015. - Vol. 8. – P. 62-65.

197. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis [Text] / M.L. Falco [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. - 2017. – Vol. 50, N 3. – P. 295-301.

198. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease [Text] / D.B. Nelson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol. 210, N 1. – P. 66.

199. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction [Text] / M.C. Moran [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. - Vol. 195. – P. 12-17.

200. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia [Text] / J. Brewer [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2013. - Vol 208, N 6. - P. 468.

201. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods [Text] / J.H. Jhee [et al.] // PLoS One. – 2019. - Vol. 14, N 8. – P. e0221202.

202. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler [Text] / T. Arakaki [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. - 2015. – Vol. 45, N 5. - P. 539-543.

203. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study [Text] / G.A. Arampas [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 205. - P. 153-157.

204. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study [Text] / L.J. Leon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, N 13. – P. 1050-1060.
205. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome [Text] / O. Erez [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2022. – Vol. 226, N. 2S. - P. S786-S803.
206. Preeclampsia Brings the Risk of Premature Cardiovascular Disease in Women Closer to That of Men [Text] / A.W.R. Langlois [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. - Vol. 36, N 1. – P. 60-68.
207. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology [Text] / T. Chaiworapongsa [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – N 10 (8). – P. 466-480.
208. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors [Text] / T. Tomimatsu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. - Vol. 20, N 17. – P. 4246.
209. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications [Text] / G.J. Burton [et al.] // *British Medical Journal*. - 2019. – Vol. 366. - P. 12381.
210. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring [Text] / R. Fox [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2019. - Vol. 8, N 10. – P. 1625.
211. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function [Text] / A. Ridder [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, N 13. – P. 3263.
212. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate [Text] / A. Bokslag [et al.] // *Early Hum Dev*. – 2016. –Vol. 102. – P. 47–50. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007
213. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy [Text] / M. Zhu [et al.] // *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and*

Comparative Physiology. - 2016. – Vol. 311(3). - R505-521. doi: 10.1152/ajpregu.00137.2016 петров 16

214. Roberts, J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease [Text] / J.M. Roberts // Seminars in Perinatology. – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 139-145.

215. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital [Text] / A. Immink [et al.] // J Acta Obstet Gynecol Scand. – 2008. – Vol. 87, №1. – P. 36-42. (тадж 17)

216. Seasonal Variation in the Incidence of Preeclampsia and Eclampsia in Kigali, Rwanda [Text] / L. Mutabazi [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol.133, №1. – P.178 (из тадж)

217. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women [Text] / M. Morikawa [et al.] // J Obstetrics and Gynaecology Research.- 2014. – Vol.40, №4. – P. 926-923. (тадж 21)

218. Seki, H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia [Text] / H. Seki // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2014. – Vol. 93, N 10. – P. 959-964.

219. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia [Text] / H.R. Jeon [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology Research. – 2021. – Vol. 47, N 7. – P. 2318-2323.

220. Sidhu, H. Pre-eclampsia and Eclampsia. Manag Emergencies Trauma MOET Course Man [Text] / H. Sidhu. - London: RCOG Press, 2003. – P. 133-147.

221. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China [Text] / X. Li [et al.] // An International Journal of Women's Cardiovascular Health. - 2016. – Vol.6, №1. – P. 66-71. (тадж 19)

222. Spinale, F. G. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors [Text] / F.G. Spinale, F. Villarreal // Biochemical Pharmacology. – 2014. – Vol. 90, N 1. – P. 7-15.

223. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update [Text] / A.C. Staff // Journal of Reproductive Immunology. – 2019. - Vol. 134-135. – P. 1–10.

224. Statistical risk prediction models for adverse maternal and neonatal outcomes in severe preeclampsia in a low-resource setting: proposal for a single-centre cross-sectional study at Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe [Text] / S. Ngwenya [et al.] // BMC research notes. – 2019. – V. 12, No 1. – P. 500.

225. Steinberg, G. Angiogenic factors and preeclampsia [Text] / G. Steinberg, E.V. Khankin, S.A. Karumanchi // Thrombosis Research. – 2009. – Vol. 123, Suppl. 2. – P. S93-S99.

226. Su, H. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update [Text] / H. Su, C.T. Lei, C. Zhang // Frontiers in Immunology. – 2017. – N. 8. – P. 405.

227. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles [Text] / S.J. Germain [et al.] // The Journal of Immunology. - 2007. - Vol. 178, N 9. – P. 5949-5956.

228. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice [Text] / M.A. Brown [et al.] // Hypertension. - 2018. – N 72 (1). – P. 24-43.

229. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention, 2019 [Text] / L.C. Poon [et al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 145. – P. 1–33.

230. The link between hypertension and preeclampsia/eclampsia-life-long cardiovascular risk for women [Text] / T. Vakhtangadze [et al.] // Vessel Plus. – 2019. – N 3. – P. 19.

231. The Management of Severe Pre-eclampsia / Eclampsia. (Green-top Guideline No. 10A) [Electronic resource]. 2010. URL:

<https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/severe-pre-eclampsiaeclampsia-management-green-top-guideline-no-10a/>

232. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study [Text] / A.L. Tarca [et al.] // PLoS One. – 2019. - Vol. 14, N 6. – P. e0217273.

233. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study [Text] / O. Erez [et al.] // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, N 7. – P. e0181468.

234. Thilaganathan, B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis [Text] / B. Thilaganathan // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 51, N 6. – P. 714-717.

235. Transforming growth factor beta 1 related gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control candidate gene association study [Text] / X. Li [et al.] // Pregnancy Hypertension. – 2018. – N 12. – P. 155-60.

236. Trophoblast plugs: impact on utero-placental haemodynamics and spiral artery remodeling [Text] / J.L. James [et al.] // Human Reproduction. – 2018. Vol. 33, N 8. - P. 1430-1441.

237. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1 [Text] / PlGF Ratio in Singleton Pregnancies / I. Herraiz [et al.] // Fetal Diagnosis and Therapy. - 2018. – Vol. 43, N 2. – P. 81-89.

238. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early- onset pre-eclampsia [Text] / P.I. Gómez-Arriaga [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol. 43, N 5. – P. 525-532.

239. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy [Text] / A. Robson [et al.] // FASEB Journal. – 2012. – Vol. 26, N 12. – P. 4876-4885.

240. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Functionalized Magnetic Beads in a Microfluidic Device to Improve the Angiogenic Balance in

Preeclampsia [Text] / L. Trapiella-Alfonso [et al.] // Hypertension. – 2019. - Vol. 74. – P. 145-153.

241. Wang, A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis [Text] / A. Wang // Physiology. - 2016. - Vol. 24. - P. 147-158.

242. Wellington K. Seasonal trend in the occurrence of preeclampsia and eclampsia in Texas [Text] /K. Wellington, Z.D. Mulla // American Journal of Hypertension. - 2012. – Vol.25, №2. – P.115-119. (тадж 18)

243. Wilson, B. J. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study [Text] / B.J. Wilson, M.S. Watson, G.J. Prescott // British Medical Journal. - 2015. - Vol. 326. - P. 845.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК при Президенте РТ

1-А. Исмоилова, М. Ш. Характеристика спектральных и фрактальных показателей R-R интервала у здоровых женщин и при физиологическом течении беременности [Текст] / М.Ш. Исмоилова, А.А. Мурадов, О.В. Шумилина, Н.Г. Рахимов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - Т.ХІ, № 4. – С. 46-53

2-А. Исмоилова, М. Ш. Характеристика спектральных и фрактальных показателей R-R интервала у беременных с преэклампсией [Текст] / М. Ш. Исмоилова, А. М. Мурадов, А.А. Мурадов, Н. Г. Рахимов, М.С. Рустамова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. - №4. – С. 20-26

3-А. Исмоилова, М. Ш. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе развития преэклампсии беременных [Текст] / М.Ш. Исмоилова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистаню - 2022. - Т. ХІІ, №2. - С. 73-82.

Статьи и тезисы в сборниках материалов съездов и конференций

4-А. Исмоилова, М. Ш. Структурно-функциональное состояния левого желудочка сердца при физиологическом течении, умеренной и тяжелой преэклампсии беременных в третьем триместре [Текст] / М.Ш. Исмоилова [и др.] // М.Ш. Исмоилова, А.М. Мурадов, О.В. Шумилина, А.А. Мурадов, М.С. Рустамова // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции (с международным участием) ГОУ ИПОвСЗ РТ «Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения» (7 октября, 2022 г.). – Душанбе, 2022. – С. 116 - 118

5-А. Исмоилова, М. Ш. Вариации типа кровообращения у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией в третьем триместре [Текст] / М.Ш. Исмоилова, А.М. Мурадов, О.В. Шумилина, А.А. Мурадов, М.С. Рустамова, М.В. Шумилина // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции (с международным участием) ГОУ ИПОвСЗ РТ «Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения» (7 октября, 2022 г.). – Душанбе, 2022. – С. 118 - 119

Рационализаторские предложения

6-А. Исмоилова, М. Ш. Способ расчета типа кровообращения и персонализированной коррекции артериальной гипертензии при преэклампсии во время беременности и в послеродовом периоде. Рационализаторское удостоверение № 000416. Выдано ИПОвСЗ РТ от 14.02.2022 г. (соавт. А.М. Мурадов, М.С. Рустамова, А.А. Мурадов)

7-А. Исмоилова, М. Ш. Способ определения эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции при преэклампсии у беременных и родильниц на основе мониторинга ЭКГ (R-R–интервалов), вариабельности сердечного ритма (BCP) и их спектрального анализа. Рационализаторское удостоверение № 000420. Выдано ИПОвСЗ РТ от 14.02.2022 г. (соавт. А.М. Мурадов, М.С. Рустамова, А.А. Мурадов)

Доклады на конференциях

1. Исмоилова, М. Ш. Вариации типа кровообращения у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией в третьем триместре. - Ежегодная XXVIII научно-практическая конференция (с международным участием) ГОУ ИПОвСЗ РТ «Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения» (7 октября, 2022 г.). – Душанбе, 2022.

2. Исмоилова, М. Ш. Стандарты диагностики, лечения преэклампсии и персонализированная коррекция артериальной гипертензии. - Республиканское общество анестезиологов и реаниматологов (30 июня 2022 г.). – Душанбе, 2022