

МОЗ України
Кримський державний медичний університет
ім. С. І. Георгієвського
(Ректор – професор А.А. Бабанін)
Кафедра акушерства, гінекології та перинатології
(Зав. кафедри – професор А.М. Рибалка)
Кафедра акушерства і гінекології №1
(Зав. кафедри – професор В.О. Заболотнов)

А.Н. Рыбалка, В.А. Заболотнов,
Е.Н. Ляшенко, О.Н. Миклин, И.К. Камилова, З.С. Румянцева

СИНДРОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГЕСТАЦИОННЫХ ГИПЕРТЕНЗИОННЫХ СОСТОЯНИЯХ И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

(Посібник для лікарів та студентів)

Російськомовне видання

Під редакцією професора А.М. Рибалка

Сімферополь – 2013

УДК 618.3-008.6 Р- 93.

Синдром эндотелиальной дисфункции при гестационных гипертензионных состояниях и методы её коррекции: Учебное пособие для врачей и студентов./Под ред. профессора А.Н. Рыбалка. – Симферополь, ИЦ КГМУ, 2012.- 104 с.

Рыбалка А. Н. – д.мед.н., профессор, академик, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии

Заболотнов В.А. – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1

Ляшенко Е.Н. – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1

Миклин О.П. – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1

Камилова И.К. – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1

Румянцева З.С. – к.мед.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1

АННОТАЦИЯ

В пособии подробно изложены основные положения гестационной гипертензии, её этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика. Раскрыты и обобщены современные представления об этиологии и патогенезе гипертензивных нарушений во время беременности, дана современная международная классификация; подробно описана клиника различных видов и степени тяжести гипертензивных нарушений, современные методы диагностики, лечения, реабилитации. Обращено внимание на профилактику гипертензивных нарушений и их осложнений. Приведены инструктивные и методические документы МЗ Украины (Пр. № 676 от 31.12.2005 г.), Classification American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2012.

Рекомендовано для врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, невропатологов, нефрологов, окулистов, семейных врачей, врачей-интернов, студентов IV-VI курсов медицинских ВУЗов III-IV уровня аккредитации.

Рецензенты:

Памфамиров Ю.К. – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1.

Дига М.А. – к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Ответственный за выпуск: проректор по учебной работе, д.мед.н., профессор Притуло О.А.

© А.Н. Рыбалка, В.А. Заболотнов, Е.Н. Ляшенко, О.П. Миклин, И.К. Камилова, З.С. Румянцева 2012

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	4
Этиология и патогенез гестационной гипертензии	5
Диагностика	17
Классификация гипертензивных нарушений во время беременности	20
Группы риска развития гипертензивных нарушений и методы профилактики	23
Отёки во время беременности	24
Преэклампсия легкой-средней степени тяжести	25
Преэклампсия тяжелой степени тяжести	35
Эклампсия	45
Эклампсическая кома	49
HELLP-синдром	50
Показания для назначения Тивортина в периоде гестации	52
Примечание	53
Перечень принятых сокращений	55

ПРЕДИСЛОВИЕ

С 20-х годов прошлого столетия гестационная гипертензия (ГГ) и преэклампсия занимают ведущее место в структуре материнской летальности. Во всем мире болезнь ответственна приблизительно за 150 000 смертельных случаев ежегодно. Поэтому уменьшение доли сепсиса и кровотечений в структуре материнской летальности выдвинуло на первый план смертность от тяжелых форм преэклампсии и эклампсии. Уровень материнской летальности в некоторых странах достигает 17,5%, а перинатальная смертность колеблется от 14 до 30%.

Частота преэклампсии колеблется от 7 до 16%. Особое место в профилактике материнской и перинатальной заболеваемости и смертности занимают мероприятия, направленные на снижение частоты преэклампсии, их профилактика. Своевременное прогнозирование, ранняя диагностика и адекватное лечение преэклампсии продолжают оставаться одними из проблем в борьбе с частыми грозными осложнениями беременности и родов, которые приводят к нарушению состояния здоровья матери, плода и новорожденного.

Несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза, диагностики, клиники, совершенствования методов терапии ГГ, частота её в последние годы возрастает, отмечается увеличение числа сочетанных форм с экстрагенитальной патологией, раннее возникновение. В течение последнего десятилетия установлена роль повреждения эндотелия сосудов как важнейшего звена в патогенезе ГГ.

Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы, новую международную классификацию (МКЗ-10) ГГ, достижения в вопросах этиопатогенеза, подходах к профилактике, прогнозированию и особенно фармакотерапии ГГ, необходимо издание данного учебного пособия. Знания по указанной патологии крайне необходимы, прежде всего, акушерам-гинекологам, семейным врачам.

Профессор А.Н. Рыбалка

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Этиология и патогенез – наиболее сложные вопросы в проблеме гестационной гипертензии.

При наличии большого количества теоретических предпосылок трудно определить первичность тех или иных факторов возникновения и прогрессирования гестационной гипертензии.

Большинство авторов полагают, что к развитию гестационной гипертензии приводят различные пусковые моменты, а само осложнение беременности представляет сложный своеобразный порочный круг, в который включено большое количество патогенетических звеньев, проявляющихся полиорганной недостаточностью.

Плодное яйцо является основным этиологическим фактором возникновения гестационной гипертензии, так как она не встречается вне беременности и после её прерывания проявления гипертензии прекращаются.

Механизмы гестационной гипертензии, преэклампсии известны не до конца и свидетельствуют о сложности патологического процесса, при нарушении которого переплетаются иммунологические, генетические, гемостатические факторы. В современном акушерстве ГГ понимают как сложный двухступенчатый процесс. Сильно варьирует (в силу полиэтиологичности) первая стадия (имплантация), которая предрасполагает к гипоксии плаценты, после чего, на второй стадии, активируются факторы, которые приводят ко многим клинически определяемым симптомам (синдромам).

При нормальном плацентарном развитии инвазивные цитотрофобласты эмбрионального происхождения вторгаются в материнские спиральные артерии, преобразовывая их из устойчивых сосудов маленького калибра до максимальных сосудов с большой ёмкостью, способных к обеспечению адекватной плацентарной перфузии для растущего плода. Во время процесса сосудистой инвазии цитотрофобласт дифференцируется из эпителиального фенотипа до эндотелиального фенотипа, процесс, названный “псевдо-образованием сосудов – pseudovasculogenesis“ или “сосудистая мимикрия – vascular mimicry” (рис. 1).

На первой стадии, ведущим в развитии ГГ является генетически детерминированное нарушение иммунологической адаптации. Нарушается функциональная активность лимфоцитов децидуальной оболочки, секретирующих лимфокины, которые стимулируют рост и развитие трофобласта. Цитотрофобласт не в состоянии принять

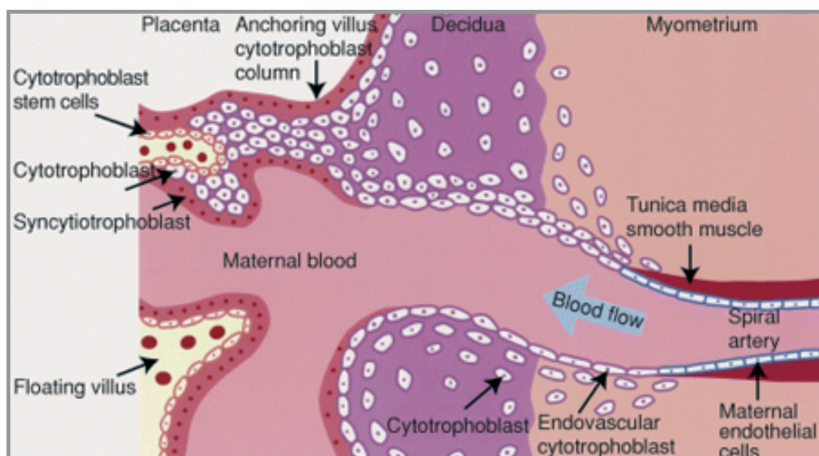


Рис. 1. Физиологическая плацентация (Chun Lam, Kee-Hak Lim, S. Ananth Karumanchi, 2005)

инвазивный эндотелиальный фенотип. При преэклампсии происходит неполноценная (недостаточная) инвазия трофобласта в спиральные артерии. Сосуды имеют маленький калибр, устойчивы и невосприимчивы к вазодилататорам.

Сохраняется высокая чувствительность сосудов к вазоконстрикторным воздействиям. Это приводит к дефектному маточно-плацентарному кровообращению и последующей плацентарной ишемии. Патологическое образование и прикрепление плаценты и сопровождающая это состояние ишемия, как думают, приводит к образованию растворимых факторов, которые действуют на материнскую сосудистую сеть и вызывают эндотелиальную дисфункцию и клинические симптомы преэклампсии (рис. 2).

На второй стадии возникают патологические метаболические изменения. Меняется величина соотношения тромбоксан/простаглицлин, нарушается выработка оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора). Снижается выработка простаглицлина, а эндотелина и тромбксана A2 (увеличивается). Преобладают сосудосуживающие реакции и увеличивается агрегация тромбоцитов. Снижение скорости кровотока изменяет реологические свойства крови, создаются условия для развития сладж-феномена.

Снижение уровня оксида азота (NO) опасно у беременных в связи с тем, что он вызывает расслабление гладкой мускулатуры стенок кровеносных сосудов, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию.

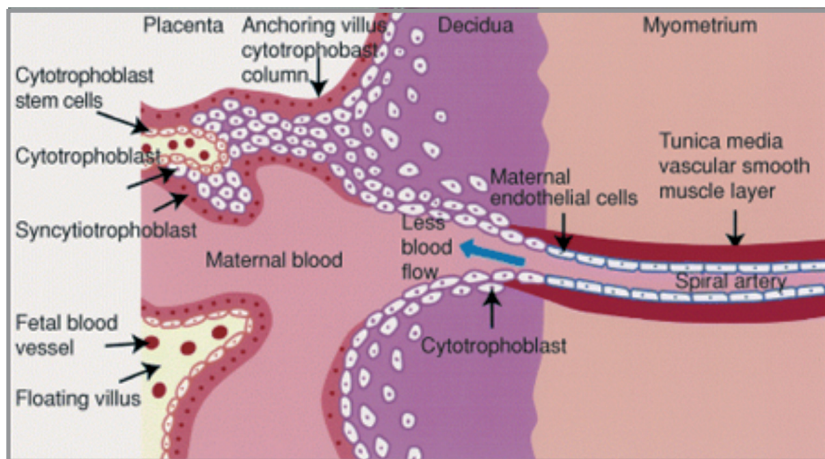


Рис. 2. Патологическая плацентация при преэклампсии
(Chun Lam, Kee-Hak Lim, S. Ananth Karumanchi, 2005)

Он необходим и для нормальной работы центральной и вегетативной нервной системы. NO регулирует деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Наряду с регуляторными функциями оксид азота проявляет и цитотоксическую (цитостатическую) активность, как один из основных компонентов клеточного иммунитета. Образование этого агента иммунокомпетентными клетками обеспечивает защиту организма от бактериальных клеток.

С современных позиций гестационную гипертензию рассматривают как повреждение сосудов, нарушение системы гемостаза, т.е. как эндотелиоз (эндотелиальная дисфункция).

Стенка кровеносного сосуда, за исключением капилляров, состоит из 3 слоев (рис. 3). Непосредственно с кровью контактирует пласт эндотелиальных клеток, расположенный на внутренней эластической мембране, между которыми находится прослойка рыхлой соединительной ткани. Средняя оболочка включает соединительнотканый матрикс с гладкомышечными клетками и эластическими волокнами, преобладание которых и определяет тип артерии – эластический или мышечный. Наружную оболочку сосудов составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) и нервные окончания.

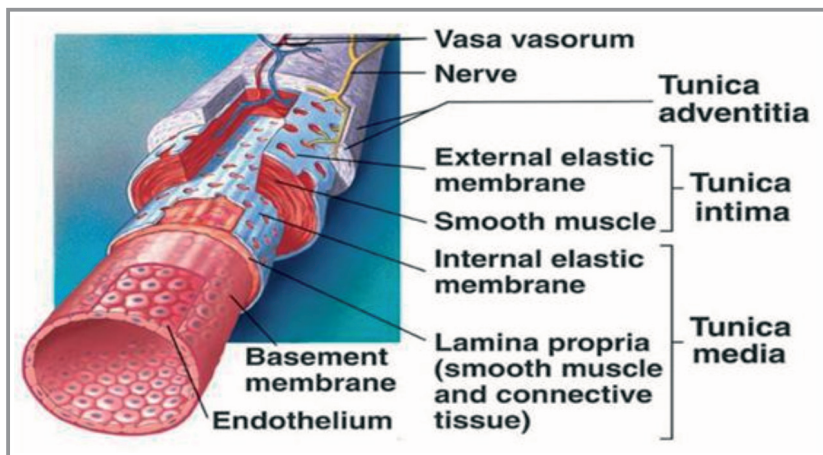


Рис. 3. Строение кровеносного сосуда

Эндотелий, по классическому определению, – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Наиболее изученными являются строение и функции эндотелия сосудов. В теле человека средней массы содержится около 1,8 кг эндотелиоцитов или один триллион клеток.

По современным представлениям, эндотелий – не просто полупроницаемая мембрана обеспечивающая несмачиваемость сосуда, а активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения.

Сосудистый эндотелий ответствен за все, что происходит внутри сосуда: регулирование тонуса сосудистой стенки, поддержание суспензионной стабильности крови, обеспечение баланса локальных воспалительных, свободнорадикальных, метаболических и пролиферативных реакций. Но самое интересное и важное состоит, пожалуй, не в полифункциональности эндотелия, а в том, что он сам регулирует все «за» и «против», «больше»–«меньше». Для обеспечения каждого процесса эндотелий вырабатывает вещества, отвечающие за диаметрально противоположные эффекты, например, тканевой активатор плазминогена и ингибитор тканевого активатора плазминогена, факторы роста сосудов и ингибиторы факторов роста сосудов, провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины (табл. 1).

Таблица 1

Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию (Малая Л.Т., и соавт., 2000)

Факторы, влияющие на воспаление		Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы	Констрикторы	Вазодилататоры
Факторы некроза опухоли (TNF- α)	Оксид азота	Эндотелин	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид	Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
		Тромбоксан A ₂	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза		Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Протромбогенные	Антипротромбогенные	Стимуляторы	Ингибиторы
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота	Эндотелин-1	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена	Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Фактор Виллебранда	Простациклин (PGI ₂)	Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Ангиотензин IV			
Эндотелин-1			

В норме клетки эндотелия на эти стимулы реагируют усилением синтеза **веществ, вызывающих расслабление ГМК** сосудистой стенки, – в первую очередь, оксида азота (NO) и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации – ЭФР), а также простациклина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации. Важно отметить, что влияние ЭФР–NO не ограничивается локальной вазодилатацией, а оказывает также антипролиферативное влияние на ГМК сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд

важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования. Он противодействует агрегации тромбоцитов, окислению липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии (и адгезии моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда), продукции эндотелина и т.д.

У млекопитающих NO образуется при окислении аргинина – природной аминокислоты, входящей в состав белков, и расходуется в серии конкурирующих реакций (рис.4).

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся причиной **вазоконстрикции**. Это происходит как за счет снижения продукции ЭФР–NO, так и вследствие

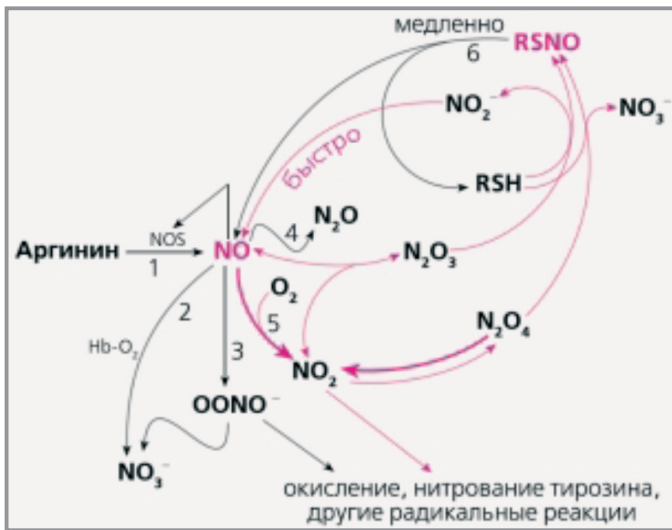


Рис.4. Схема биосинтеза NO и основных метаболических путей оксидов азота. NO, первоначально образующийся из аргинина под действием NOS (1), вступает во множество конкурирующих реакций: комплекс кислорода с гемоглобином (Hb-O₂) и другими гемсодержащими белками окисляет его в нитрат, NO₃⁻ – (2); при взаимодействии с супероксидным радикалом он образует пероксинитрит (OONO⁻) (3); небольшие количества NO восстанавливаются до N₂O (4) и даже до аммония. NO окисляется до диоксида NO₂ (5), дающего смесь других оксидов азота (изомеры N₂O₃ и N₂O₄). Все высшие оксиды реакционноспособны; показано нитрозирование тиолов (RSH) с образованием тионитритов (RSNO) и ионов нитрата (NO₃⁻) или нитрита (NO₂⁻). Как и NO, RSNO вызывают расширение сосудов. NO₂⁻ и RSNO могут снова превращаться в NO; восстановление нитрата у млекопитающих малоэффективно. Избыток NO ингибирует NOS (А.А.Недоспасов, Н.В.Беда, 2005).

усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелиальных факторов констрикции: сверхокисленных анионов, тромбксана A_2 , эндотелина-1 и др.

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация. Важнейшим фактором **эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдо-стероидной системы (РААС)**. Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вытекает уже из того, что основной пул АПФ расположен на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является непременным атрибутом эндотелиальной дисфункции.

Дисфункции эндотелия способствуют: активация перекисного окисления липидов, повышение активности фосфолипаз (FA_2), циркулирующих нейрогормонов (эндотелин, ацетилхолин, катехоламины), тромбксана, снижение активности ингибитора протеаз $\alpha 2$ -макроглобулина, наличие врождённых дефектов гемостаза, гомоцистеинемии и т.д.

Изменения эндотелия при гестационной гипертензии специфичны. Развивается своеобразный эндотелиоз, который выражается в набухании цитоплазмы с отложением фибрина вокруг базальной мембраны и внутри набухшей эндотелиальной цитоплазмы. Эндотелиоз первоначально носит локальный характер в сосудах плаценты и матки, затем становится органным и распространяется на почки, печень и другие органы.

Эндотелиальная дисфункция приводит к ряду изменений, обуславливающих клиническую картину гестоза.

- При поражении эндотелия блокируется синтез вазодилататоров (простациклин, брадикинин, эндотелиальный релаксирующий фактор – NO), вследствие чего нарушается эндотелийзависимая дилатация.

- При поражении эндотелия на ранних стадиях заболевания происходит обнажение мышечно-эластической мембраны сосудов с расположенными в ней рецепторами к вазоконстрикторам, что приводит к повышению чувствительности сосудов к вазоактивным веществам.

- Снижаются тромборезистентные свойства сосудов. Повреждение эндотелия снижает его антитромботический потенциал вследствие нарушения синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, повышения агрегации тромбоцитов с последующим развитием хронической формы ДВС-синдрома.

- Активируются факторы воспаления, перекисные радикалы, факторы некроза опухоли, которые в свою очередь дополнительно нарушают структуру эндотелия.

- Повышается проницаемость сосудов. Поражение эндотелия наряду с изменением синтеза альдостерона и задержкой в ответ на это натрия и воды в клетках, развивающаяся гипопроотеинемия способствует патологической проницаемости сосудистой стенки и выходу жидкости из сосудов. В итоге создаются дополнительные условия для генерализованного спазма сосудов, АГ, отёчного синдрома.

Оксид азота – «лицо» эндотелия. Когда заходит речь об эндотелии, именно оксид азота становится наиболее важным объектом внимания. Действительно, эта короткоживущая молекула, даже не молекула, а радикал, существующий в свободном состоянии несколько секунд, по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляцию пролиферации и апоптоза;
- регуляцию оксидативных процессов;
- ингибирование лейкоцитарной адгезии.

Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-положительное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций. Поэтому основным проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение биодоступности NO.

В акушерстве считается абсолютно доказанным, что дефицит NO лежит в основе развития преэклампсии, в том числе такой тяжелой формы этого осложнения беременности, как HELLP-синдром. Предполагается и идут исследования, направленные на доказательство роли NO в невынашивании беременности и задержке роста плода.

Развивающаяся при ГГ дисфункция эндотелия и изменения, вызванные ею, приводят к нарушению всех звеньев микроциркуляции (рис. 5).



Рис. 5. Нарушение микроциркуляции при ГГ (<http://www.medsecret.net>)

На фоне прогрессирования спазма сосудов, гиперкоагуляции, повышения агрегации эритроцитов и тромбоцитов и, соответственно, увеличения вязкости крови формируется комплекс микроциркуляторных нарушений, приводящих к гипоперфузии жизненно важных органов (печени, почек, плаценты, мозга и др.).

Наряду со спазмом сосудов, нарушением реологических и коагуляционных свойств крови в развитии гипоперфузии органов важную роль играют изменения макрогемодинамики, снижение объёмных показателей центральной гемодинамики: ударного объёма, минутного объёма сердца, ОЦК, которые значительно меньше таковых при физиологическом течении беременности. Низкие значения ОЦК при ГГ обусловлены как генерализованной вазоконстрикцией и снижением объёма сосудистого русла, так и повышенной проницаемостью сосудистой стенки и выходом жидкой части крови в ткани. Одновременно с этим причиной увеличения количества интерстициальной жидкости при ГГ выступает дисбаланс коллоидно-осмотического

давления плазмы и тканей, окружающих сосуды, что обусловлено, с одной стороны, гипопротеинемией, а с другой – задержкой натрия в тканях и повышением их гидрофильности. В результате у беременных с ГГ формируется характерное парадоксальное сочетание – гиповолемия и задержка большого количества жидкости (до 15,8–16,6 л) в интерстиции, усугубляющее нарушение микрогемодинамики.

Дистрофические изменения в тканях жизненно важных органов во многом формируются вследствие нарушения матричной и барьерной функций клеточных мембран. Изменения матричной функции мембран заключаются в отклонении механизма действия различных мембранных белков (транспортных, ферментных, рецепторов гормонов АТ и белков, связанных с иммунитетом), что приводит к изменению функций клеточных структур.

По мере прогрессирования ГГ в тканях жизненно важных органов развиваются некрозы, обусловленные гипоксическими изменениями.

ГГ, особенно тяжёлой степени, почти всегда сопровождается тяжёлым нарушением функций почек. NO играет важную и уникальную роль в функционировании почек, он оказывает свое действие на кровоток не только как магистральное сосудорасширяющее средство, но и как постоянный антагонист различных вазоконстрикторов в системе капилляров почек. Снижение синтеза оксида азота или уменьшение его биодоступности при хронической почечной патологии приводит к нарушению перфузии тканей почки, которая и так уже уменьшена в связи с фиброзирующим процессом.

Патологические изменения, связанные с ГГ, в наибольшей степени распространяются на канальцевый аппарат (картина гломерулярно-капиллярного эндотелиоза), что отражается дистрофией извитых канальцев с возможной десквамацией и распадом клеток почечного эпителия. Наблюдаются очаговые и мелкоочечные кровоизлияния (от единичных до множественных) под капсулу почек, в паренхиму – преимущественно в интермедиарную зону, редко в мозговой слой, а также в слизистую оболочку чашечек и лоханок.

В почках раздражаются клетки юкстагломерулярного аппарата, которые действуют как объём-рецепторы и освобождают в микроциркуляцию ренин. Ренин активизирует плазматический α-глобулин, обуславливая образование ангиотензина, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие, поднимается АД.

Кроме того, нарушение почечной микроциркуляции приводит к потерям белка, уменьшению клубочковой фильтрации, задержке жидкости и токсических полипептидов, изменению паренхимы, развитию олигурии-анурии.

Изменения в печени представлены паренхиматозной и жировой дистрофией гепатоцитов, некрозом и кровоизлияниями. Некрозы могут быть как очаговыми, так обширными. Кровоизлияния чаще множественные, различной величины, из-за них возникает перенапряжение капсулы печени вплоть до её разрыва.

Функциональные и структурные изменения мозга при ГГ варьируют в широких пределах. Они обусловлены нарушением микроциркуляции, образованием тромбов в сосудах с развитием дистрофических изменений нервных клеток и периваскулярных некрозов. Характерен (особенно при тяжёлой ГГ, преэклампсии) отёк головного мозга с повышением внутричерепного давления. Комплекс ишемических изменений в конечном итоге может обуславливать приступ эклампсии.

При ГГ у беременных наблюдаются выраженные изменения в плаценте: облитерирующий эндартериит, отёк стромы ворсин, тромбоз сосудов и межворсинчатого пространства, некроз отдельных ворсин, очаги кровоизлияния, жировое перерождение плацентарной ткани. Указанные изменения приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока, инфузионной и трансфузионной недостаточности плаценты, ЗРП, дистрессу плода. Суммарно патогенез преэклампсии представлен на рисунке 6.

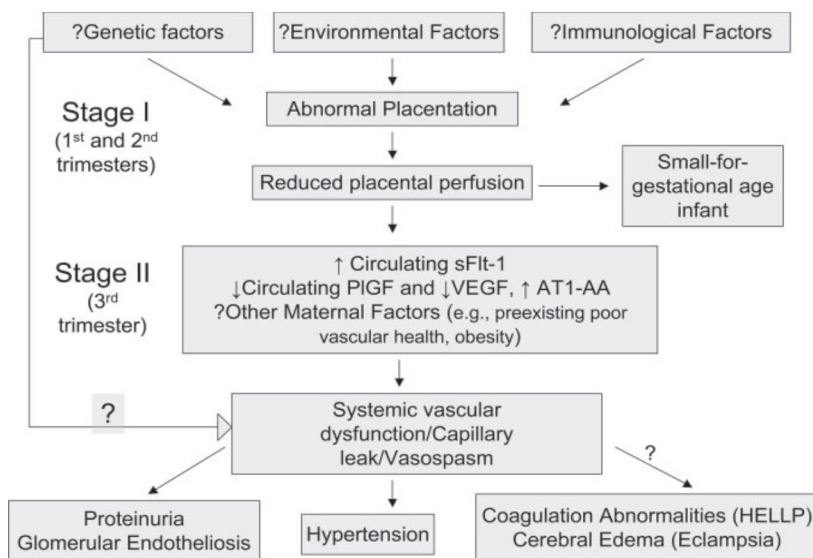


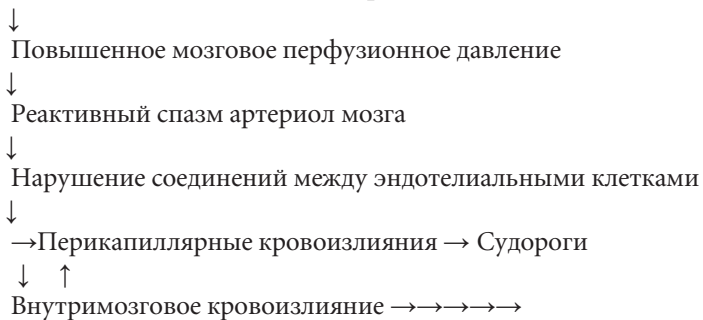
Рис. 6. Патогенез преэклампсии (Chun Lam, Kee-Hak Lim, S. Ananth Karumanchi, 2012)

Ведущими звеньями патогенеза позднего ГГ являются:

- нарушение иммунологической адаптации,
- генерализованный эндотелиоз,
- генерализованная вазоконстрикция,
- гиповолемия,
- нарушение реологических свойств крови,
- развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдрома).

Можно выделить основные этапы патогенеза судорог и внутримозгового кровоизлияния, обусловленные гипертензией.

Тяжёлая гипертензия



ДИАГНОСТИКА

Повышение артериального давления. Гипертензия – наиболее важный признак ГГ, преэклампсии, так как она отражает степень тяжести ангиоспазма.

Артериальная гипертензия – повышение систолического артериального давления 140 мм рт. ст. или выше, и/или диастолического артериального давления до 90 мм рт. ст. или выше, при двух измерениях в состоянии покоя с интервалом не меньше 4 часов, или повышение артериального давления до 160/110 мм рт. ст.

Возможны ошибки при несоблюдении методики измерения давления. Типичной ошибкой является использование стандартного размера манжетки для определения АД у беременных с ожирением, вследствие чего отмечаются более высокие величины давления, что вызывает напрасную тревогу, требует дополнительных исследований и консультаций.

Гипертензию, связанную с беременностью, диагностируют и оценивают по степени тяжести на основании диастолического давления, которое больше характеризует периферическое сосудистое сопротивление и в зависимости от эмоционального состояния женщины, изменяется меньше чем систолическое. Для определения объема лечения и как цель антигипертензивной терапии (целевой уровень АД) также используют диастолическое давление.

Требования к измерению диастолического АД

Пациентка должна находиться в состоянии покоя, по меньшей мере, 10 мин., рука свободно лежит на твердой поверхности, манжетка расположена на уровне сердца и обернута вокруг плеча не меньше, чем на три четверти. Если окружность верхней части плеча превышает 32 см, используют нестандартную манжетку большего размера (в случае окружности 33-41 см манжетка 15х33 см, >41 см специальная бедренная манжетка). Желательно применять ртутный сфигмоманометр. Измерение АД повторяют дважды, а в случае расхождения результатов – трижды или больше. Для определения диастолического давления используют V тон по Короткову (не IV, как раньше), беря точку полного исчезновения артериальных шумов.

Протеинурия – симптом ГГ, который обычно сочетается с гипертензией и отеками. Она протекает при преэклампсии без появления осадка мочи, характерного для пиелонефрита (эритроциты, лейкоциты). Существенное возрастание протеинурии свидетельствует об ухудшении течения заболевания.

Протеинурия – содержание белка 0,3 г/л в средней порции мочи, собранной дважды с интервалом 4 часа или больше, или экскреция белка 0,3 г в течение суток.

Тахикардия. В ответ на гиповолемию, для адекватного кровоснабжения органов и тканей у беременных с ГГ происходит учащение сердечных сокращений. Степень тахикардии прямо пропорциональна степени тяжести ГГ. Наиболее выраженная тахикардия отмечается у больных с эклампсией – 120 уд. в 1 минуту.

Олигурия (анурия) являются симптомами, свидетельствующими о наличии тяжёлой преэклампсии.

Ангиоспазм. Клиническое подтверждение наличия ангиоспазма можно получить при офтальмологическом обследовании.

У беременных с начальными проявлениями преэклампсии при исследовании глазного дна патологических изменений не наблюдается. При прогрессировании преэклампсии, отмечается появление ангиопатии 1 и 2 степени, отёка диска зрительного нерва. Выявление у беременных с преэклампсией отёка диска зрительного нерва приравнивается к тяжёлым формам ГГ.

Исследование глазного дна позволяет выявить у матери гипертоническую болезнь, не зависящую от беременности. Характерны кровоизлияния, эксудаты или обширные изменения артериол.

Судорожная готовность. Её появление свидетельствует о повышенной возбудимости центральной нервной системы.

Появление отёков. После надавливания на голени остаются следы в виде ямочки, увеличивается окружность голеностопного сустава. Отек кистей рук и нижних конечностей часто является нормальной физиологической реакцией (50-80%) на увеличение кровообращения и прибавку массы тела во время беременности. Почти бесполезен как признак преэклампсии (кроме случаев внезапного или сильного отека), при неправильном использовании приводит к необоснованной гипердиагностике.

Жалобы на головную боль (чаще затылочной области): скотому (выпадение полей зрения) – двоение и т.д.; боль в эпигастрии, правом подреберье (в связи с нарушением кровообращения в печени); затруднение носового дыхания (в связи с ангиоспазмом).

Изменение лабораторных показателей

Изменения гематологических показателей у беременных с ГГ проявляются повышением содержания гемоглобина и величины гематокрита. Гематокритное число составляет 0,36 и выше. Что связано с уменьшением объёма плазмы и ангиоспазмом. У некоторых беременных с тяжёлыми формами ГГ может наблюдаться тромбоцитопения. Количество тромбоцитов уменьшается до 120 на 10 в 9 степени на литр и ниже.

Лабораторные показатели, отражающие изменения функции почек.

При тяжёлых формах ГГ отмечается повышение уровня креатинина, мочевины, выраженная протеинурия и изменение осадка мочи.

Лабораторные показатели, отражающие изменения функции печени.

При лёгкой степени ГГ не происходит изменения уровня ферментов печени. Однако при тяжёлых формах преэклампсии находят повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ и незначительную гипербилирубинемию.

Нарушение функции фетоплацентарного комплекса.

У беременных, с тяжёлой и средней степенью тяжести ГГ, обычно определяется отставание роста внутриутробного плода. Которое определяется отсутствием нарастания окружности живота, высоты стояния дна матки, а при ультразвуковой биометрии обнаруживается несоответствие размеров внутриутробного плода сроку беременности, выявляется отставание на 2-4 недели. При кардиотокографическом и/или доплерографическом исследовании обычно выявляются симптомы нарушения состояния плода (дистресса) различной степени тяжести.

МОДЕФИЦИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (LSSH, 2000) (ACOG, 2012)

- Хроническая гипертензия (010)
Гестационная гипертензия (013)
Транзиторная
Хроническая
Преэклампсия/эклампсия
Преэклампсия лёгкой-средней степени;
Преэклампсия тяжёлой степени (табл. 2);
Эклампсия. Во время беременности,
 родов,
 послеродовом периоде,
 неуточнённая по сроку.
При эклампсии различают один судорожный припадок,
Эклампсический статус – серию судорожных припадков,
Эклампсическую кому – утрату сознания после приступа,
Внезапную утрату сознания без приступа судорог
(эклампсия без эклампсии).
Объединенная преэклампсия (011)
Гипертензия неуточненная (016)

Хроническая гипертензия – гипертензия, которая наблюдалась до беременности или возникшая (впервые выявленная) в период до 20 недель беременности.

Гестационная гипертензия – гипертензия, которая возникла после 20 недель беременности и не сопровождается протеинурией вплоть до родов.

Преэклампсия – гипертензия, которая возникла после 20 недель беременности, в сочетании с протеинурией.

Протеинурия – содержание белка 0,3 г/л в средней порции мочи, собранной дважды с интервалом 4 часа или больше, или экскреция белка 0,3 г через сутки.

Объединенная преэклампсия – появление протеинурии после 20 недель беременности на фоне хронической гипертензии.

Транзиторная (преходящая) гестационная гипертензия – нормализация артериального давления у женщины, которая перенесла гестационную гипертензию в течение 12 недель после родов (ретроспективный диагноз).

Хроническая гестационная гипертензия – гипертензия, которая возникла после 20 недель беременности и сохраняется через 12 недель после родов.

Диагностические критерии тяжести преэклампсии/эклампсии

Диагноз	Сист. АД, мм рт ст	Диаст. АД, мм рт ст	Протеинурия, г/сут	Другие признаки
ГГ или легкая-средней степени тяжести преэклампсия	140-159	90-109	0,3-5,0	Отеки на лице, руках, головная боль
Тяжелая преэклампсия	≥160	≥110	≥5,0	Отеки генерализованные, Значительная головная боль, Нарушения зрения, Боль в эпигастрии или/и правом подреберье, Гиперрефлексия Отёк лёгких или цианоз, Олигурия (<500мл/сут.) Нарушение функции печени, Тромбоцитопения, Задержка внутриутробного роста плода, HELLP синдром
Эклампсия	≥140	≥90	≥0,3	Судорожный приступ (один или больше)

Примечание: наличие у беременной хотя бы одного из критериев более тяжелой преэклампсии является основанием для соответствующего диагноза

Эклампсия – судорожный приступ (приступы) у женщины с преэклампсией.

Гипертензия неуточненная – гипертензия, выявленная после 20 недель беременности, при условии отсутствия информации относительно артериального давления (АД) до 20 недель беременности.

Эклампсия – это клинически выраженный синдром полиорганной недостаточности, характеризующийся выраженным нарушением мозгового кровообращения и отёком головного мозга на фоне которого развивается один или более судорожных припадков. Этиологически этот судорожный припадок не имеет отношения к другим патологическим состояниям (эпилепсия, интоксикация, нарушение мозгового кровообращения).

Эклампсический судорожный припадок можно подразделить на четыре периода.

1. *Начальный период* длится 30 сек. Характерны подёргивание мышц лица, губы сжимаются, лицо бледное, повёрнуто в сторону. Верхние конечности находятся в положении пронации, кисти и пальцы рук резко согнуты.

2. *Период тонических судорог* продолжается около 20-30 секунд. Голова запрокинута назад, лицо застывшее, маскообразное, челюсти сжаты. Туловище напряжено в опистотонусе, верхние конечности согнуты, нижние разогнуты. Вследствие спазма дыхательной мускулатуры наступает апноэ, лицо цианотично и ещё более одутловатое.

3. *Период клонических судорог* длится 20-30 секунд. Голова больной ритмично отбрасывается назад и в сторону. Вследствие спазма мимических мышц лицо искажено гримасой. Челюсти сжаты, может быть прикушен язык. Надплечья дёргаются спереди назад, а верхние конечности судорожно бьются. Нижние конечности во время всего припадка остаются неподвижными. В этот период появляется дыхание, но вдохи и выдохи шумные, нерегулярные. Непроизвольное мочеиспускание обычно отсутствует.

4. *Коматозный период*. Кома может быть различной глубины. Отмечается полное мышечное расслабление. Восстанавливается дыхание которое имеет глубокий и шумный характер. Зрачки вначале расширены, затем могут сузиться или наступает полный мидриаз. Отмечается выраженная тахикардия и высокое артериальное давление. Восстанавливается сознание, но больные остаются резко заторможенными.

После эclamпсического припадка наступает амнезия – больные совершенно не помнят момента приступа.

Приступы эclamпсии следует дифференцировать от нарушения мозгового кровообращения при нормальном течении беременности, гипертонической болезни, феохромоцитомы, опухоли головного мозга, истерии, эпилепсии и т.д.

Диагностика эпилептического припадка у беременной обычно не вызывает затруднений. Отличительными признаками являются:

1. Наличие аналогичных припадков в анамнезе,
2. Отсутствие признаков преэclamпсии: гипертензии, отёков, протеинурии,
3. Непроизвольное мочеиспускание и дефекация, которые никогда не наблюдаются при эclamпсии.
4. Как правило, эпилептические припадки не имеют столь угрожающего характера, как эclamпсические, возникают на фоне полного благополучия, без признаков судорожной готовности.

Одним из наиболее тяжёлых осложнений эclamпсии является *эclamпсическая кома*. Эclamпсическая кома – критическое состояние со стойким нарушением сознания после эclamпсического приступа или без него. Прогноз неблагоприятный, особенно если произошло

внутричерепное кровоизлияние. Кома становится более глубокой, наступает остановка дыхания, на электроэнцефалограмме исчезают признаки электрической активности головного мозга. Летальность при эclamпсической коме колеблется в пределах 50-75%. По данным компьютерной томографии, у 70% коматозных больных развивается отёк головного мозга, у 9% – очаги кровоизлияния, у 21% – очаги ишемии.

В структуре материнской смертности эclamпсия занимает одно из первых мест, конкурируя с акушерскими кровотечениями и сепсисом.

Больные с хронической гипертензией способны переносить более высокие уровни САД (среднего давления), чем те, у кого артериальное давление всегда было в норме. Поэтому у молодых женщин с преэclamпсией судороги могут возникнуть при артериальном давлении, равном 150/100 мм рт. ст., тогда как у беременных с хронической гипертензией и сопутствующей нефропатией они не наблюдаются даже при уровне АД 220/150 мм рт. ст. или выше.

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПРЕЭКЛАПСИИ

В современных условиях для предупреждения тяжёлых форм ГГ необходимо проводить профилактику и раннюю диагностику начальных проявлений этого осложнения. Чем раньше начаты лечебно-профилактические мероприятия, тем они эффективнее. Таким образом, заслуживают самого пристального внимания подходы к профилактике и лечению ГГ. В группу риска по развитию ГГ следует включить беременных, имеющих:

- Многоплодную беременность,
- Ожирение (ИМТ>30 кг/м²),
- Возраст более 35 лет.
- Наличие диабета,
- Повышение артериального давления,
- Заболевания почек
- Аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.)

Все беременные группы повышенного риска развития преэclamпсии подлежат тщательному диспансерному наблюдению, дополнительно обследованию и проведению профилактических мероприятий.

Для профилактики преэклампсии назначают один из перечисленных ниже препаратов:

Ацетилсалициловая кислота – 60-100 мг/сут с 18 до 36 недель беременности. Малые дозы аспирина понижают уровень тромбоксана без значительного влияния на уровень простаглицлина, способствуя тем самым нормализации их взаимоотношения при преэклампсии. Этот процесс обеспечивает вазодилатацию, что приводит к нормализации сосудистого тонуса, улучшению маточно-плацентарного кровообращения и кровоснабжения других жизненно важных органов.

Кальций (2 г/сут) с 18 до 36 недель беременности эффективно уменьшает риск гипертензии и, в меньшей мере, преэклампсии.

L-аргинин (Тивортин) – 3 г/сут. в течение 3 недель с 18 недели гестации, в 24 недели и 30 недель, таким образом, проводятся три курса по 3 недели с перерывом на 3 недели. Терапевтически обосновано начало профилактики в любой срок беременности вплоть до 34 недель беременности. Назначение L-аргинина способствует восстановлению уровня оксида азота, который является основным рычагом влияния на эндотелий сосудов. От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атерогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а так же структурная сохранность слоев сосудистой стенки.

Не установлен профилактический эффект препаратов, которые содержат магний.

ОТЁКИ БЕРЕМЕННЫХ

Раньше было широко распространено мнение, что для развития преэклампсии наряду с гипертензией должен присутствовать один из двух других признаков. Однако теперь этот подход считается слишком упрощенным, особенно в связи с тем, что признана возможность наличия у беременной других признаков преэклампсии до развития гипертензии. К тому же, состояние преэклампсии может привести к угрожающим для жизни нарушениям других систем (к примеру, уменьшенное количество тромбоцитов или нарушение функции печени) и при отсутствии гипертензии (или при её проявлении в очень легкой форме). Важно понять то принципиальное обстоятельство, что преэклампсия может воздействовать на разные системы (к при-

меру, на механизм регулирования артериального давления, функцию почек, функцию печени, свертывающую систему крови) в очень разной степени, с разными потенциальными последствиями в любом и в каждом конкретном случае.

Различают 4 степени отеков беременных:

- 1 степень – отеки нижних конечностей;
- 2 степень – отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки;
- 3 степень – отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки и лица;
- 4 степень – отеки всего тела (анасарка), жидкость скапливается в полостях тела (грудной, брюшной, перикарде).

Появление отеков связано с повышенной сосудисто-тканевой проницаемостью, нарушением почечного кровотока.

При отеках беременных общее состояние женщины не изменяется, отсутствуют патологические изменения в моче, артериальное давление (АД) остается нормальным. При биохимическом исследовании крови отмечается увеличение хлоридов и незначительная гипопроteinемия.

При выявлении у женщины отеков беременных проводят обучение пациентки самостоятельному мониторингу основных показателей развития преэклампсии: измерение АД, контроль баланса жидкости и отеков, регистрации движений плода.

ПРЕЭКЛАПСИЯ ЛЁГКОЙ-СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Объём наблюдения и лечения зависит от состояния беременной, параметров АД и протеинурии. В случае гипертензии до АД<150/100 мм рт.ст. и протеинурии до 1 г/л при сроке беременности до 37 недель возможно наблюдение в *условиях стационара дневного пребывания*.

Определяют срок беременности. Проводят обучение пациентки самостоятельному мониторингу основных показателей развития преэклампсии: измерение АД, контроль баланса жидкости и отеков, регистрации движений плода.

Проводят *лабораторное обследование*: общий анализ мочи, суточная протеинурия, креатинин и мочевины плазмы крови, гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, коагулограмма, АлАТ и АсАТ, определение состояния плода (нестрессовый тест по возможности).

Медикаментозную терапию не назначают. Не ограничивают употребление жидкости и кухонной соли.

Показание для госпитализации:

- срок беременности больше 37 недель;
- прогрессирование гипертензии, протеинурии;
- нарушение состояния плода.

Роды ведут через естественные родовые пути.

Доказано, что медикаментозную антигипертензивную терапию не следует начинать, если АД < 150/100 мм рт.ст. Постоянная антигипертензивная терапия способна уменьшить частоту прогрессирования гипертензии (развития тяжелой гипертензии) и увеличение тяжести преэклампсии, которая развилась, но не может предотвратить преэклампсии. Постоянная антигипертензивная терапия не улучшает следствия беременности для плода и, даже, приводит к увеличению частоты рождения детей с низкой массой тела и с малой массой для гестационной возрасту. В целом, снижение АД благодаря медикаментозной терапии может улучшать следствия беременности для матери, но не для плода.

- Симптоматические лекарственные средства не оказывают влияния на прогрессирование болезни и лишь до некоторой степени предотвращают угрожающие для жизни осложнения
- Чрезмерное потребление лекарственных средств может замаскировать симптомы надвигающейся эклампсии или гипоксии плода или синдрома HELLP
- Единственный эффективный метод лечения – родоразрешение как только создается угроза для жизни женщины и/или плода

Если диастолическое давление более 100 мм рт.ст, протеинурия превышает 1 г/л терапия проводится исключительно в условиях стационара.

Её проведение лучше всего начинать в условиях палаты интенсивной терапии, где уточняется степень тяжести преэклампсии. Проводится интенсивное наблюдение за состоянием беременной с почасовым измерением артериального давления, диуреза, пульса и термометрия. При наличии технических возможностей проводится мониторинг вышеописанных параметров.

Госпитализация.

При сроке гестации 37 недель и больше - плановая госпитализация беременной в стационар II уровня для родоразрешения. При сроке беременности меньше 34 недель, прогрессировании преэклампсии или нарушении состояния плода - госпитализация беременной в стационар III уровня.

Показания для немедленной госпитализации:

- кровянистые выделения из половых путей;
- диастолическое давление >110 мм рт. ст.;
- головная боль;
- нарушение зрения;
- боль в эпигастральной области и/или правом подреберье;
- признаки печёночной недостаточности;
- олигурия (< 25 мл/час);
- тромбоцитопения ($< 100 \cdot 10^9/л$);
- состояние, которое сопровождается нарушением жизненно важных функций.

Первичное лабораторное обследование: общий анализ крови, гематокрит, количество тромбоцитов, коагулограмма, АлАТ и АсАТ, группа крови и резус-фактор (в случае отсутствия точных сведений), общий анализ мочи, определение суточной протеинурии, креатинина, мочевины, мочевой кислоты плазмы, электролиты (натрий и калий), оценка состояния плода.

Рациональное питание: пища с повышенным содержанием белков, без ограничения соли и воды, употребление продуктов, которые не вызывают жажды.

Из антигипертензивных средств во время беременности применяют *а-метилдофу* (препарат выбора), *нифедипин*, *лабеталол* (препараты второго ряда), *В-адреноблокаторы*, *клонидин*, *верапамил*, *гидралазин*, *празозин*. Нужно избегать применения мочегонных, особенно в случаях преэклампсии (кроме отека легких или почечной недостаточности). Категорически противопоказаны ингибиторы ангиотензинпреобразующего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Не доказана большая эффективность во время беременности ни одного из антигипертензивных препаратов.

При диастолическом АД 100 мм.рт.ст. и более – назначение гипотензивных препаратов *Метилдопа* (*альдомет*, *допегит*) – гипотензивное средство центрального действия. Его активные метаболиты

в центральной нервной системе способствует снижению АД путём замещения эндогенного допамина в допаминэргических окончаниях, уменьшает активность ренина в плазме и т. д. Препарат особенно хорош при наличии хронической гипертензии. Действие препарата проявляется через 2 часа и длится в течение 6-8 часов. Его не следует применять в тех случаях, когда требуется получить немедленный эффект. Метилдопу назначают по 0,25-0,5 г 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза 3 г (12 таблеток).

По необходимости добавляют *нифедипин* по 10,0 мг 2-3 раза на сут. (максимальная суточная доза – 100 мг).

Апрессин (гидралазин) – периферический вазодилатор. Действие обусловлено спазмолитическим влиянием на миофибриллы артериол, частично понижением симпатического тонуса. Особенно эффективно его применение у беременных с хронической гипертензией и высокими цифрами артериального давления. Принимают внутрь после еды по 0,01-0,25 г 2-4 раза в сутки. Максимальная разовая доза 0,1 г, а суточная доза 0,3 г. Апрессин используют непродолжительными по 2-4 недели курсами для снижения высокого давления. После снижения давления переходят на другие препараты.

Учитывая данные исследований последних лет о роли дисфункции эндотелия сосудов его коррекция становятся новыми целями терапии и профилактики артериальной гипертензии и ее осложнений.

Многие исследователи и практические врачи на основе анализа материнской и перинатальной смертности при ГГ, убедились в неэффективности используемой терапии, особенно при тяжелой ГГ. Однако научного обоснования неэффективности большинства применяемых препаратов не приведено. Применение гипотензивных средств играет решающую роль в предупреждении судорог и цереброваскулярных осложнений у беременных с преэклампсией.

Комплексная, симптоматическая терапия ГГ незначительно влияет на; эндотелиальную дисфункцию. Наибольшая положительная динамика маркеров: эндотелиальной дисфункции выявлена после комплексной терапии ГГ средней степени тяжести с применением 2-3 инфузионных препаратов.

Существующие на сегодня препараты, применяемые у больных гипертонической болезнью, обладают эндотелиопротекторным эффектом, однако их механизм действия связан преимущественно со стимуляцией NO-синтазы. Однако длительная стимуляция фермента NO-синтазы приводит к истощению запасов оксида азота в эндотелии, и требует новых подходов к проблеме коррекции эндотелиаль-

ной дисфункции. Перспективным подходом является применение L-аргинина – полунезаменимой аминокислоты, являющейся предшественником и субстратом для синтеза оксида азота. Преобразование L-аргинина в оксид азота является ключевым моментом в поддержании нормального функционирования эндотелия, в т.ч. активности физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Хотя внутриклеточная концентрация L-аргинина значительно выше по сравнению с плазмой или внеклеточной жидкостью, доказано, что внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO (Böger R.H., 2007). При низких концентрациях в плазме L-аргинин (*Тивортин*) избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию (Yi J. et al., 2009)

Применение L-аргинина, на фоне общепринятой антигипертензивной терапии, улучшает функциональное состояние эндотелия из-за усиления его NO-продуцирующей способности и уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции. L-аргинин одновременно с улучшением функционального состояния эндотелия способствует повышению уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, что свидетельствует об активации физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Почему же недостаток субстрата является настолько важным препятствием на пути стабилизации функционального состояния эндотелия и как его преодолеть?

Рассмотрим эту проблему на примере синтеза оксида азота.

Напомним, что единственным субстратом для синтеза NO является L-аргинин (рис. 7).

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции оксида азота. Однако в последующем хроническая потребность в постоянном стимулировании синтеза NO приводит к истощению резерва L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов – донаторов оксида азота. Представителем данного класса препаратов является Тивортин – незаменимый донатор оксида азота, содержащий оптимальную суточную концентрацию L-аргинина.

L-Аргинин может использоваться для улучшения реологических свойств крови, как антиагрегантное средство.

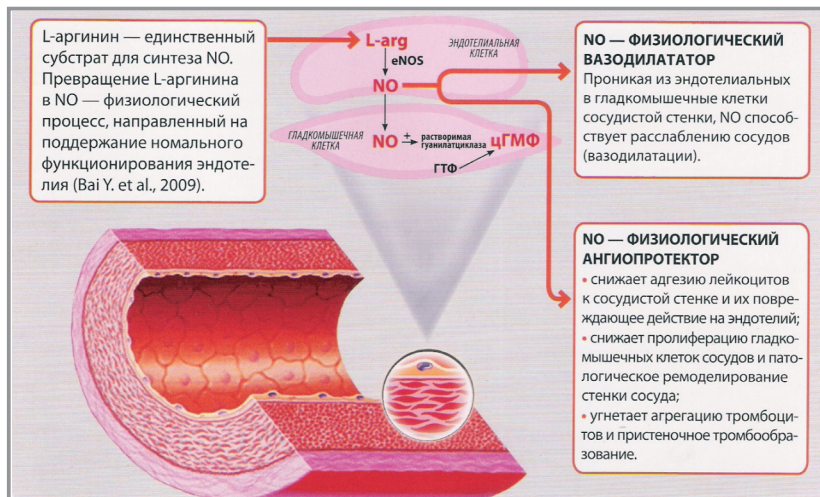


Рис. 7. Синтез NO и его физиологическая роль

Коррекция эндотелиальной дисфункции (ЭД) должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ при лечении пациентов с ГГ, преэклампсией.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения уже сегодня позволяет эффективно корригировать ЭД.

Тивортин (4,2% раствор для инфузий) вводится в/в капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10-15 минут, затем скорость введения увеличивали до 30 капель в минуту. Суточная доза препарата – 100 мл. Длительность лечения – 10 дней. Затем беременных переводят на раствор для перорального применения Тивортин аспарат, который назначается по 1 мерной ложке (1 г препарату) через каждые 4 часа во время еды. Суточная доза препарата составляет 6 г. Длительность лечения – 14 дней.

Применение препарата Тивортин (L-аргинин) для внутривенного введения на фоне общепринятой гипотензивной и ренопротекторной терапии способствует улучшению показателей целостности эндотелия и его NO-продуцирующей способности.

При сроке беременности до 34 недель назначают кортикостероиды для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) – дексаметазон по 6 мг через 12 часов - четыре раза в течение 2 суток.

Исследования проводят с установленной кратностью динамического наблюдения показателей:

- контроль АД – каждые 6 часов первых суток, в дальнейшем – дважды в сутки;
- аускультация сердцебиения плода каждые 8 часов;
- анализ мочи м ежесуточно;
- суточная протеинурия – ежесуточно;
- гемоглобин, гематокрит, коагулограмма, количество тромбоцитов, АлАТ и АсАТ, креатинин, мочевина – каждые три дня;
- мониторинг состояния плода: количество движений за 1 час, частота сердечных сокращений – каждый день;
- оценка биофизического профиля плода (по показаниям);
- кардиотокография (по показаниям).

При прогрессировании преэклампсии или ухудшении состояния плода начинают подготовку к родоразрешению:

- подготовка родовых путей в случае «незрелой» шейки матки – простагландины Е2 (местно), ламинарии, катетер Фолея.

Родоразрешение

Единым радикальным методом лечения преэклампсии/эклампсии является родоразрешение. Пролонгировать беременность в интересах плода, возможно лишь в случае, если гипертензия медикаментозно контролируема, и нет тревожных признаков поражения ЦНС, печени, почек. Оптимальным способом родоразрешения после 35 недель беременности при подготовленности родовых путей является роды через естественные родовые пути.

Клинически длительное течение преэклампсии иногда является более неблагоприятным фактором для матери и плода, чем выраженность его клинических проявлений. При длительном течении заболевания развивается клинически выраженная фетоплацентарная недостаточность, развивается ДВС-синдром.

Чем тяжелее заболевание, тем менее длительным должно быть его лечение, тем раньше нужно ставить вопрос о родоразрешении. Нередко прерывание беременности является основным методом лечения преэклампсии, а порой и единственным методом спасения матери и плода.

Немедленное прерывание беременности путём операции кесарева сечения показано при:

- Эклампсии;
- Острой почечной недостаточности;
- Кровоизлиянии в мозг;
- Отслойке сетчатки глаза;
- Преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты;
- Отёке лёгких;
- HELLP-синдроме.

Срочное родоразрешение показано при отсутствии эффекта от интенсивной терапии тяжёлой преэклампсии в течение 24 часов; наличии хронической прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности – дистрессе плода.

Выбор метода родоразрешения при данных акушерских ситуациях зависит от состояния беременной, готовности шейки матки к родам и состояния внутриутробного плода.

Во время проведения терапии, по поводу преэклампсии, после 34 недель беременности, с целью подготовки шейки матки к родам используют простагландины, ламинарии, катетер Фолея.

При условии неэффективности проведенной подготовки родовых путей, проводят операцию кесарева сечения.

Если шейка матки достаточно зрелая, проводят родостимуляцию и роды ведут через естественные родовые пути.

При условии стабильного состояния беременной и показателях АД, которые не выходят за пределы критериев преэклампсии средней степени тяжести, в процессе родов воздерживаются от магнезиальной терапии. В случае ухудшения общего состояния беременной, появление признаков тяжелой преэклампсии, нестабильных показателей АД или постоянно высоких показателях АД на уровне максимальных, характерных для преэклампсии средней степени тяжести, показано проведение магнезиальной терапии для профилактики судорог.

При готовности шейки матки к родам и удовлетворительном состоянии плода показано родоразрешение через естественные родовые пути методом внутривенной капельной инфузии окситоцина с предварительной амниотомией. Производится амниотомия и через 2 –3 часа, при отсутствии спонтанной родовой деятельности, начинается родо-возбуждение.

Во время родов, продолжается терапия ГГ, под контролем показателей гемодинамики. Как правило, происходит прогрессирование ГГ.

Терапевтические мероприятия направлены на ликвидацию периферического ангиоспазма с помощью спазмолитических, гипотензивных средств. При прогрессировании гипертензии проводится управляемая нормотония при помощи лабеталола, ганглиоблокаторов, нитропрусида натрия.

С целью нормализации функции ЦНС назначаются седативные и анальгетические средства. Тщательное обезболивание приобретает решающее значение. Методом выбора является выполнение эпидуральной, спинальной анестезии.

В родах, проводится интенсивное наблюдение за внутриутробным состоянием плода (аускультация сердцебиений плода каждые 15 минут или, что предпочтительнее, непрерывное кардиомониторное наблюдение за внутриутробным плодом).

При прогрессировании преэклампсии, дистрессе плода, аномалиях родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции, в первом периоде родов выполняется операция – кесарево сечение, а во втором периоде родов потужная деятельность выключается путём наложения акушерских щипцов.

В последовом и раннем послеродовом периоде возможно прогрессирование гипертензии, вследствие увеличения периферического сопротивления, вызванного прекращением маточно-плацентарного кровообращения. Требуется тщательный контроль за артериальным давлением, которое контролируется каждые 15 минут.

С целью профилактики патологической кровопотери, учитывая нарушение микроциркуляции и широкое применение лекарственных средств, в последовом и раннем послеродовом периоде проводится внутривенная капельная инфузия 5 ЕД окситоцина на 200-400 мл физиологического раствора.

Препараты эргометрина у женщин с тяжёлой преэклампсией желательно не использовать, в связи с тем, что эргометрин вызывает вазоконстрикцию, тем самым повышает давление и может спровоцировать приступ судорог. Эргометрин также вызывает повышение ЦВД на 6-10 мм вод. ст. и давление в легочной артерии на 30%, что увеличивает опасность развития сердечной недостаточности при тяжёлой гипертензии.

Если в связи с тяжестью преэклампсии, показано прерывание беременности и имеется неподготовленная шейка матки и/или выраженная внутриутробная гипоксия плода, выполняют оперативное родоразрешение – кесарево сечение.

Переход к ведению беременной по алгоритму тяжелой преэклампсии осуществляют в случаях увеличения хотя бы одного из следующих признаков:

- диастолическое АД > 110 мм рт. ст.;
- протеинурия > 5 г/л;
- головная боль;
- нарушение зрения;
- боль в эпигастральной области или правом подреберье;
- признаки печеночной недостаточности;
- олигурия < 25мл/ч);
- тромбоцитопения < 100-109/л;
- признаки ДВС-синдрома;
- повышение активности АлАТ и АсАТ.

Введение щелочных растворов (натрия гидрокарбоната) с целью коррекции метаболического ацидоза не проводится, так как введение препарата не устраняет причину ацидоза. Дополнительное введение натрия способствует задержке жидкости в организме, нарушает калиево-натриевый баланс, ускоряет развитие алкалоза.

Ограниченное увеличение внутрисосудистого объема у беременных с ГГ создаёт некоторые трудности в их ведении:

Применение диуретических средств. Назначение мочегонных средств вызывает ещё более выраженное снижение уже достаточно низкого объема циркулирующей крови. Назначение диуретиков ещё более расширяет и без того уже нарушенный электролитный баланс и снижает перфузию как почек, так и плаценты. Длительность действия диуретических препаратов в среднем 6-12 часов. За это время из организма, в первую очередь из сосудистого русла, выводится от 500 до 2000 миллилитров жидкости, что пагубно сказывается на уже скомпрометированном маточно-плацентарном кровообращении. Снижение диуреза скорее свидетельствует о необходимости прерывания беременности, а не назначения диуретиков. Кроме того, диуретики способны вызвать тромбоцитопению, дисфункцию слухового нерва и почек у плода.

Показаниями для назначения мочегонных средств являются:

1. Отёк лёгких;
2. Острая левожелудочковая недостаточность;
3. Острая почечная недостаточность;
4. При проведении массивной инфузионной терапии, которая не контролируется определением уровня центрального венозного давления и сохраняющейся олигурии и анурии;
5. Уровень диастолического давления 120 мм рт. ст. и выше.

Плохая переносимость кровопотери. Недостаточное увеличение объёма циркулирующей крови при преэклампсии является причиной плохой переносимости кровопотери. Дефицит ОЦК, особенно выраженный у беременных с тяжёлыми формами преэклампсии, при выполнении операции кесарева сечения и умеренной кровопотере, может развиться тяжёлый шок. Это происходит в связи с тем, что средняя потеря крови при кесаревом сечении, равная 1000 мл, соответствует приблизительно 35% объёма крови беременной с тяжёлой преэклампсией.

Вопросы связанные с применением плазмозамещающих растворов. При быстром проведении инфузии плазмы или альбумина, проводимого без контроля за уровнем артериального давления, возможно прогрессирование преэклампсии, развитие эклампсии и отёка лёгких.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ

Госпитализация

Больную госпитализируют в отделение анестезиологии и интенсивной терапии стационара III уровня для оценки степени риска беременности для матери и плода и выбора метода родоразрешения на протяжении 24 часов.

Выделяют индивидуальную палату с интенсивным круглосуточным наблюдением медицинского персонала.

Показана немедленная консультация терапевта, невропатолога окулиста.

Катетеризуют периферическую вену для продолжительной инфузионной терапии, по необходимости контроля ЦВД – центральную вену, для контроля почасового диуреза – мочевого пузыря. По показаниям – трансназальная катетеризация желудка.

Первичное лабораторное обследование: общий анализ крови, гематокрит, количество тромбоцитов, коагулограмма, АлАТ и АсАТ; группа крови и резус-фактор (при отсутствии); общий анализ мочи, определение протеинурии, креатинина, мочевины, общий белок, билирубин и его фракции, электролиты.

Тщательное динамическое наблюдение:

- контроль АД – каждый час;
- анализ мочи – каждые 4 часа;
- контроль почасового диуреза (катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея);

- гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, функциональные печеночные пробы, креатинин плазмы - ежесуточно;
- мониторинг состояния плода: количество движений за 1 час, частота сердечных сокращений при каждом осмотре акушера-гинеколога,
- в течении первых 12 часов КТГ (нестрессовый тест), УЗИ, при возможности – БФП, доплерографическое исследование плода, в последующем проведение биофизических методов оценки плода не реже, чем один раз в три дня;
- тест на отсутствие стресса плода - при ухудшении показателей ежедневного мониторинга плода и обязательно перед родоразрешением (оценка состояния сердечной деятельности плода с помощью фетального монитора).

Лечение

Охранительный режим (строгий постельный), исключение физического и психического напряжения.

При сроке беременности до 34 недель – кортикостероиды для профилактики. РДС – дексаметазон по 6 мг через 12 ч. четыре раза в течение 2 суток.

В случае необходимости проводят подготовку родовых путей с помощью простагландинов, ламинарий, катетера Фолея.

Тактика ведения активная с родоразрешением в ближайшие сутки с момента установления диагноза и прогрессировании преэклампсии, дистрессе плода.

Выжидательная тактика во всех случаях тяжелой преэклампсии не рекомендуется.

Антигипертензивная терапия

Лечение артериальной гипертензии не является патогенетичным, но необходимость для матери и плода снижение АД имеет целью предупреждение гипертензивной энцефалопатии и кровоизлияний. Нужно стремиться довести АД до безопасного уровня (150/90-160/100 мм рт. ст., не ниже, который обеспечивает сохранение адекватного мозгового и плацентарного кровотока.

Быстрое и резкое уменьшение уровня АД может вызвать ухудшение состояния матери и плода.

Антигипертензивную терапию проводят при повышении диастолического давления >110 мм рт.ст. вместе с магниевой терапией, предварительно нужно восстановить ОЦК.

Лабеталол применяют сначала внутривенно 10 мг, через 10 минут при отсутствии адекватной реакции (диастолическое АД остаётся выше 110 мм рт.ст.) – дополнительно еще 20 мг препарата. АД контролируют каждые 10 минут, и если диастолическое давление остается выше 110 мм рт.ст, вводят 40 мг, а потом 80 мг лабеталола (максимально до 300 мг).

При отсутствии лабеталола возможно применение нифедипина 10,0 мг под язык. Если эффект отсутствует, то через 10 минут необходимо дать еще 10,0 мг препарата под язык.

Нужно помнить, что на фоне введения сульфата магния нифедипин может привести к быстрому развитию гипотензии.

Для снижения АД при тяжелой преэклампсии применяют также гидралазин: 20 мг (1 мл) препарата растворяют в 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, вводят медленно внутривенно по 5 мл (5 мг гидралазина) каждые 10 минут, пока диастолическое АД не снизится до безопасного уровня (90-100 мм рт. ст). При необходимости повторяют внутривенное введение гидралазина по 5-10 мг каждый час или 12,5 мг внутримышечно каждые 2 часа.

Метилдофа для лечения тяжелой преэклампсии применяют реже, поскольку препарат имеет отсроченное действие (эффект наступает через 4 часа). Как правило, применяют дозы 1,0-3,0 г в сутки, как монотерапию или в комбинации с нифедипином 0,5 мг/кг/сут.

В случае недоношенной беременности суточная доза метилдофы не должна превышать 2,0 г, так как это может привести к развитию меконияльной непроходимости у недоношенных новорождённых.

На фоне применения метилдофы даже обычные дозы тиопенталана натрия могут привести к коллапсу.

Как антигипертензивное средство, у больных с тяжелой преэклампсией можно применять клонидин: 0,5-1 мл 0,01% раствора внутривенно или внутримышечно или 0,15-0,2 мг под язык 4-6 раз в день.

При условии возможности исследования типа гемодинамики, антигипертензивную терапию проводят с его учетом.

В случае гиперкинетического типа целесообразно применять комбинацию лабеталола с нифедипином, при гипокINETическом – клонидин + нифедипин на фоне восстановления ОЦК, при эукинетическом – метилдофа+нифедипин.

Для коррекции эндотелиальной дисфункции и достижения сосудодилатирующего эффекта в комплекс антигипертензионной терапии включают *Тивортин* (4,2% раствор для инфузий), который назначают в/в капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10-15 минут,

затем скорость введения увеличивали до 30 капель в минуту. Суточная доза препарата – 100 мл. Длительность лечения при положительной динамике – 10 дней.

Магнезиальная терапия

Как антиконвульсант с одновременным антигипертензивным действием используют сульфат магния, который является препаратом выбора для профилактики и лечения судорог, которые у госпитализированных женщин возникают вследствие недостаточного лечения тяжелой преэклампсии.

Сульфату магния отводится особое место ввиду разнонаправленного терапевтического воздействия. Этот препарат оказывает спазмолитическое, гипотензивное, мочегонное, противосудорожное действие, снижает повышенное внутричерепное давление.

Основной целью введения сульфата магния является предупреждение развития судорог. Магний обладает периферическим противосудорожным действием, благодаря способности блокировать нервно-мышечную передачу за счёт снижения количества ацетилхолина, высвобождающегося в ответ на нервный потенциал действия. Поэтому прекращение судорог или их предупреждение при эклампсии под действием сернокислого магния не влияет на прогрессирование поражений головного мозга, вызывающих развитие судорог.

Магнезиальная терапия – это болюсное введение 4 г сухого вещества сульфата магния с дальнейшей непрерывной внутривенной инфузией со скоростью, которая определяется состоянием больной.

Магнезиальную терапию начинают с момента госпитализации, если диастолическое АД > 110 мм рт. ст.

Цель магнезиальной терапии – поддержка концентрации ионов магния в крови беременной на уровне, нужном для профилактики судорог.

Стартовую дозу (дозу насыщения) – 4 г сухого вещества (16 мл 25%-го раствора сульфата магния) вводят шприцем очень медленно на протяжении 15 минут (в случае эклампсии - на протяжении 5 минут). Учитывая то, что концентрированный раствор сульфата магния может вызвать значительное раздражение стенки вены, в которую проводится инфузия (вплоть до некроза), стартовую дозу сульфата магния растворяют в 0,9% растворе хлорида натрия или растворе Рингера-Локка. Для этого в стерильный флакон с 34 мл раствора вводят 4 г магния сульфата (16 мл 25%-го раствора).

Поддерживаемую терапию стандартно начинают с дозы 1 г сухого вещества сульфата магния в час. При такой скорости введения концентрация магния в сыворотке крови достигнет 4-8 ммоль/л (терапевтическая концентрация) через 18 часов; проведении со скоростью 2 г/ч – через 8 часов, а при скорости 3 г/ч – через 2 часа.

Приведенные скорости введения сульфата магния возможны только при условии нормального диуреза (не меньше 50 мл/ч), в случае даже незначительной олигурии скорость введения необходимо уменьшить, постоянно проводя мониторинг признаков магnezийальной интоксикации по клиническим проявлениям, если есть возможность определения уровня магния в плазме крови.

Раствор для поддерживаемой терапии сульфатом магния готовят таким образом: 7,5 г сульфата магния (30 мл 25 %-го раствора) вводят во флакон, который содержит 220 мл 0,9% раствора хлорида натрия или раствора Рингера-Локка. Полученный 3,33% раствор сульфата магния необходимо вводить через вспомогательную линию капельницы (параллельно инфузионной терапии). Скорость введения раствора подбирают согласно состоянию беременной – от 1 г/ч (10-11 капель) до 2 г/ч (22 капли/мин.) или 3 г/ч (33 капли/мин.). В таблице 3 указана скорость введения и соответствующая доза сульфата магния в перерасчете на сухое вещество.

Таблица 3

Скорость введения 3,33% раствора сульфата магния

Доза сульфата магния (в перерасчете на сухое вещество)	Скорость введения мл/ч.	капель/мин.
1 г/ч.	33,33	10-11
1,5 г/ч.	50	16-17
2 г/ч.	66,66	22
3 г/ч.	100	33
4 г/ч.	133,33	44

Рабочий раствор сульфата магния вводят одновременно со всеми растворами, необходимыми для проведения инфузионной терапии у пациентки. Общее количество жидкости, которая вводится, составляет от 75 до 125 мл в час и не должна превышать 2500-3000 мл за сутки (35 мл/кг) (с учетом жидкости, которая вводится с сульфатом магния и выпитой жидкости).

Для выполнения процедуры используют два флакона – один с 250 мл 3,33% раствора сульфата магния, другой – с инфузионной средой. Капельницы, которые выходят из этих флаконов, соединяют

между собой коннектором или иглой. При этом основной является линия с инфузионной средой, а линия с сульфатом магния должна впадать к ней, а не наоборот.

Решение относительно *изменения скорости введения* сульфата магния (увеличение или уменьшение дозы) или *прекращение* магниезальной терапии принимают на основании оценки показателей сывороточного магния или в случае появления клинических признаков токсичности сульфата магния (снижение частоты дыхания до 14 и меньше за минуту, угнетение коленных рефлексов, развитие АВ-блокады).

Достаточность дозы сульфата магния определяется уровнем его в сыворотке крови в первые 4-6 часов. Если нет возможности проводить контроль уровня сывороточного магния, почасово тщательно оценивают наличие/отсутствие клинических симптомов токсичности сульфата магния, который документируется в истории болезни.

Признаки магниезальной интоксикации возможны даже на фоне терапевтических концентраций магния в плазме крови при условии комбинации с другими препаратами, особенно с блокаторами кальциевых каналов.

С появлением признаков токсичности сульфата магния назначают 1 г глюконата кальция (10 мл 10%-го раствора) в/в, который всегда должен находиться возле кровати больной.

Мониторинг состояния беременной во время проведения терапии сульфатом магния включает:

- измерение АД каждые 20 мин.;
- подсчет чсс;
- наблюдение за частотой и характером дыхания (ЧД должны быть не меньше 14 за 1 мин.);
- определение сатурации O₂ (не ниже 95%);
- кардиомониторный контроль;
- ЭКГ;
- проверка коленных рефлексов каждые 2 ч.;
- контроль почасового диуреза (должны быть не меньше 50 мл/ч).

Значительно упрощает проведение инфузионной терапии сульфата магния, его определение в сыворотке крови.

Нормальные пределы 0,75-1,25 ммоль/л.

Эффективный противосудорожный эффект 2,5 ммоль/л.

Безопасная граница 3,75 ммоль/л.

Исчезновение рефлексов 5,0 ммоль/л.

Угнетение дыхания 7,5 ммоль/л.

Остановка сердца 15,0 ммоль/л.

Кроме того, контролируют: симптомы усиления тяжести преэклампсии: головная боль, нарушение зрения (двоение предметов, «мелькание мушек» в глазах), боль в эпигастрии; симптомы возможного отека легких: тяжесть в груди, кашель с мокротой или без него, одышка, повышение ЦВД, появление крепитации или влажных хрипов при аускультации легких, рост ЧСС и признаков гипоксии, снижение уровня сознания; состояние плода (аускультация сердцебиения каждый час, фетальный мониторинг).

Магнезиальную терапию проводят на протяжении 24-48 часов после родов, вместе с симптоматичным лечением. Нужно помнить, что применение сульфата магния во время родов и в раннем послеродовом периоде снижает сокращающую активность матки.

Критерии окончания магнезиальной терапии:

- прекращение судорог;
- отсутствие симптомов повышенной возбудимости ЦНС (гиперрефлексия, гипертонус, судорожная готовность);
- стойкое снижение диастолического артериального давления (90-100 мм рт. ст.);
- нормализация диуреза (> 50мл/ч).

Противопоказание к магнезиальной терапии:

- гипокальциемия;
- угнетение дыхательного центра;
- артериальная гипотензия;
- кахексия.

При отсутствии сульфата магния возможно использование диазепама, хотя существует высокий риск неонатального угнетения дыхания (диазепам свободно проходит сквозь плацентарный барьер).

Схема применения диазепама при тяжелой преэклампсии и эклампсии:

Стартовая доза – 10 мг (2 мл) внутривенно на протяжении 2 минут в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Если судороги восстановились или не прекратились – повторить стартовую дозу. При превышении дозы 30 мг в 1 час может возникнуть угнетение дыхания или остановка дыхания у больной.

Поддерживаемая доза – 40 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или растворе Рингера и вводят внутривенно со скоростью 22 мл/ч (6-7 капель за минуту). Если имеется, возможность

введения шприцевым дозатором, устанавливают скорость 1,5-1,75 мг диазепама в час. При необходимости суточную дозу можно повысить до 80 мг. Возможное внутримышечное введение препарата по 10 мг через каждые 3-4 часа.

Ректальное введение – при невозможности обеспечить внутривенное введение 10 мг диазепама необходимо растворить в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, ввести шприц с раствором в прямую кишку на половину его длины и впрыснуть его содержимое. После этого сжимают ягодичцы удерживают их в таком положении 10 мин. Также возможно введение раствора диазепама в прямую кишку через катетер.

Инфузионная терапия

Условием адекватной инфузионной терапии является контроль объема введенной и выпитой жидкости и диуреза. Диурез должен быть не меньше 50 мл/ч.

Общий объем жидкости, которая вводится, должен отвечать суточной физиологической потребности женщины (в среднем 30-35 мл/кг) с добавлением объема нефизиологических потерь (кровопотеря и т.п.).

Скорость введения жидкости не должна превышать 85 мл/ч или почасовой диурез + 30 мл/ч.

Препаратами выбора инфузионной терапии к моменту родоразрешения являются изотонические солевые растворы (Рингера, NaCl 0,9%).

В случае необходимости восстановления ОЦК оптимальными препаратами являются растворы гидроксипроксиэтилкрахмала 6% или 10%. Гидроксипроксиэтилкрахмалы нужно вводить вместе с кристаллоидами в соотношении 2: 1.

К инфузионно-трансфузионной программе целесообразно включать донорскую свежемороженную плазму для нормализации соотношения антикоагулянты/прокоагулянты, являющееся профилактикой кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Введение растворов альбумина (особенно 5%) является нецелесообразным, поскольку вследствие специфической селективной альбуминурии он быстро выводится, что и предопределяет кратковременность коррекции гиповолемии и гипопротейнемии при тяжелых формах преэклампсии. В случае необходимости альбумин лучше использовать в виде 10-20% растворов (нужный меньший объем) в соединении с кристаллоидами в соотношении 1:1.

Не используют гипоосмолярные растворы 5% и 10% глюкозу, а также их смеси с электролитами «поляризующие смеси», поскольку они часто вызывают гипогликемию у плода, усиливают накопление лактата в мозге матери, ухудшая неврологический прогноз в случае эклампсии. К введению растворов глюкозы у больных с тяжелой преэклампсией приступают лишь при абсолютных показаниях – гипогликемия, гипернатриемия, гипертонической дегидратации, иногда – у больных сахарным диабетом для профилактики гипогликемии.

Тактика родоразрешения

При условии готовых родовых путей проводят амниотомию со следующим назначением родовозбуждения окситоцином.

Родоразрешение проводят с учетом акушерской ситуации. Преимущество отдают родам через естественные родовые пути с адекватным обезболиванием (эпидуральная анестезия или ингаляция оксидом азота).

При условии неготовой шейки матки и отсутствия эффекта от подготовки, или в случае прогрессирования гипертонии, угрозы судорожного приступа, ухудшение состояния плода, родоразрешение проводят путем операции кесарева сечения.

Показанием к плановому кесареву сечению в случае тяжелой преэклампсии является прогрессирование преэклампсии или ухудшение состояния плода у беременной с незрелыми родовыми путями.

При ухудшении состояния беременной или плода во втором периоде родов накладывают акушерские щипцы или проводят вакуум-экстракцию плода на фоне адекватного обезболивания.

В третьем периоде родов – утеротоническая терапия с целью профилактики кровотечения (окситоцин внутривенно капельно).

Метилэргометин не применяют!

После родов лечение преэклампсии продолжают в зависимости от состояния женщины, клинической симптоматики и лабораторных показателей. Необходим мониторинг АД и антигипертензивная терапия. Дозы антигипертензивных препаратов постепенно уменьшают, но не раньше, чем через 48 часов после родов. Если женщина получала два или больше антигипертензивных препаратов – один препарат отменяют. Магнезиальная терапия длится не меньше 24 часов после родов или после последнего приступа судорог.

Преэклампсия, установленная - в послеродовом периоде

Назначают охранительный режим, контроль АД, сбалансированное питание.

Лабораторное обследование: анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (АлаТ и АсаТ, мочевины, общий белок), коагулограмма, билирубин, креатинин.

Лечение

При условии применения гипотензивных препаратов до родов, после родов продолжают их введение. Возможно применение L-аргинина (Тивортина аспартата) для коррекции эндотелиальной дисфункции, который назначается по 1 мерной ложке (1 г препарата) через каждые 4 часа во время еды. Суточная доза препарата составляет 6 г. Длительность лечения – 14 дней.

В случае недостаточной эффективности терапии добавляют *тиазидные диуретики*. При возникновении гипертензии впервые после родов, лечение начинают с тиазидных диуретиков.

Сульфат магния назначают по показаниям – в случае риска возникновения эклампсии.

Проводят постоянный контроль за инволюцией матки.

Профилактика кровотечения внутримышечным введением 10 ЕД окситоцина (метилэргометрин противопоказан).

Выписка из родильного стационара осуществляют после нормализации состояния больной. В случае отсутствия стабилизации состояния женщину переводят в терапевтическое отделение.

Во время выписывания врач акушер-гинеколог проводит с роженицей беседу по вопросам дальнейшего наблюдения, рационального питания, режима, контрацепции и планирования следующей беременности.

Единственным этиологическим методом лечения тяжёлых форм преэклампсии является прерывание беременности.

У этих беременных имеются клинически выраженные признаки гиповолемии, нарушения реологических свойств крови, хронического ДВС-синдрома, плацентарной перфузионно-диффузионной недостаточности. Это обуславливает централизацию кровообращения, гипоксемию, нарушение микроциркуляции в почках, печени и мозге, резко ухудшается внутриутробное состояние плода.

ЭКЛАМПСИЯ

О высоком риске эклампсии свидетельствуют: сильная головная боль, выраженная гипертензия (диастолическое АД > 120 мм рт.ст.), тошнота, рвота, нарушение зрения, боль в правом подреберье и/или эпигастральном участке.

Главные цели экстренной помощи:

- прекращение судорог;
- восстановление проходимости дыхательных путей.

Задачи интенсивной терапии после ликвидации судорог:

- предупреждение повторных судорожных приступов;
- устранение гипоксии и ацидоза (дыхательного и метаболического);
- профилактика аспирационного синдрома;
- неотложное родоразрешение.

Первая помощь при развитии приступа эклампсии.

- Лечение в случае приступа судорог начинается на месте.

Разворачивают палату интенсивной терапии или госпитализируют беременную в отделение анестезиологии и интенсивной терапии.

Больную укладывают на ровную поверхность в положении на левый бок, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть, параллельно эвакуируют содержимое ротовой полости. По возможности, если сохранено спонтанное дыхание, вводят воздуховод и проводят ингаляцию кислорода.

При условии развития продолжительного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию носо-лицевой маской с подачей 100% кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная остается в состоянии комы, вводят мышечные релаксанты (суксаметония бромид 2 мг/кг) и переводят пациентку на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме умеренной гипервентиляции.

Параллельно с проведенными мероприятиями по восстановлению адекватного газообмена осуществляют катетеризацию периферийной вены и начинают введение противосудорожных препаратов (сульфат магния – болюсно 4 г на протяжении 5 минут внутривенно, потом поддерживающая терапия 1-2 г/ч) под тщательным контролем АД и ЧСС. Если приступы продолжаются, внутривенно вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25% раствора) на протяжении 3-5 минут. Вместо дополнительного болюса сульфата магния можно использовать диазепам внутривенно (10 мг) или тиопентал-натрий (450-500 мг)

в течении 3 минут. Если приступы судорог продолжаются свыше 30 минут, это состояние рассматривают как эclamптический статус.

Абсолютно доказано, что сульфат магния предупреждает развитие эclamпсии и является препаратом выбора для ее лечения. Все женщины с эclamпсией должны получать сульфат магния во время родов и на протяжении не менее 24 часов после родов.

Если диастолическое АД остаётся на высоком уровне (> 110 мм рт.ст.), проводят антигипертензивную терапию.

Катетеризируют мочевого пузыря.

Все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции) проводят под общей анестезией тиопенталом натрия или окисью азота с кислородом.

Не применяют кетамин!

После ликвидации судорог проводят коррекцию метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, белкового обмена.

Обследования осуществляют после прекращения приступа судорог.

Консультация невропатолога и окулиста.

Лабораторные анализы: полный анализ крови (тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, время свертывания), общий белок, уровень альбумина, глюкоза, мочевины, креатинин, трансаминазы, электролиты, уровень кальция, магния, фибриноген и продукты его деградации, протромбин и протромбиновое время, анализ мочи, суточная протеинурия.

Мониторинг АД, определение почасового диуреза, оценку клинических симптомов проводят с обязательной регистрацией в истории родов каждый час.

Искусственная вентиляция легких

Искусственная вентиляция легких не является основным способом лечения эclamпсии, однако устранение гипоксии (важнейшего патогенетического фактора развития полиорганной недостаточности) обязательное условие проведения других мероприятий.

Показания:

Абсолютные:

- эclamпсия во время беременности;
- эclamптическая кома или эclamптический статус;
- острый респираторный дистресс-синдром взрослых (III стадия);
- судорожная готовность на фоне поверхностного наркоза;
- сочетание преэclamпсии/эclamпсии с шоком любого генеза.

Относительные:

- прогрессирование острой коагулопатии;
- кровопотеря во время операции больше 15 мл/кг (продлённая ИВЛ и стабилизация жизненных функций организма, восстановление ОЦК).

ИВЛ проводят в режиме нормовентиляции или умеренной гипервентиляции ($p\text{CO}_2 = 30\text{-}40\text{ мм рт.ст.}$).

Начальные параметры ИВЛ: дыхательный объем – 1-8 мл/кг, минутный объем дыхания – 10-12 л/мин., давление на вдохе – не больше 20 см вод. ст., Fi O_2 -30%, отношение вд./выд. – 1:2.

При появлении судорожного синдрома после родов синхронизации с респиратором достигают применением недеполяризующих миорелаксантов, в других случаях используют барбитураты + бензодиазепины + ГОМК.

При отсутствии судорог – ИВЛ проводят в режиме SIMV – до полного восстановления сознания и спонтанного адекватного дыхания. При проведении ИВЛ больше суток по показаниям проводится фибробронхоскопия.

Критерии прекращения ИВЛ:

- полное восстановление сознания;
- отсутствие судорог и судорожной готовности без применения противосудорожных препаратов;
- стабилизация геодинамики;
- прекращение действия препаратов, которые угнетают (миорелаксанты, наркотические анальгетики, гипнотики и др.);
- отсутствие признаков острого респираторного дистресс-синдрома взрослых;
- стабильность состояния системы гемостаза;
- восстановленная кислородная емкость крови (гемоглобин не меньше 80 г/л);
- $\text{SaO}_2 > 95\%$, $\text{PaO}_2 > 80\text{ мм рт.ст.}$ при $\text{FiO}_2 < 0,4$ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$).

Указанные выше критерии и, в первую очередь, нормализация геодинамики, на протяжении первых суток позволяет планировать прекращение ИВЛ, которая должна сопровождаться полной отменой седативной терапии.

В случае кровоизлияния в мозг и коматозного состояния беременной вопрос о прекращении ИВЛ обсуждается не раньше, чем через двое суток. Интенсивную терапию продолжают в полном объеме.

Интенсивная терапия эклампсии без ИВЛ возможна при таких условиях:

- приступ судорог возник под действием чрезвычайных стимулов (схватки, потуги) или в послеродовом периоде;
- после приступа эклампсии сохранены элементы сознания;
- артериальное давление во время приступа не превышает 170/100 мм рт.ст.;
- отсутствие субарахноидального кровоизлияния;
- отсутствие неврологической симптоматики;
- отсутствие других показаний к ИВЛ.

Женщину, которая перенесла эклампсию, наблюдают в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии, или организывают индивидуальный пост.

Родоразрешение осуществляется срочно.

Если акушерская ситуация не позволяет провести роды срочно через естественные родовые пути, выполняют немедленное родоразрешение – кесарево сечение.

Родоразрешение проводят сразу после ликвидации приступа судорог на фоне постоянного введения сульфата магния и антигипертензивной терапии.

При условии продолжения приступов судорог срочное родоразрешение проводят после перевода больной на ИВЛ.

После окончания оперативного вмешательства ИВЛ продолжают до стабилизации состояния пациентки.

После родов лечение продолжают согласно состоянию больной. Магнезиальная терапия должна длиться еще *не меньше 48 часов*.

Наблюдение за женщиной, которая перенесла преэклампсию или эклампсию после выписки из родильного стационара.

В условиях женской консультации при участии терапевта проводят диспансерное наблюдение за женщиной, которая перенесла средней – степени или тяжелую преэклампсию или эклампсию:

- патронаж на дому,
- консультация профильных специалистов (при необходимости),
- комплексное обследование через 6 недель после родов.

Женщины, которые нуждаются в лечении гипотензивными препаратами, после выписки из родильного стационара проходят осмотр каждую неделю с обязательным лабораторным контролем уровня протеинурии и концентрации креатинина в плазме крови.

В случае сохранения гипертензии на протяжении 3 недель после родов женщину госпитализируют в терапевтический стационар для обследования и лечения.

Продолжительность диспансерного наблюдения после перенесенной средней степени или тяжелой преэклампсии или эклампсии – 1 год.

Объем и сроки обследования:

- общий анализ мочи – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после родов;
- общий анализ крови – через 1 и 3 месяца;
- офтальмоскопия – через 1, 3 и 12 месяцев;
- ЭКГ – через 1 месяц, дальше – по назначению терапевта;
- измерение АД – при каждом посещении врача любого профиля.

Увеличен до 12 недель послеродового периода срок окончательного ретроспективного подтверждения или опровержение диагноза гестационная гипертензии (раньше было 6 недель).

ЭКЛАМПСИЧЕСКАЯ КОМА

При проведении терапии у таких больных, необходимо мониторинговое наблюдение за основными показателями.

Терапия проводится исключительно индивидуально и направлена на:

- уменьшение внутричерепного давления,
- пациентки находятся в положение Фовлера,
- глюкокортикоидные гормоны,
- антигипоксанты (барбитураты, альтезим, диазепам),
- умеренная гипервентиляция ($P_{a_{CO_2}}$ около 30 мм рт. ст.),
- дегидратация.

На нормализацию кровообращения, дыхания, метаболизма – препараты ноотропила, ингибиторов серотонина (сермион).

По показаниям невропатолог или нейрохирург проводят разгрузочную пункцию люмбального пространства или нейрохирургическое вмешательство.

HELLP-СИНДРОМ

Термин «HELLP-синдром» – гемолиз, увеличение активности печёночных ферментов и тромбоцитопения впервые в 1954 г. предложил Pritchard, связывая приведенные нарушения с тяжёлыми формами преэклампсии.

H: Haemolysis – микроангиопатическая гемолитическая анемия,

EL: Elevated Liver enzymes – повышение концентрации ферментов печени,

LP: Low Platelet count – тромбоцитопения.

Патофизиологические изменения характерные для преэклампсии, при HELLP-синдроме происходят преимущественно в печени и обусловлены сегментным вазоспазмом, приводящим к нарушению кровотока в синусоидах печени и растяжению глиссоновой капсулы (боли в правом подреберье). Нарушение перфузии в печени способствует развитию токсического гепатоза – некрозам паренхимы с возможным образованием субкапсулярной гематомы. Гепатоцеллюлярный некроз обуславливает подъём трансаминаз.

Микроангиопатии, возникающие вследствие повреждения эндотелия, проявляются тромбоцитопенией и гемолизом вследствие механического и гипоксического повреждения эритроцитов в обструктивно изменённых сосудах. Если этот порочный круг, состоящий из повреждения эндотелия и внутрисосудистой активации системы свёртывания крови не прерывается, то в результате этого в течение нескольких часов развивается ДВС синдром со смертельными кровотечениями.

Клиника

Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота – 86%, боли в эпигастральной области – 86% и правом подреберье, выраженные отёки – 67%. Однако изменение лабораторных показателей обычно происходит задолго до описанных жалоб и клинических проявлений.

При подозрении на HELLP- синдром необходимо немедленное проведение лабораторных исследований АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, мазок крови, количество тромбоцитов, мочевины и состояние свёртывающей системы крови.

Число тромбоцитов снижается до 100 на 10 в 9 степени на литр и менее. Важным является определение активности лактатдегидрогеназы, отражающей повреждение гепатоцитов и тяжесть гемолиза.

Отношение уровней аланин- и аспаратаминотрансферазы при HELLP-синдроме обычно около 0,55. При изучении мазков крови: видны сморщенные и деформированные эритроциты с шиповидными выступами мембраны, шистоциты, полихромазия.

Клиническое течение HELLP-синдрома непредсказуемо. У большинства больных быстро прогрессирует заболевание, которое устойчиво к терапии и приводит к тяжёлым осложнениям:

1. Отслойка плаценты (15-20%),
2. Почечная недостаточность (8%),
3. Отёк лёгких (4,5%),
4. Внутричерепное кровоизлияние (5%),
5. Разрыв печени (1,5%),
6. ДВС-синдром (38%).

Пациентки с HELLP-синдромом составляют группу самого высокого риска материнской заболеваемости и смертности. Перинатальная смертность в данной группе составляет 75 %. HELLP-синдром быстро прогрессирует, а немедленное прерывание беременности остаётся единственным методом лечения преэклампсии.

Медикаментозная терапия тяжёлой преэклампсии.

Основу терапии, в аспекте профилактики материнской и перинатальной смертности, является ранняя диагностика HELLP- синдрома и немедленное родоразрешение.

Уменьшение числа тромбоцитов менее чем 50 на 10 в 9 степени на литр, служит показанием для введения тромбоцитарной массы.

В больших проспективных исследованиях продемонстрировано, что у женщин, которые перенесли ГГ или преэклампсию, существует повышенный риск:

- развития артериальной гипертензии в дальнейшем;
- смерти от инсульта;
- смерти от всех сердечно-сосудистых причин.

Поэтому такие пациентки должны находиться под наблюдением терапевта и регулярно проходить обследование (измерение АД, определение содержания холестерина и глюкозы каждый год).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ТИВОРТИНА В ПЕРИОДЕ ГЕСТАЦИИ:

- Для купирования эндотелиальной дисфункции при гестационной гипертензии, преэклампсии,
- В группах риска по возникновению ГГ, преэклампсии после 10 недели беременности, который назначается по 1 мерной ложке (1 г препарату) через каждые 4 часа во время еды. Суточная доза препарата составляет 6 г. Длительность лечения – от 14 дней. Затем курсы повторяют.
- При коррекции синдрома задержки развития плода, дистрессе плода, плацентарной дисфункции,
- В группах риска по возникновению ПД, УПБ после 10 недели беременности, который назначается по 1 мерной ложке (1 г препарату) через каждые 4 часа во время еды. Суточная доза препарата составляет 6 г. Длительность лечения – от 14 дней.

Затем курсы повторяют.

- Беременным с обострением хронического пиелонефрита, острого пиелонефрита,
- Беременным с сахарным диабетом, гестационным диабетом с лечебно-профилактической целью во втором и третьем триместрах беременности.

ПРИМЕЧАНИЕ

Результаты многочисленных исследований последних лет, которые мы попытались обобщить в данной работе, свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения свойств L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при ГГ, преэклампсии.

Эффективность приема L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких исследованиях. F. Facchinetti и соавторы (2007), обследовав пациенток с преэклампсией и с гестационной гипертензией, рандомизированных в группы плацебо или внутривенного введения 20 г/сут L-аргинина в течение 5 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут в течение 2 недель, выявили значительное снижение САД и ДАД через 6 дней после лечения в группе, получавших L-аргинин. Также отмечена тенденция к пролонгированию беременности.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием беременных с преэклампсией, получавшей стандартизированную диету с пониженным содержанием азота и L-аргинин 3 г/сут в течение 3 нед в дополнение к стандартной терапии, K. Rytlewski и соавторы (2005) установили значительное снижение уровней САД (до $134,2 \pm 2,9$ по сравнению с исходным уровнем $143,1 \pm 2,8$ мм рт. ст., $p < 0,01$), ДАД (до $81,6 \pm 1,7$ по сравнению с исходным уровнем $86,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$), среднего АД (до $101,8 \pm 1,5$ по сравнению с исходным уровнем $108,0 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p < 0,01$) на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO₂- и NO₃-) и уровня L-цитруллин в плазме крови. I. Neri и соавторы (2006) отметили снижение САД и ДАД после внутривенно введения 20 г L-аргинина беременным (возраст 16–45 лет) на сроке 24–36 нед с гестационной гипертензией (32,2% получали антигипертензивное лечение до начала исследования). L-аргинин хорошо переносился.

L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием беременных с преэклампсией K. Rytlewski и соавторы (2006) установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии у пациенток, получавших в дополнение к стандартной терапии L-аргинин 3 г/сут, начиная с 3 нед терапии. Терапия L-аргинином способствовала существенному увеличению индекса пульсации средней мозговой артерии

и церебро-плацентарного коэффициента. Продолжительность беременности и оценка новорожденных по шкале Апгар также была выше в группе лечения. N. Zhang и соавторы (2007), исследовав беременных с гестационной гипертензией и внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП), получавших L-аргинин в дополнение к стандартной терапии, установили заметное снижение систоло-диастолического соотношения, пульсового индекса и индекса резистентности. Содержание NO в крови матери и плода было значительно выше, чем в группе, получавшей только стандартную терапию. Масса новорожденных от матерей, получавших L-аргинин, была на уровне контрольной группы ($2,9 \pm 0,3$ по сравнению с $3 \pm 0,3$ кг, $p=0,18$) и существенно выше, чем в группе стандартной терапии ($2,7 \pm 0,3$ кг, $p=0,006$). Эти данные дополняют результаты исследования P. Sieroszewski и соавторов (2004), назначавших перорально 3 г/сут L-аргинина в течение 20 дней беременным с установленной ВЗРП: в группе получавших L-аргинин отмечалась более высокая масса тела новорожденного (средняя масса тела — 2823 г по сравнению с 2495 г в группе не получавшей лечение L-аргинином, $p=0,027$), доля новорожденных с задержкой внутриутробного развития была меньше (29% по сравнению с 73% в группе не получавшей лечение L-аргинином). X.M. Xiao и L.P. Li (2005), обследовав беременных с ВЗРП по асимметрической форме, установили, что прием L-аргинина в дополнение к стандартной терапии привел к значительному увеличению уровня NO₂- и NO₃- в сыворотке крови матери ($p<0,01$) и массы тела новорожденного ($p<0,05$) по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- НЦД – нейроциркуляторная дистония
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЦНС – центральная нервная система
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- СДР – синдром дыхательных расстройств
- МОС – минутный объем сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ЦВД – центральное венозное давление
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- КТГ – кардиотокография
- БФП – биофизический профиль плода
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- МЗ – Министерство здравоохранения
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АСАТ – аспаратаминотрансфераза
- ГГ – гестационная гипертензия
- САД – среднее артериальное давление
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- в/м – внутримышечно
- в/в – внутривенно

А.Н. Рыбалка, В.А. Заболотнов,
Е.Н. Ляшенко, О.Н. Миклин, И.К. Камилова, З.С. Румянцева

**Синдром эндотелиальной дисфункции при гестационных
гипертензионных состояниях и методы её коррекции**

(Пособник для лікарів та студентів)

Росийськомовне видання

Під редакцією професора А.М. Рибалка

А.Н. Рыбалка, В.А. Заболотнов,
Е.Н. Ляшенко, О.Н. Миклин, И.К. Камилова, З.С. Румянцева

**Синдром эндотелиальной дисфункции при гестационных
гипертензионных состояниях и методы её коррекции**

(Пособие для врачей и студентов)

Под редакцией профессора А.Н. Рыбалка