

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАНСУР ХАССАН САНА ХАРУН

**ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН
С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
В УСЛОВИЯХ ПРОЖИВАНИЯ В СУДАНЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Л. С. Целкович

Самара – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Преэклампсия: распространенность, проблемы диагностики и тактики ведения беременных	11
1.2. Состояние иммунной системы и гемостаза при развитии преэклампсии у женщин с ХБП	28
1.3. Значение инфузионно-трансфузионной терапии как элемента комплексного лечения преэклампсии	37
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Медико-социальная характеристика женщин выделенных групп	44
2.2. Общеклиническое обследование с распределением пациенток по степени тяжести преэклампсии	51
2.3. Методы определения иммунологического статуса	53
2.4. Ультразвуковые и функциональные методы диагностики центральной и периферической материнской гемодинамики	54
2.5. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса и состояния плода	56
2.6. Методы оценки состояния новорожденного	58
2.7. Методы статистической обработки	59
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
Глава 3. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	61
3.1. Показатели центральной и периферической гемодинамики	61
3.2. Уровень эндогенной интоксикации у беременных с преэклампсией	63
3.3. Основные показатели биохимического и кислотно-основного состояния крови беременных с преэклампсией	63
3.4. Иммунный статус беременных с преэклампсией	69

Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ	72
4.1. Фетометрические и кардиотокографические показатели состояния плодов у женщин с преэклампсией до начала терапии	72
4.2. Состояние плодово-плацентарного кровотока у беременных с преэклампсией.....	74
Глава 5. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	78
5.1. Комплексная терапия преэклампсии у женщин с ХПБ	78
5.2. Гемодинамические, иммунологические и биохимические эффекты комплексной терапии беременных с преэклампсией	81
5.3. Состояние новорожденных у женщин с преэклампсией и ХБП	85
Заключение	89
Выводы	111
Практические рекомендации	113
Перспективы дальнейшей разработки	115
Список литературы	116
Список сокращений	137
Приложения	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема терапии преэклампсии продолжает оставаться одной из ведущих в акушерстве, поскольку частота этого осложнения гестации не снижается, несмотря на имеющиеся достижения в медицине и физиологии (Г.А. Александрова и соавт., 2013; Е.Н. Байбарина и соавт. 2013 и др.).

Преэклампсия продолжает занимать стабильное третье место в мире в структуре причин материнской смертности. Особое место преэклампсия занимает в структуре акушерской патологии Судана, где большинство женщин, входящих в беременность, имеют сопутствующую экстрагенитальную патологию (ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348, 2013).

В литературе последних лет отмечается, что перенесенная преэклампсия негативно влияет не только на состояние здоровья женщин – патологии часто регистрируются у родившихся у них детей (З.Е. Ержан и соавт., 2013; М.П. Курочка и соавт., 2013; S. Lisonkova et al., 2014 и др.). Авторы связывают развитие этих состояний со значительными изменениями гемодинамики и газовой перфузии в плаценте. Согласно опубликованным докладам ВОЗ у каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, выше, чем в популяции, уровень заболеваемости в младенческом и раннем возрасте. В Судане это относится к каждому второму ребенку, родившемуся от матери с преэклампсией (С.Е. Powe, 2011; S. Liu, 2011 и др.).

Степень разработанности темы исследования. Российскими и зарубежными исследователями накоплен значительный объем экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об исключительно важной роли гемодинамических и иммунных нарушений в патогенезе преэклампсии, показана роль эндотелиоза как системного воспалительного ответа, инициирующего каскад патологических сосудистых реакций (И.С. Сидорова и соавт. 2014; М.П. Шувалова, 2014 и др.).

Хроническая болезнь почек оказывает несомненное влияние на развитие и течение беременности. В Судане высокий удельный вес этой патологии связан с климатическими условиями, качеством питьевой воды, особенностями уклада жизни и питания местного населения, а также с широко распространенной практикой нанесения увечий женским гениталиям, которой, по данным ВОЗ, подвержены до 90% женщин в возрасте от 15 до 49 лет (WHO, Geneva – 2012).

Как известно из литературных источников, частота развития преэклампсии у женщин с хроническими заболеваниями почек достигает 70% (J. Muller-Deile, 2011; S.D. McDonald, 2012).

В связи с изложенным особую актуальность приобретают вопросы интенсивной терапии преэклампсии у женщин с хронической болезнью почек.

Отметим, что в настоящее время отсутствуют критерии оценки степени тяжести преэклампсии, развившейся на фоне уже имевшейся до беременности почечной патологии, нет четких схем ведения таких женщин в зависимости от срока гестации, не разработана тактика ведения родового процесса и профилактики HELLP-синдрома.

Актуальность, недостаточная изученность, теоретическая и практическая значимость проблемы развития преэклампсии у беременных Судана на фоне хронического заболевания почек определили выбор темы, цель диссертационного исследования и его задачи.

Цель исследования – оптимизация терапии преэклампсии и профилактика послеродовых осложнений у женщин с хроническим заболеванием почек, проживающих в Судане.

Задачи исследования:

1. Выделить группы женщин с преэклампсией различной степени тяжести, развившейся на фоне хронического заболевания почек, и сопоставить их показатели с аналогичными у беременных без почечной патологии.

2. Выявить клинические и иммунологические особенности течения преэклампсии, а также определить состояние гемостаза у женщин с хроническими заболеваниями почек.

3. Оценить гемодинамические показатели женщин с преэклампсией, развившейся на фоне хронической болезни почек.

4. Сопоставить исходы беременности и состояние новорожденных у женщин с преэклампсией на фоне хронического заболевания почек и без него.

5. Разработать тактику ведения беременных с преэклампсией тяжелой степени, развившейся на фоне хронического заболевания почек, с учетом гемодинамических реакций, иммунологических и гемостазиологических критериев.

Научная новизна работы. Полученные результаты дополняют имеющиеся представления о преэклампсии, развившейся на фоне хронической болезни почек.

Предложены подходы к ведению беременности, родов и послеродового периода, основанные на патогенетическом обосновании применения лекарственных средств и коррекции водного баланса женщин с хронической болезнью почек.

Обосновано применение инфузионной терапии, ее объемы и состав в зависимости от параметров геомодинамики, иммунологических и гемостазиологических параметров у женщин с преэклампсией и сопутствующей хронической болезнью почек.

Научно-практическая значимость. Разработаны конкретные протоколы комплексной терапии преэклампсии у женщин с хронической болезнью почек. Обоснованы сроки и методы родоразрешения, а также тактика ведения послеродового периода с профилактикой HELLP-синдрома.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных о течении преэклампсии у беременных женщин с хронической болезнью почек

и терапии таких больных. В соответствии с целью и задачами выбраны объекты исследования – жительницы Судана с преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени, в том числе страдающие хроническим заболеванием почек. В процессе исследования использовались методы: медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые – комплексное УЗИ и доплерометрия, кардиотокография для мониторинга состояния плода в процессе лечения и родоразрешения. Определение состояния иммунной системы проводилось методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Calibur (США), с использованием клинической программы обработки полученных результатов BD MultiSet, а также универсального программного обеспечения BD CellQuest Pro. Гемодинамические показатели и индексы сократимости миокарда вычисляли по формулам Teichholz и соавт. (1972), методикам Fortuin и соавт. (1972) в модификации Ю.Н. Беленкова. Дефицит объема циркулирующей крови – по методу Ю.А. Брагина, А.П. Марусова, Е.П. Федоткиной. Статистическая обработка данных проведена с применением пакета интегрированных программ «Облегчённые способы статистического анализа в клинической медицине» и Statistica версии 10.0.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. К особенностям клинического течения преэклампсии у женщин с хронической болезнью почек можно отнести раннее начало, глубокие изменения составляющих гемостаза, в частности быстро нарастающую гиповолемию, прогрессирующую тромбоцитопению и гиперактивацию клеточного и плазменного звеньев гемостаза. Это обуславливает тактику ведения таких пациенток.

2. Дородовая инфузия, проводимая дозированно кристаллоидами, позволяет оптимально стабилизировать гемодинамические показатели и подготовить женщину к родоразрешению. Использование коллоидов, в том числе применение ГЭК в комплексе инфузионной терапии, показано только после родоразрешения по строгим показаниям, таким как выраженная гиповolemия, шок, кровопотеря, гипоальбуминемия.

3. Проводимая комплексная терапия не обеспечивает полного восстановления гомеостаза у женщин с хронической болезнью почек и требует дальнейшего лечения, направленного на поддержание функции почек и коррекцию артериального давления в долгосрочной перспективе.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебно-диагностической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции»; родильного дома Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко».

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 133 женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени. Из них у 61 беременной (основная группа) диагностирована хроническая болезнь почек, а у 72 женщин преэклампсия развилась без сопутствующей экстрагенитальной патологии (группа сравнения). Все женщины наблюдались в условиях стационара. Методика клинического обследования женщин, помимо сбора анамнеза и объективного исследования, включала определение состояния системы гемостаза с оценкой центральной и периферической гемодинамики в процессе лечения, состояние иммунной системы, ультразвуковые параметры состояния фетоплацентарного комплекса. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете (таблица П5 приложения).

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, приме-

нением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования. Текст диссертации написан лично автором.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии №2: «Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а так же индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от технологической нагрузки среды обитания» (регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» паспорта специальности.

Апробация результатов исследования. Основные теоретические и практические положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совещании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом Совете лечебного факультета ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» 20.04.2016 г.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных

научно-практических конференций, из них 3 – в журналах ВАК, 11 – в центральных и местных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, пяти глав с изложением собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы, который включает 196 источников (89 российских и 107 иностранных авторов).

Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 8 рисунками, содержит приложения.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Преэклампсия: распространенность, проблемы диагностики и тактики ведения беременных

Преэклампсия до настоящего времени остается одним из самых тяжелых осложнений беременности, нередко приводящим к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре материнской смертности преэклампсия устойчиво занимает 3-4 место, являясь непосредственной ее причиной в 6,9-17,4% случаев [2, 6, 49].

Несмотря на то, что в последние годы младенческая смертность в Судане имеет тенденцию к снижению, она во много раз превышает уровень младенческой смертности в развитых странах. Немаловажную роль при этом играет преэклампсия беременных [47, 58]. По данным ВОЗ (2012), перинатальная смертность в Судане составляет 64 младенца на 1000 новорожденных [90].

Эпидемиологические исследования структуры перинатальной смертности свидетельствуют о том, что основными ее причинами являются: «внутриутробная гипоксия и асфиксия – 46,6%, аномалии развития и хромосомные нарушения – 13,9%, дыхательные расстройства – 12,6%, внутриутробное инфицирование – 10,9%, родовая травма – 4,2%» [60, 97].

В настоящее время гипоксия рассматривается как основной патологический фактор повреждения головного мозга плода и новорожденного [103].

На протяжении последних десятилетий главными акушерскими причинами, приводящими к детской заболеваемости и смертности, считаются преэклампсия, СЗРП, ФПН, преждевременные роды и внутриутробная инфекция [87].

По данным международных исследований, преэклампсией в мире страдают от 8 до 30% беременных и рожениц, причем последний показатель ха-

рактен преимущественно для развивающихся стран [126]. При этом основной причиной материнской смерти является полиорганная недостаточность, которая развивается как следствие гипертензии во время беременности [133, 158].

Отметим, что Международное общество по изучению гипертензии при беременности предлагает следующую ее классификацию [127]:

- гипертензия беременных (ГБ);
- преэклампсия (ГБ + протеинурия); хроническая гипертензия или заболевание почек;
- хроническая гипертензия с присоединением преэклампсии;
- неклассифицируемая гипертензия и/или протеинурические нарушения;
- эклампсия.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (1995) различают:

- 1) гипертензию, существовавшую ранее (эссенциальная, сердечно-сосудистая, почечная, сочетанная), осложняющую беременность, роды и послеродовый период;
- 2) гипертензию, существовавшую ранее, с присоединившейся протеинурией;
- 3) отеки, вызванные беременностью, и протеинурию без гипертензии;
- 4) гипертензию, вызванную беременностью, без значительной протеинурии (нефропатия легкой степени) или со значительной протеинурией (преэклампсия, нефропатия средней тяжести), тяжелой преэклампсией;
- 5) эклампсию (во время беременности, в родах, в послеродовом периоде);
- 6) гипертензию у матери неуточненную.

Гестационная (транзиторная) гипертензия диагностируется при двух последовательных непрямых измерениях диагностического давления (90 мм рт. ст. и выше) с интервалом 4 часа после 20 недель беременности у женщин с нормальным артериальным давлением (АД) в анамнезе.

Преэклампсия проявляется гипертензией в сочетании со значительной протеинурией после 20 недель беременности у женщин с нормальным АД в анамнезе и отсутствием белка в моче до беременности [131].

Значительной протеинурией считается экскреция белка с мочой в количестве 300 мг и более в сутки либо в 2 рандомизированных порциях мочи, взятых чисто или катетером с промежутком 4 часа или более.

Цифры АД должны вернуться к норме, а протеинурия полностью исчезнуть к 6-й неделе после родов.

Хроническая гипертензия характеризуется гипертензией и/или протеинурией у женщин с гипертонической болезнью или хроническими заболеваниями почек, диагностированными до или во время беременности либо персистирующими после родов.

Неклассифицируемая гипертензия и/или протеинурия. К этой группе относятся: выявленная гипертензия и/или протеинурия у женщин, впервые посетивших клинику после 20-й недели беременности [142, 144].

Немаловажное значение при диагностике заболеваний беременных имеют отеки. По заключению исследователей, умеренные отеки возникают и у 50-80% здоровых беременных женщин с нормальным АД. Эти физиологические отеки чаще располагаются на нижних конечностях, но могут появляться и в других местах, в частности на пальцах рук, лице. Довольно трудно дифференцировать видимые физиологические отеки беременных и отеки, обусловленные преэклампсией. Между тем преэклампсия без отеков приводит к более высокой материнской и перинатальной смертности [146].

В докладе Рабочей группы национальной программы по исследованию высокого АД и гипертензии беременных указывается, что транзиторная гипертензия беременных, сопровождаемая отеками, должна быть расценена как преэклампсия. В существующих рекомендациях, касающихся многочисленных классификационных систем гипертензивных состояний при беременности, отеки не учитываются [149].

При оценке степени тяжести преэклампсии учитываются суточный диурез, который у здоровых беременных составляет 1200-1100 мл, состояние глазного дна, число тромбоцитов и продуктов деградации фибрина\фибриногена, гематокрита. В частности, известно, что по мере нарастания тяжести гестоза количество тромбоцитов, как правило, уменьшается (ниже 200000\л), появляются продукты деградации фибрина\фибриногена, повышается гематокрит (выше 0,36), появляются признаки внутриутробного страдания плода [32, 148].

Механизмы развития преэклампсии зависят от многих факторов, сложны и до конца не изучены. Не вызывает сомнений, что заболевание непосредственно связано с беременностью, так как прекращение последней до развития тяжелых осложнений всегда способствует выздоровлению [168].

В настоящее время общепризнанна роль дисфункции эндотелия в генезе преэклампсии. Дезадаптация функции эндотелиальных клеток является триггером внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, присущей всем формам патологии [18, 169, 181].

Среди факторов риска возникновения преэклампсии ведущее место занимает экстрагенитальная патология, наибольшее значение при этом имеет почечная патология, сопровождающаяся дестабилизацией сосудистого тонуса и гипертензией [34]. Преэклампсия на фоне почечной патологии протекает, как правило, тяжело и с неблагоприятными последствиями для плода [45]. По данным литературы, при латентном течении хронического пиелонефрита преэклампсия наблюдается у каждой второй беременной, а при рецидивирующем течении – у всех [39]. Что касается гломерулонефрита, то при нем в процессе беременности отмечается ухудшение парциальных функций почек, что в свою очередь способствует прогрессированию преэклампсии и развитию почечной недостаточности [34].

Поскольку в патогенезе преэклампсии важную роль играют метаболические нарушения, в его формировании участвует алиментарный фактор [55, 124]. Это имеет особое значение для таких стран, как Судан, женское население

ние которого не только лишено возможности полноценно питаться в период беременности, но и испытывает дефицит питьевой воды: 75% жителей здесь страдают от недостатка питьевой воды [11, 63, 120].

Кроме внешних факторов, способных влиять на развитие преэклампсии, выделяют такие, как хроническая гипертензия, диабет, многоплодная беременность, а также преэклампсия в предыдущей беременности [56, 119].

В то же время существует мнение, что с развитием тяжелого гестоза коррелируют только 4 фактора: первая беременность, преэклампсия в анамнезе, повышенное среднее артериальное давление, низкая концентрация неконъюгированного эстриола [84, 93, 98, 104].

В настоящее время наибольшее число исследований, направленных на профилактику и коррекцию нарушений при преэклампсии, проводится в следующих направлениях:

- «1 – плацентарная ишемия – эндотелиальная дисфункция;
- 2 – нарушение баланса между концентрацией липопротеинов очень низкой плотности и антиоксидантной активностью альбумина крови [190];
- 3 – иммунологическая несостоятельность – неполная инвазия трофобласта – эндотелиальная дисфункция;
- 4 – генетический дефект – рецессивный ген или доминантный ген с неполной пенетрантностью» [20, 24, 195, 196].

Кроме того, большое внимание уделяется метаболическому синдрому – его манифестированной или скрининговой форме [185, 187].

Рассматривая механизмы развития преэклампсии, современные исследователи придают важное значение состоянию эндотелия, который является одним из основных регуляторов сосудистого тонуса и реакций иммунитета [186]. Соответственно преэклампсия как проявление его острого повреждения отражает коллапс микроциркуляторного русла, что, в свою очередь, приводит к снижению перфузии тканей, нарушению реологических свойств крови, развитию гиперкоагуляции и тромбофилии. Все перечисленные нарушения приводят к гипоксемии тканей и соответственно к полиорганным гипо-

кисическим повреждениям [5, 9, 33]. Развивающиеся в условиях ишемии изменения сосудистого тонуса тканей головного мозга увеличивают риск развития приступов преэклампсии в послеродовом периоде [12, 27, 108].

К другим свойствам сосудистого эндотелия можно отнести барьерную, секреторную, вазотоническую функции. Эндотелий сосудов определяет ремоделирование сосудистой стенки, обеспечивая противотромботические свойства (NO, тканевой активатор плазминогена – t-PA), регулирует адгезию лейкоцитов (P-селектин, E-селектин, ICAM-1), контролирует состояние сосудистого тонуса (эндотелии, NO) и роста сосудов (сосудисто-эндотелиальный фактор роста – СЭФР, фактор роста фибробластов – ФРФ) [29, 35, 40, 112].

В настоящее время общепризнанными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO) и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [50, 54]. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции придается эндотелинам – веществам, способным как непосредственно, так и опосредованно влиять на изменение сосудистого тонуса [65, 79].

В исследованиях последних лет показано, что эндотелин-1 через рецепторы ЭТ-1А и ЭТ-1В2, расположенные на гладкомышечных клетках сосудов, производит сокращающий эффект [101, 118]. Эндотелин-1 действует паракринным образом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и аутокринно-паракринным образом – на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов и рост-стимулирующих факторов – NO и простаглицлина [99, 136]. Кроме того, он способствует превращению ангиотензина-1 в ангиотензин-2 [139].

Кроме того, эндотелин-1 действует на процессы клеточного роста, пролиферации, митогенеза, в том числе на пролиферацию и инвазию трофобластных клеток [105, 123].

В начале беременности эндотелин-1 является митогенным стимулятором для клеток вневорсинчатого цитотрофобласта [141, 159].

Во многих исследованиях показано, что эндотелины являются наиболее мощными из известных ныне соединений вазоконстрикторного действия, что послужило основанием для выделения их роли в патогенезе различных форм гипертензии [118, 129].

В отдельных работах описывается опосредованное констрикторное действие эндотелина-1 на сосуды плаценты и пуповины при их повреждении и прямое действие на гладкомышечные клетки [14, 160].

Изучение особенностей продукции эндотелина-1 при осложнениях беременности показало, что для беременных с преэклампсией (ПЭ) характерно его увеличение вдвое. Причем концентрация эндотелина снижается после родоразрешения и достигает такой же величины, как и у родильниц с нормально протекавшей беременностью [21].

Исследования *in vitro* подтверждают, что эндотелин-1 образуется в эндотелиальных клетках – как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток. Отмечено, что концентрация эндотелина-1 у женщин с преэклампсией значительно повышена как в плаценте, так и в плазме [52, 75]. Причем повышение сосудистого тонуса связывают не только с присутствием эндотелина, но и с повышенным уровнем фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови [59, 61, 178].

Определяющее значение в развитии преэклампсии также имеет содержание NO, относительный дефицит которого может быть обусловлен разрушением или захватом молекулы NO свободными радикалами [67]. При дефиците NO происходит значительное утолщение стенок артериол, что в свою очередь может изменять эндотелийзависимую вазодилатацию, увеличивать периферическое сопротивление и, таким образом, вызывать повышение артериального давления [78]. Кроме того, дефицит NO обуславливает повышенную агрегацию тромбоцитов, также характерную для преэклампсии [92].

Усиление роли эндотелина-1,2 и ангиотензина-2 (АТ-2) на фоне снижения продукции NO неизбежно приводит к вазоспазму, увеличению перифе-

рического сопротивления, ограничению маточно-плацентарного кровотока, гипоперфузии тканей, в первую очередь почек, и, как следствие, – к повышению АД у матери и развитию фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода [80]. Роль недостаточности в развитии преэклампсии NO отражена во многих работах [114, 143]. Доказано, что по мере уменьшения количества метаболитов NO в моче происходит нарушение активации NO-синтазы и соответственно снижение продукции оксида азота эндотелием сосудов матери [183, 184].

Среди других факторов, играющих свою роль в патогенезе преэклампсии, следует отметить кинины, которые являются продуктом деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [156]. Поскольку кинины обладают мощной вазодилататорной способностью, они связаны с другими биоактивными веществами – простагландинами. Доказано, что снижение уровня кининов приводит к дефициту простагландинов и сопровождается каскадом клинических проявлений, в том числе обусловленных гипертензией и воспалительным тканевым ответом [66, 156].

В исследованиях последних лет показано, что преэклампсия, являющаяся проявлением дисфункции эндотелия, сопровождается снижением уровня простаглицина [71, 81]. Кроме того, имеются данные о том, что к маркерам развития преэклампсии можно отнести повышение фактора Виллебранда и уровня фибронектина. В отдельных работах отмечается, что степень тяжести эндотелиальной дисфункции при преэклампсии может определяться уровнем свободного фибронектина – гликопротеина, входящего в структуру сосудистой стенки [44, 95, 125].

Исследователями обнаружено, что у женщин с преэклампсией уровень клеточного фиброкинетина значительно выше, чем у женщин с нормально протекающим гестационным процессом, причем повышение уровня фиброкинетина можно наблюдать с ранних сроков беременности [128, 162]. Имеются также наблюдения, указывающие на корреляцию между уровнем со-

держания фиброкинетина, гомоцистеина и степенью тяжести преэклампсии [130].

В ряде работ к маркерам преэклампсии относят липопротеины, которые также имеют связь с продукцией простаглицлинов. Авторы указывают, что при снижении уровня простаглицлинов отмечается дефицит в организме беременной женщины ненасыщенных жирных кислот. Этот дефицит, в свою очередь, приводит к формированию оксидативного стресса, поскольку происходит активация перекисного окисления липидов с повреждением клеточных мембран в жизненно важных органах [177].

Как возможный механизм развития преэклампсии в литературе рассматривается вариант активации нейтрофилов, которые служат источниками эластаз и протеаз, определяющих тонус сосудистой стенки и повышение артериального давления при преэклампсии [167].

Одной из теорий развития преэклампсии является постулат о недостаточности спиральных артерий. Сторонники этой теории опираются на то, что при физиологической беременности непрерывный маточно-плацентарный кровоток обеспечивается постепенным замещением гладкомышечного слоя спиральных артерий матки фибриноидом, который происходит в результате внутрисосудистой инвазии вневорсинчатого трофобласта. Просвет спиральных артерий при этом устойчиво расширяется, они становятся низкорезистентными маточно-плацентарными сосудами и поддерживают маточно-плацентарное кровообращение в пределах физиологических значений [31, 180]. Стенки спиральных артерий ригидны за счет полного замещения гладких мышц фибриноидом, что поддерживает автономность и постоянство маточно-плацентарного кровотока независимо от колебаний вазоактивных веществ в крови матери [41, 68].

Однако при преэклампсии имеется нарушение первой и второй волны инвазии трофобласта в спиральные артериолы матки и, как следствие, недостаточное замещение фибриноидом гладкомышечных элементов сосудистой стенки, что приводит к плацентарной ишемии и к плацентарной недостаточ-

ности. В начале беременности такие морфологические изменения спиральных артерий носят локальный характер, однако по мере прогрессирования беременности сосудистый спазм вызывает снижение межворсинчатого кровотока и ишемию. Последняя обуславливает гипоксию плода, выброс цитотоксических факторов, которые, в свою очередь, попадая в материнский кровоток, приводят к генерализации процесса [86].

Механизм генерализации вазоспазма при этом выглядит следующим образом: эндотелиоциты на уровне артериол опорных ворсин первого и второго порядка гипертрофируются, их просвет сужается, в капиллярной сети и венулах образуются тромбы. В силу прогресса ишемии из тканей высвобождаются продукты, меняющие функции эндотелия и повышающие его чувствительность к прессорным влияниям, что способствует прогрессу сосудистого спазма [51, 88, 102].

Основными вазоактивными веществами при этом являются ангиотензин II, эндотелин, тромбоксан A_2 , которые, в свою очередь, активизируют агрегацию тромбоцитов и провоцируют тромбоз венозной системы плода. Сладжированные материнские эритроциты в межворсинчатом пространстве и сосудах ворсин хориона представляют собой принципиально важный патогенетический фактор запуска каскада тромботических реакций [100].

Как было сказано выше, одним из механизмов преэклампсии является уменьшение числа спиральных артерий, вовлекаемых в процесс инвазии цитотрофобласта с сохранением гладкомышечной структуры сосудистых стенок. В процессе беременности, осложненной преэклампсией, при вазоспастических реакциях в клетках мышечного слоя появляются жировые включения, которые приводят к жировому перерождению и постепенной гибели мышечных волокон [102, 111, 122].

В последнее время наблюдается активное изучение роли в патогенезе преэклампсии факторов роста (ФР), которые синтезируются эмбриональными тканями и стимулируют пролиферацию клеток плаценты и плода, а также принимают активное участие в васкуляризации и ангиогенезе [82, 115, 152].

Наряду с особенностями тонуса сосудов трофобласта существенную роль в его функционировании играет коагуляционный фактор. При наличии тромбофилии вторая волна инвазии, которая признана ключевым звеном патогенеза преэклампсии, становится несостоятельной [37, 163]. Основа нарушений коагуляционных свойств крови – циркулирующие антифосфолипидные антитела и скрытые, генетически обусловленные тромбофилии, которые не только предрасполагают к возникновению тромбозов, но и являются важнейшим фактором повреждения эндотелия, снижения противотромботического потенциала, определяющего состояние микроциркуляции [77].

Этими же механизмами объясняется невынашивание беременности: циркуляция антифосфолипидных антител усиливает протромботические механизмы, десинхронизирует фибринолиз и фибринообразование, изменяет поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: заряд и конфигурацию [172].

Имплантация в условиях гипофибринолиза (в результате полиморфизма гена ингибитора плазминогена тканевого типа – PAI-1) сопровождается десинхронизацией локальных процессов фибринолиза и фибринообразования [162, 174]. Снижается количество протеаз, синтезируемых бластоцистой, и их недостаточно для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии и внедрения плодного яйца на достаточную глубину [5, 154, 164].

В современном акушерстве с точки зрения эффектов, свойственных тромбофилии, объясняется как развитие преэклампсии, так и невынашивание беременности [4, 5].

Кроме того, в литературе активно обсуждаются генетически обусловленные нарушения гемостаза у женщин с преэклампсией. Риск развития преэклампсии возрастает при сочетании приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии [4, 5].

В настоящее время наиболее распространенными дефектами гемостаза считаются мутации фактора V Leiden и мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР C677T). Эти генетически обусловленные нарушения

проявляются в повреждении эндотелия, что и определяет в таких случаях многофакторную природу эндотелиопатии [5]. Рассматривая каждый из указанных факторов в отдельности, отметим, что мутация фактора V Leiden вызывает состояние резистентности фактора V (APC-R), а мутации МТГФР С677Т (особенно гомозиготные формы) сопровождают повышение уровня гомоцистеина в плазме крови. Последний, в свою очередь, является причиной «оксидантного стресса» и, как следствие, повреждения эндотелия с истощением эндогенных запасов естественных антикоагулянтов и вазодилаторов (оксида азота) [5].

Кроме того, на связь между мутацией гена МТГФР С677Т, гипергомоцистеинемией и развитием преэклампсии указывает также наличие у беременных с преэклампсией атероза сосудов [9, 191].

В отдельных работах показано, что причиной гипергомоцистеинемии легкой и средней степени является гетерозиготная форма мутации МТГФР С677Т.

Однако если одновременно присутствуют и приобретенные факторы гипергомоцистеинемии (например дефицит витаминов группы В, почечная недостаточность, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника и мальабсорбция и др.), то даже гетерозиготные формы могут сопровождаться развитием тяжелой преэклампсии [16].

Результаты клинических исследований у беременных с генетически обусловленными и приобретенными формами тромбофилии и преэклампсии свидетельствуют о высокой частоте выявления у них признаков синдрома диссеминированного свертывания, который также отражает степень тяжести преэклампсии [27].

Исследование иммунологических параметров у женщин с преэклампсией показывает, что при этой патологии имеются выраженные изменения популяционного состава иммунокомпетентных клеток и продукции цитокинов [56, 61].

В периферической крови женщин с преэклампсией наблюдается повышение уровня Т-лимфоцитов (СЭЗ+клетки), цитотоксических лимфоцитов (СБ8+клетки) и В-лимфоцитов (С020+клетки) и значительное снижение количества Т-хелперов (С04+клетки) [64, 85].

Механизм повышения содержания цитотоксических лимфоцитов у женщин с преэклампсией объясняют нарушением барьерной функции плаценты, а развитие клиники – избыточным попаданием микроворсин трофобласта в системный кровоток матери. Длительное существование этих продуктов на системном уровне может стимулировать развитие специфического иммунного ответа и, как следствие, приводить к активации цитотоксических лимфоцитов у женщин [83, 96].

Эти же механизмы рассматриваются при инфицировании, что позволило считать преэклампсию одним из проявлений эндотелиоза [57]. Проведенные исследования экспрессии активационных маркеров на поверхности лимфоцитов периферической крови показали, что у женщин с преэклампсией имеются признаки подавления системного иммунного ответа на ранних этапах его развития. Об этом свидетельствует повышенная готовность клеток к апоптозу (CD95+ лимфоциты), снижение содержания молекул адгезии (CD11b+лимфоциты) и активированных Т-хелперов (CD4+/CD25+ лимфоциты) [140]. Кроме того, отмечено повышение содержания циркулирующих в крови и фиксированных в плаценте иммунных комплексов [140].

Исследования последов от женщин с преэклампсией показали, что присутствие иммунных комплексов в последе сопровождается очаговыми поражениями синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов, массивными отложениями фибриноида и лимфоцитарной инфильтрацией в зонах повреждения с развитием циркуляторных нарушений и некротических процессов в окружающей ткани. Причем степень выраженности перечисленных процессов зависит от степени тяжести преэклампсии [171]. Полученные результаты позволили составить представление о преэклампсии как процессах субклеточной и клеточной патологии – универсальной реакции, общей для всех клеток. По-

видимому, повреждение клеточных мембран и органелл – один из таких универсальных ответных патологических механизмов, при этом нарушения функции клеточных мембран обусловлены в основном активацией перекисного окисления мембранных фосфолипидов (ПОЛ) [171].

Различными исследователями установлено, что увеличение скорости ПОЛ значительно снижает устойчивость эритроцитарных мембран, снижает их устойчивость к электролитам [179]. Кроме того, активация перекисного окисления липидов снижает синтез простагландина E, простациклина, нарушает аэробное окисление в тканях. Все перечисленное также имеет определенное значение в патогенезе преэклампсии [194].

В соответствии с результатами исследований последних лет можно констатировать, что у женщин с преэклампсией имеет место ускоренное формирование свободных радикалов, что, в свою очередь, ускоряет патологические процессы в эндотелии [1]. Увеличение свободно-радикальных соединений приводит к повреждению и повышению проницаемости сосудистых, клеточных мембран и мембран внутриклеточных органелл. Это обуславливает нарастание метаболических нарушений внутри клетки, развитие и прогресс полиорганной недостаточности [25, 30].

Кроме того, повышение активации свободных радикалов приводит к стойкому вазоспазму, в том числе мозговых сосудов, что клинически проявляется нарушениями функций головного мозга и дисциркуляторной энцефалопатией [13]. Многими исследованиями подтверждено, что в крови женщин с преэклампсией значительно увеличивается содержание малонового альдегида, что также является одним из проявлений активации ПОЛ, при этом степень тяжести преэклампсии зависит от интенсивности активации ПОЛ в тканях плаценты и хориона [25, 52].

Формируется так называемый порочный круг: тканевая гипоксия приводит к активации ПОЛ, которое в свою очередь увеличивает образование неактивных производных гемоглобина и усугубляет тканевую гипоксию. При этом уровень конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – в плазме

и в эритроцитах значительно увеличивается [32]. Активация ПОЛ протекает на фоне снижения активности супер-оксиддисмутазы. Это отражается в изменении степени окисления железа в гемоглобине с образованием метгемоглобина, не способного транспортировать кислород. У всех женщин с преэклампсией зарегистрировано значительное повышение метгемоглобина [116].

Как было сказано выше, преэклампсия в настоящее время рассматривается с точки зрения универсальной реакции организма – системного воспалительного ответа [25].

В соответствии с динамикой патологических состояний в тканях при системном воспалительном процессе были выделены три характерные группы показателей.

Первую группу составили показатели, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов: увеличение цитолитических Т-лимфоцитов (клеток третьего типа), эндотелиоцитов, молекул клеточной адгезии и появление лимфокинактивированных киллерных клеток (клеток четвертого типа).

Параллельно с этим отмечено повышение в крови концентрации цитокинов – медиаторов воспаления: ИЛ-6 и ФНО-а.

Отмечено, что значительное увеличение провоспалительных цитокинов вызывает «кислородный взрыв» эндотелиоцитов, ассоциированный с нарастанием пула токсичных веществ, продуктов протеолиза, так называемых молекул средней массы (МСМ), на фоне дисфункции систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). При этом потенциал антиоксидантной системы истощается и усиливается дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия продуктами активации ПОЛ и другими медиаторами. Проницаемость сосудистой стенки повышается, все перечисленные процессы приводят к гиповолемии [25].

Вторая группа патологической составляющей представлена нарушениями тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждение микроциркуляторного русла вслед-

ствие поражения печени, которая является органом-мишенью для цитокинов и большинства других медиаторов.

Показано, что имеющаяся дисфункция свертывающей и противосвертывающей системы способствует развитию неконтролируемой коагуляции крови. Ответ со стороны печени проявлялся продукцией и высвобождением протеинов острой фазы (значимое повышение уровня фибронектина, фактора Виллебранда), синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) по типу положительной обратной связи, нарушением их клиренса и недостаточным образованием факторов гемокоагуляции. То есть степень повреждения гепатоцита можно рассматривать как один из ключевых маркеров, свидетельствующих о наличии эндотелиальной дисфункции (важнейшей составной части системного воспалительного ответа) и определяющих тяжесть преэклампсии. Эти изменения развиваются на фоне эндотелиальной дисфункции и по типу обратной связи усиливают ее [152].

К третьей группе показателей относится эндотоксикоз, который проявляется в повышении концентрации молекул средней массы в плазме и эритроцитах.

Генерализация вышеотмеченных нарушений приводит к стойкой ишемии жизненно важных органов, развитию синдрома полиорганной недостаточности.

Таким образом, стадии системного воспалительного ответа можно представить следующим образом: дисбаланс иммунной системы (соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров) приводит к экспрессии цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и повреждению эндотелия сосудов. Последнее регистрируется в виде повышения уровня циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии (1-2 фазы системного воспалительного ответа).

Тяжесть состояния женщины с преэклампсией определяется уровнем эндотелина-1, который достигает пика в момент развития полиорганной недостаточности. Таким образом, эндотелин можно рассматривать как маркер

эндотелиальной дисфункции, характеризующий степень тяжести состояния беременной и развитие полиорганной недостаточности.

Локальное (на уровне плаценты), а затем генерализованное повреждение эндотелия под действием цитокинов и других провоспалительных медиаторов (в том числе продуктов активации ПОЛ) сопровождается изменениями сосудистого эндотелия на клеточном уровне, нарушением его регуляторных свойств, повышенной проницаемостью сосудистой стенки и вовлечением в этот процесс всех органов и систем с развитием полиорганной недостаточности (3-я фаза системного воспалительного ответа) [26].

Исходя из современных представлений о патогенезе преэклампсии, высока вероятность сочетания генов, вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия [170, 173].

К другим метаболическим нарушениям при преэклампсии относят повышение уровня эндотоксина [16, 22].

Поскольку первичным звеном в развитии преэклампсии является нарушение цитотрофобластической инвазии и гестационные изменения спиральных артерий, в определении тактики ведения таких беременных имеет значение оценка состояния маточно-плацентарного кровотока. Наиболее характерными показателями нарушения состояния сосудов плаценты у женщин с преэклампсией служат высокие значения доплерометрических индексов сосудистого сопротивления [91].

В литературе последних лет поиску доплерометрических маркеров преэклампсии уделяется большое внимание. Показано, что доплерометрические предикторы преэклампсии возможно определять с 18-22 недели гестации [132].

Важными показателями тяжести преэклампсии также являются ультразвуковые показатели хронической гипоксии и задержки внутриутробного роста плода. В связи с этим, кроме оценки состояния маточно-плацентарного кровотока, при ультразвуковом исследовании проводят фетометрию, оцени-

вают состояние плаценты, околоплодных вод и изучают кровоток в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода [14].

Допплерометрические исследования свидетельствуют о том, что повышение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины и снижение церебро-плацентарного отношения достоверно определяют перинатальный исход при преэклампсии и, следовательно, могут учитываться как показатели её тяжести [24].

Исходя из имеющихся литературных сведений можно констатировать, что преэклампсия является мультисистемной патологией, что обуславливает использование современных методов функциональной диагностики, которые позволяют объективно оценить глубину нарушений материнской и плодовой гемодинамики. Это позволит дифференцировать подход к выбору консервативной лечебной тактики или досрочного завершения беременности. Определяя тактику ведения беременных, необходимо учитывать сочетание преэклампсии с фетоплацентарной недостаточностью, что объединяет интересы матери и плода.

1.2. Состояние иммунной системы и гемостаза при развитии преэклампсии у женщин с ХБП

Известно, что основным проявлением преэклампсии считается симптомокомплекс сосудистых и гемореологических нарушений, проявляющихся артериальной гипертензией, уменьшением объема циркулирующей крови и ухудшением микроциркуляции [70].

Отметим, что одной из наиболее важных в процессе адаптации организма к изменяющимся условиям существования является вазомоторная функция.

В частности, адаптация функциональных систем организма к беременности характеризуется состоянием устойчивого равновесия в системе гемостаза, в регуляции сосудистого тонуса, возбуждения и торможения в цен-

тральной, симпатической и парасимпатической вегетативной нервных системах, в обменно-эндокринных процессах [75].

Изменения, связанные с беременностью, затрагивают все системы и органы организма матери. Однако наибольшую нагрузку испытывают сердечно-сосудистая система и система иммунитета. Следовательно, при изначальных изменениях в указанных системах развивается дезадаптация женщины к беременности с последующим развитием множественных осложнений [66].

В настоящее время большое значение придают иммунным и генетическим факторам, которые могут проявиться в особенностях плацентации [81]. Нарушение миграции трофобласта и отсутствие фибриноидной трансформации мышечного слоя спиральных артерий в процессе развития беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и тканевой гипоксии. Далее комплекс гемодинамических нарушений, вызывая поражения эндотелия, генерализуется [94].

Известный механизм развития полиорганной недостаточности при преэклампсии включает повышение резистентности периферических сосудов с массивным поражением эндотелия, в результате чего нарушается соотношение тромбогенного потенциала сосудистой стенки и ее тромборезистентности [88]. Усиление функциональной активности тромбоцитов в свою очередь приводит к активации плазменнокоагуляционного механизма с развитием тромбозов на фоне истощения фибринолитической и противосвертывающей систем [189, 191].

Нарушение периферического кровообращения с развитием пролонгированной формы ДВС-синдрома существенно затрудняет тканевой метаболизм, усугубляет гипоксию, способствуя дистрофическим и некробиотическим процессам в органах и тканях [13].

Что касается реакций дезадаптации со стороны матери и плода, они имеют двухфазный характер: в свертывающей системе последовательно сменяют друг друга фазы гипер-, нормо- и гипокоагуляции, в фибринолитической – фазы гипо-, нормо- и гиперактивации [30, 31, 42].

Накопленные за последние 30 лет данные позволяют с большой долей вероятности утверждать, что связанная со спазмом артериол ишемизация нефронов активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РАСС), поддерживая и усиливая артериальную гипертензию [38].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и поврежденный эндотелий артериол запускают микротромбообразование и повышают проницаемость капилляров, усиливая ишемизацию паренхиматозных органов [38].

Оседание ЦИК в мезангии нефронов вызывает морфологические изменения, усиливая протеинурию, и является фактором, поддерживающим и усиливающим артериальную гипертензию, что характерно для преэклампсии [53]. К перечисленным нарушениям в калликреин-кининовой системе присоединяются нарушения обмена простагландинов, цитокинов и эндотелинов, что формирует «порочный круг» системного воспалительного ответа [53].

Определенное значение для формирования условий к вазоспазму принадлежит альдостерону. Задержка натрия в структурах сосудистой стенки, которая происходит под действием альдостерона, приводит к гипергидратации ее слоев и дополнительно к сужению просвета сосуда. При этом мышечный слой артериол становится более чувствительным к действию прессорных веществ, в частности к ангиотензину II [54].

Генерализованный вазоспазм приводит к повышению внутрисосудистого давления, стазу крови в капиллярах, повышению проницаемости мелких сосудов. В результате указанных процессов происходит повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что приводит к развитию артериальной гипертензии и нарушению кровообращения в жизненно важных органах (головной мозг, сердце, почки, печень) [25].

Несоответствие между емкостью сосудистого русла и объемом циркулирующей крови (ОЦК) приводит к гиповолемии. Снижается венозный возврат к сердцу, увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), снижается сердечный выброс (СВ).

Далее подключаются механизмы ауторегуляции, уменьшают емкость сосудистого русла в соответствии с низким ОЦК за счет спазма периферических сосудов, что приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления [55, 57].

Наиболее важными показателями гемодинамики являются ударный объем сердца (УО), минутный объем сердца (МОС) или СВ, системное артериальное давление (АД), ОПСС, ОЦК. В результате взаимодействия всех перечисленных составляющих центральная гемодинамика функционирует в одном из трех режимов: гипер-, эу- и гипокинетическом [74].

В настоящее время при исследовании материнской гемодинамики выделяют 4 основных патогенетических варианта нарушения системного кровообращения:

1. Гиперкинетический тип центральной маточной гемодинамики (ЦМГ) независимо от значений ОПСС и эукинетический тип с нормальными значениями ОПСС.

2. Эукинетический тип ЦМГ с повышенными значениями ОПСС и гипокинетический тип ЦМГ с нормальными значениями ОПСС. При данном типе регистрируются нарушения кровотока преимущественно II степени в системе почечных артерий, маточно-плацентарно-плодового и внутриплацентарного кровотока.

3. Гипокинетический тип ЦМГ с повышением ОПСС. Нарушения почечного, маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровотока преимущественно II и III степени тяжести выявляются в 100% случаев.

4. Выраженные нарушения мозговой гемодинамики (повышение пульсационного индекса (ПИ) во внутренней сонной артерии более 2,0 и/или ретроградный кровоток в надлобковых артериях). При данном типе выявляются формы гестоза с быстрым прогрессированием клинической картины (в течение 2-3 суток). Независимо от показателей центральной, почечной, маточно-плацентарной и внутриплацентарной гемодинамики при данном типе в 100% случаев развивается преэклампсия.

Отметим, что нарушения в системе гемостаза проявляются уже в доклинической стадии преэклампсии и выражаются в первичном повреждении сосудисто-тромбоцитарного звена [59]. Поскольку гемостаз определяет реологические свойства крови, актуальность оценки последней не вызывает сомнения: именно реологические свойства отражают активность кровотока в фето-плацентарном комплексе и влияние на состояние плода [67].

Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене, которые проявляются в повышении агрегации тромбоцитов в присутствии коллагена и ристомидина, являются одним из наиболее ранних лабораторных признаков изменений гемостаза [8].

Повышенная агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая является обратимой. Повышенная агрегация тромбоцитов с ристомидином свидетельствует о повреждении субэндотелия микрососудов, а гипергрегация тромбоцитов с коллагеном определяет фазу секреции, которая приводит к увеличению числа активированных кровяных пластинок.

Что касается относительной тромбоцитопении, она, по-видимому, является проявлением компенсаторных реакций и связана с повышенным потреблением тромбоцитов [9]. Помимо гиперактивации тромбоцитов у женщин с осложненной преэклампсией беременностью наблюдается также изменение морфологии тромбоцитов [18].

По мере прогрессирования гиперактивации тромбоцитов с включением компенсаторных реакций развивается тромбоцитопения и параллельно возникают изменения в других подсистемах гемостаза в виде дисбаланса между показателями коагуляционного звена, антикоагулянтной и фибринолитической системами гемостаза, причем степень этих изменений коррелирует со степенью тяжести преэклампсии [8].

Чем тяжелее преэклампсия, тем более выражены нарушения в коагуляционном звене гемостаза, которые приобретают характер тяжелой коагулопатии потребления, с удлинением времени свертывания, кальцификации, вы-

раженным снижением активности III-фактора [20]. Параллельно с этими процессами происходит снижение активности антитромбина-3 и фибринолитической активности. О повреждении эндотелия сосудов свидетельствует значительное снижение уровня фактора Виллебранда [29].

Перечисленные механизмы в сочетании с повреждением сосудистой стенки способствуют запуску коагуляционного каскада. Согласно современным представлениям мембранные фосфолипиды активированных тромбоцитов обеспечивают взаимодействие между факторами IX-VIII, X и V свертывания, стимулируя тем самым активацию свертывающей системы крови и ускоряя образование тромбина, обеспечивая таким образом развитие синдрома диссеминированного свертывания [29].

Что касается повышения прокоагулянтного звена гемостаза в процессе развития преэклампсии, оно отражается в уменьшении активированного времени рекальцификации в АПТВ (активированное протромбиновое время), а также в повышении активности фактора VIII. На истощение в системе естественных антикоагулянтов указывает снижение активности протеина-С и антитромбина-3 [32].

Поскольку процесс свертывания крови находится в тесном взаимодействии с эндотелием, был выделен вариант так называемой сосудистой тромбофилии [3, 4]. Согласно этой точке зрения на всех этапах ограничение процесса свертывания крови достигается за счет факторов, синтезируемых, секретируемых в кровь или экспрессируемых эндотелиоцитами. В основе развития сосудистой тромбофилии лежит дисфункция эндотелия, которая проявляется в преимуществе тромбогенного потенциала сосудистой стенки над тромборезистентностью [5].

Поскольку сосудистые реакции имеют интимную связь с гемостазом, существует необходимость их параллельного исследования.

Общеизвестно, что беременность является значительной антигенной нагрузкой на организм женщины. Отдельными авторами гестационный процесс рассматривается как естественная трансплантация, где фетоплацентар-

ный комплекс можно считать трансплантатом, влияющим на клеточные и гуморальные звенья иммунитета организма матери и, в свою очередь, испытывающим на себе их влияние [135].

Установлено, что иммунологические реакции на протяжении беременности существенно меняются. В зависимости от формы этих изменений они могут быть направлены как на сохранение беременности, так и на отторжение плода как трансплантата [140].

В то же время при физиологической беременности также имеется образование иммунных комплексов к различным тканям [146].

Исследователи отмечают, что те изменения иммунитета, которые позволяют нормально развиваться плоду, тесно связаны прежде всего с формированием и функциями плаценты, основными биологическими продуктами которой с начала гестации являются плацентарные гормоны – эстрогены, прогестерон и хорионический гонадотропин [128].

К вопросу об иммунных механизмах при развитии беременности нужно отнести также снижение показателей местного и гуморального иммунитета, в частности общего пула Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов и их активной фракции, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания иммуноглобулина G [53].

В отдельных работах показано, что снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций приводит к относительной активации В-системы иммунитета, что создает благоприятные условия для развития аллергических состояний и аутоиммунных реакций, к которой относят также и преэклампсию [54]. По мере прогрессирования тяжести преэклампсии нарастает угнетение Т-системы, снижение количества активных В-лимфоцитов, уровня IgG и IgM. В то же время увеличивается число В-клеток и содержание циркулирующих иммунных комплексов. Все это коррелирует со степенью протеинурии [57, 59].

Отмечено, что при нарушении регуляции и взаимодействия гипоталамуса матери с плацентой резко увеличивается образование полноценных иммунных комплексов с антигенами плаценты.

Присутствующие в кровотоке матери иммунные комплексы, тропные к клубочковому аппарату нефронов, вызывают микротромбирование и повышение проницаемости сосудистой стенки. Кроме того, неполноценные иммунные комплексы усиленно откладываются в клубочках [63, 66].

Доказаны специфичные для преэклампсии изменения в клубочковом аппарате нефронов: диффузное набухание эндотелиальных клеток (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз) и отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала и иммуноглобулинов IgG и IgM.

В процессе развития таких нарушений происходит уменьшение просвета капилляров клубочков, нарушается доступ кислорода к тканям почки и создаются условия для тромбоза их циркулирующими микротромбами, что неизбежно усиливает ишемизацию.

Ишемизация нефронов активирует РААС, вызывая генерализованный спазм артериол с подъемом артериального давления и протеинурию. Спазм артериол приводит к повреждению эндотелия сосудов и дальнейшей активации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов [43, 156].

Исходя из способности ЦИК повреждать эндотелий при фиксации их в повышенном количестве можно обнаружить корреляцию между резкой проницаемостью эндотелия и задержкой воды у беременных [89].

Кроме системы Т-иммунитета определенное значение в развитии преэклампсии имеет также состояние цитокинов, которое проявляется в подавлении секреции ИЛ-2 и высоком уровне продукции ФНО-а.

Что касается других цитокинов, то в отдельных работах показано, что содержание ИЛ-1а, ИЛ-1в, ИЛ-8, ФНО-а возрастает пропорционально показателям гемостаза и неспецифической резистентности, что особенно выражено в последнем триместре беременности. Изменения продукции цитокинов

также сопровождаются развитием хронического ДВС-синдрома и усилением фагоцитарной активности лейкоцитов [61].

При тяжелом течении преэклампсии у беременных развивается феномен лейкоцитарной депрессии, проявление которой коррелирует с выраженностью ДВС-синдрома и также сопровождается повышением уровня ИЛ-1 (ИЛ-8 и ФНО-а до надпороговых значений) [29, 52]. Авторы отмечают, что при физиологически протекающей беременности феномен лейкоцитарной депрессии также присутствует, однако в случае развития преэклампсии эти изменения носят гиперэргический характер. Снижение иммуносупрессии при преэклампсии объясняют уменьшением содержания сывороточных факторов, ингибирующих реакции трансплантационного иммунитета: гормонов фетоплацентарного комплекса, α -макроглобулина, α -фетопротейна и других [12, 16].

Дальнейшее исследование структуры популяции циркулирующих Т-клеток показало, что в случаях развития преэклампсии наблюдается уменьшение субпопуляции Т-хелперов и увеличение доли Т-супрессоров (восстановленные Е-РОК). У женщин с преэклампсией регистрируется пониженный уровень пролиферативной активности при стимуляции Т-клеточным митогеном КонА, что может быть обусловлено снижением продукции Т-клеточного ростового фактора ИЛ-2. Наиболее выраженное подавление секреции ИЛ-2 наблюдается у беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени. Наряду со снижением КонА у беременных с преэклампсией отмечается повышенный уровень спонтанной пролиферативной активности мононуклеаров.

Заслуживает внимания доказанный факт активации макрофагального звена иммунной системы, о чем свидетельствует высокий уровень фагоцитарной активности моноцитов и высокий уровень продукции ФНО-а [18].

Данные о повышении уровня цитотоксических и CD16-экспрессирующих клеток получены у женщин с тяжелыми формами преэклампсии, влекущей за собой синдром задержки развития плода, что может

быть связано со скрытой вирусной инфекцией и развитием аутоиммунного процесса на локальном уровне [20, 29].

В современной литературе, посвященной исследованию механизмов развития преэклампсии, подробно описаны синтез и продукция нейтрофилами многих цитокинов, обуславливающих взаимодействие клеток иммунной системы, к которым, в частности, относятся интерлейкины 1, 6, 8, ФНО- α [165]. Полученные данные позволяют рассматривать нейтрофилы в качестве потенциальных иммунорегуляторных клеток [21]. Показана также зависимость состава продуцируемых нейтрофилами цитокинов от функционального состояния нейтрофилов [40].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость фактов и результатов исследований, к настоящему времени накоплен большой объем информации о роли нарушений общего и местного иммунитета в патогенезе преэклампсии. Вместе с тем большинство авторов придерживается мнения, что клеточный иммунитет в случае развития преэклампсии угнетается в большей степени, чем при физиологической беременности [85, 101, 124].

1.3. Значение инфузионно-трансфузионной терапии как элемента комплексного лечения преэклампсии

Успех лечения пациенток с преэклампсией зависит от своевременной и правильной постановки диагноза, основанной на анамнезе, клинических данных и результатах лабораторных исследований.

В течение последних тридцати лет по мере исследования патогенетических механизмов преэклампсии менялись и представления о ее терапии. Были выработаны общие принципы, которые включали обеспечение лечебно-охранительного режима, восстановление функции жизненно важных органов, быстрое и бережное родоразрешение [26, 62].

Если перечисленные принципы были общепринятыми, то отдельные составляющие проводимой терапии менялись по мере появления новых фармакологических средств и углубления представлений о патогенезе полиор-

ганной недостаточности, формирующейся при преэклампсии, а также получения новых данных о влиянии применяемых препаратов на состояние плода [27, 28, 45, 46].

В последние годы широко обсуждаются вопросы о составе и объеме проводимой инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) [72].

Стандарты последних лет определяют задачи проводимой при преэклампсии ИТТ:

- 1) восстановление и поддержание гемодинамики посредством увеличения объема циркулирующей крови;
- 2) улучшение микроциркуляции и снижение ишемии тканей;
- 3) восстановление внутриклеточного, интерстициального и сосудистого водного баланса;
- 4) коррекция расстройств гемостаза;
- 5) снижение концентрации медиаторов септического и коагуляционного каскада;
- 6) поддержание адекватного уровня коллоидно-осмотического давления плазмы;
- 7) профилактика реперфузионных осложнений;
- 8) поддержка адекватного мочевыделения;
- 9) нутритивная поддержка [73, 74].

В современном акушерстве для восполнения объема циркулирующей крови у беременных с преэклампсией используются кристаллоиды (глюкоза, физиологический раствор натрия хлорида, мафусол, хлосоль, раствор Рингера-лактат и др.), препараты крови – плазма, альбумин, коллоидные растворы (декстраны со средней молекулярной массой 30000 – 40000), растворы желатина. В последние годы стали применяться 6% и 10% растворы гидроксированного этилкрахмала (ГЭК) [110].

Объем инфузионно-трансфузионной терапии, а также соотношение ее компонентов определяются значениями гематокрита (не ниже 0,27 л/л и не выше 0,35 л/л), диуреза (50100 мл/ч), центрального венозного давления

(не менее 6-8 см вод. ст.), показателями гемостаза (уровень антитромбина III не менее 70%, эндогенного гепарина не ниже 0,07 ЕД/мл), показателем артериального давления, содержанием белка в крови (не менее 60 г/л) [36, 150].

Одним из наиболее физиологически близких средств для восполнения объема циркулирующей жидкости, стабилизации онкотического давления и восстановления газотранспортных возможностей крови могла бы быть донорская плазма. Однако препараты плазмы сложны в приготовлении, дорогостоящи, а их применение нельзя назвать абсолютно безопасным для реципиента в силу возможного пребывания инфицированного ВИЧ или гепатитом донора в серонегативном периоде [96].

Вместе с вводимой плазмой реципиент получает и донорские лейкоциты (более чем 1-10⁶/дозе), которые являются источником иммунологических эффектов (HLA аллоиммунизации, фебрильной негемолитической реакции, рефрактерности к донорским тромбоцитам, иммуносупрессии). Чужеродные лейкоциты – мощный фактор развития системной воспалительной реакции с последующим генерализованным повреждением эндотелия, что и без дополнительной нагрузки имеет место в случаях развития преэклампсии.

Индуцировать процесс может активация нейтрофилов, их адгезия на эндотелии сосудов с высвобождением биологически активных веществ, повреждающих клеточные мембраны, изменяющих чувствительность эндотелия сосудов к вазопрессорам и активирующих факторы свёртывания крови. В связи с этим плазма применяется исключительно по строгим показаниям, которые ограничиваются преимущественно восстановлением факторов свёртывания крови [106].

Одним из достаточно эффективных заменителей плазмы в плане поддержания онкотического давления являются растворы альбумина (5-10%). Эти растворы считаются наиболее устойчивыми носителями плазменного объема, обеспечивающими 70-80% коллоидно-осмотического давления плазмы. Вместе с тем использование альбумина в условиях повышенной проницаемости капилляров может сопровождаться развитием отеков тканей и ор-

ганов, нарушением оксигенации и развитием острой почечной недостаточности вследствие его проникновения в интерстиций [74, 106].

В последние годы появились более адаптированные плазмозаменители с достаточно низкой молекулярной массой – производные гидроэтилкрахмала «Рефортан», «Стабизол», «Инфукол», НАЕЭ, «Волювен» и др. [74].

Преимуществом этих препаратов считается то, что их осмолярность максимально приближена к осмолярности плазмы крови и составляет в среднем 300-309 мосм/л, а значения коллоидно-осмотического давления для 10% и 6% растворов крахмала равны соответственно 68 мм рт. ст. и 36 мм рт. ст., что в целом делает эти препараты конкурентоспособными в плане возмещения дефицита ОЦК.

Доказано, что препараты гидроэтилкрахмала имеют свойство длительно задерживаться в сосудистом русле, что связывают с их способностью образовывать комплекс с амилазой, в результате чего получается соединение с большей относительной молекулярной массой [74].

В последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о способности диэтилкрахмала восстанавливать повреждённый эндотелий посредством закрытия дефектов капилляров и таким образом предупреждать отек тканей при мультисистемной дисфункции [157].

Кроме того, имеются данные о том, что в условиях ишемически-реперфузионного повреждения растворы гидроэтилкрахмала снижают выброс ксантиноксидазы и тем самым уменьшают степень повреждения легких и внутренних органов [155].

Использование инфузионно-трансфузионной терапии наряду с гипотензивной и дезинтоксикационной терапией способствует восстановлению структурно-функциональных свойств клеточных мембран [36, 155].

Механизм действия гидроэтилкрахмала обеспечивает снижение уровня циркулирующих молекул адгезии посредством связывания с поверхностными рецепторами. Кроме того, гидроэтилкрахмал влияет на скорость синтеза молекул адгезии посредством инактивации свободных радикалов и, возмож-

но, снижения выброса цитокинов. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении действия растворов декстранов или альбумина [117].

Что касается гипотензивной терапии, то в современном акушерстве она показана в том случае, когда систолическое артериальное давление превышает исходное до беременности на 30 мм рт. ст., а диастолическое – на 15 мм рт. ст. В современном акушерстве одним из наиболее часто используемых средств продолжает оставаться сульфат магния, кроме него рекомендуют антагонисты кальция (верапамил, амлодипин), блокаторы и стимуляторы адренергических рецепторов (клонидин, атенолол, лабеталол, бетаксол), вазодилататоры (гидралазин, нитропруссид натрия, празозин), ганглиоблокаторы (азаметония бромид, гексаметония бензосульфонат) [15, 23, 113, 153].

В исследованиях последних лет рассматривалось применение высоко-селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов, в частности небиволола. С 2006 года препарат вошел в стандарт лечения артериальной гипертензии, связанной с беременностью.

Помимо гипотензивных средств, используемых в терапии преэклампсии, рассматриваются также средства, способные предупредить или снизить негативное воздействие на плод, в частности нарушения, связанные с недостаточностью в фетоплацентарном комплексе эндотелиальной NO-синтазы. Для лечения этой недостаточности с успехом применяются нитровазодилататоры как экзогенные доноры оксида азота. Эти препараты имитируют по своему действию эндотелиальный фактор релаксации, который идентифицирован как NO, фактически являясь заместительной NO-терапией.

Наибольшей эффективностью обладают следующие сочетания: антагонисты кальция + клонидин (85%); вазодилататоры + клофелин (82%), которые наиболее часто используются при тяжелых формах преэклампсии и эклампсии в составе комплексной гипотензивной терапии [17, 176].

Что касается восстановления адекватного диуреза, в процессе беременности применяют мочегонные фитосборы (плоды можжевельника, трава хвоща полевого, чай почечный – ортосифон тычиночный, листья брусники,

цветки василька синего, березовые почки) и растительные мочегонные средства (настойку леспедезы головчатой, побеги леспедезы двухцветной), канефрон, а при отсутствии эффекта от последних – калийсберегающие диуретики (гидрохлоротиазид + триамтерен).

Салуретики (фуросемид) вводят при тяжелой преэклампсии при восстановлении ЦВД до 5-6 см вод. ст., содержании общего белка в крови не менее 60 г/л, явлениях гипергидратации и при диурезе менее 30 мл/ч.

При отсутствии эффекта от введения фуросемида в максимальной дозе (500 мг/сут дробно) с целью дегидратации используют гемодиализ [76].

Помимо перечисленных лекарственных средств в схемы терапии с целью нормализация реологических и коагуляционных свойств крови включают дезагреганты: пентоксифиллин, дипиридамо́л, ксантинола никотинат, препараты ацетилсалициловой кислоты. Широко используются антикоагулянты прямого действия – низкомолекулярные гепарины (гемапаксан, фраксипарин, клексан, фрагмин) [134, 137, 151, 175, 182]. Дезагреганты первоначально применяют в виде растворов, в последующем – в виде таблеток, не менее 1 месяца [121, 188].

Одновременно для нормализации клеточного метаболизма вводят комплекс витаминов, сигетин, проводят оксигенотерапию. Проводимая комплексная терапия преэклампсии направлена одновременно на нормализацию маточно-плацентарного кровообращения. Дополнительно с этой целью используются β 2-адреномиметики (гексопреналин, бриканил в индивидуально переносимой дозе) [192].

При развитии тяжелых форм преэклампсии многие исследователи склоняются к мнению о необходимости досрочного родоразрешения, которое также является одним из этапов патогенетической терапии [193]. С одной стороны, досрочное родоразрешение нередко ведет к рождению недоношенного, незрелого плода, что способствует ухудшению перинатальных исходов, с другой – оно является порой единственной возможностью сохранить жизнь матери [2, 11].

В настоящее время обсуждаются возможности консервативного ведения женщин с преэклампсией при сроке беременности менее 32 недель с проведением кортикостероидной терапии, что позволяет значительно улучшить перинатальные исходы [27]. В крупных клинических учреждениях при тщательном отборе пациенток возможно консервативное ведение родов [56].

Преэклампсия представляет опасность для матери и плода в связи с неизбежным развитием хронической гипоксии, хронического нарушения периферического кровообращения и развитием полиорганной недостаточности, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Своевременное прерывание беременности у больных с преэклампсией, при неэффективности ее лечения, остается основным средством предупреждения перинатальной и материнской смерти.

Благодаря широкому внедрению в акушерскую практику достижений медицины (гемотрансфузиология, антибиотикотерапия, новые методы анестезии, лечение тромбоэмболии, совершенствование техники операции кесарева сечения) в последние десятилетия отмечалось снижение материнской летальности. В последние годы материнская смертность после кесарева сечения не превышает 0,18-0,36% [38].

Таким образом, в настоящее время при развитии преэклампсии у беременных существуют различные подходы к выбору метода и срока родоразрешения. Оптимальной является тактика, основанная на дифференцированном подходе, учитывающем тяжесть преэклампсии и вероятность развития осложнений для матери и ребенка.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Медико-социальная характеристика женщин выделенных групп

Для выполнения поставленных задач нами в течение 15 лет (с 1998 по 2014 год) в Teaching Hospital были проспективно обследованы и родоразрешены 133 женщины с преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени. Из них 61 женщина имела хроническое заболевание почек – эти пациентки составили основную группу. 72 беременные без хронического заболевания почек составили группу сравнения. Обследуемые женщины проживали в Судане на протяжении всей своей жизни.

При обследовании беременных использовали общепринятые методы: проводился сбор анамнеза, осмотр, фиксировались жалобы, выполнялись общелабораторные исследования. При сборе анамнестических данных особое внимание обращалось на наследственный и семейный анамнез, перенесенные гинекологические заболевания, число родов и аборт, особенности течения послеродовых периодов и оперативные вмешательства. Также обращали внимание на возраст менархе, особенности менструальной функции, наличие у женщины соматических заболеваний, эндокринной патологии, признаков метаболического синдрома. Все данные, полученные при обследовании, вносились в специально составленную анкету (таблица П5 приложения), анализировались и статистически обрабатывались.

Комплексное обследование беременных проводилось в день поступления, на 3-и, 5-е и 7-е сутки.

Все женщины находились в репродуктивном возрасте, их возраст колебался от 16 до 40 лет. Средний возраст пациенток в основной группе составил $24,9 \pm 2,2$, в группе сравнения – $24,7 \pm 2,1$. Распределение беременных по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Возрастной состав беременных клинических групп (M±m%)

Возраст	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	p ₁₋₂
16-20 лет	10 16,3±4,8	7 9,7±3,5	>0,05
21-25 лет	25 40,9±6,3	31 43,1±5,9	>0,05
26-30 лет	18 29,5±5,9	22 30,5±5,5	>0,05
31-35 лет	3 4,9±2,8	4 5,6±2,7	>0,05
36-40 лет	5 8,2±3,5	8 11,1±3,7	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

В основной группе было 8 (13,1±4,3%) работающих женщин, в группе сравнения – 11 (15,3±4,3%). Остальные женщины вели домашнее хозяйство.

Образовательный ценз обследуемых женщин представлен нами в таблице 2. Отметим, что высшее образование имели 9 беременных (14,8±4,6%) в основной группе и 11 женщин (15,3±4,3%) в группе сравнения. У остальных было среднее и начальное образование.

Таблица 2

Образование обследованных беременных из клинических групп (M±m%)

Уровень образования	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	p ₁₋₂
Начальное	6 9,8±3,8	8 11,1±3,7	>0,05
Среднее	46 75,4±5,6	53 73,6±5,2	>0,05
Высшее	9 14,7±4,6	11 15,2±4,2	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Что касается менструальной функции, то у всех женщин она была сохранена. Возраст менархе у пациенток колебался в пределах от 10 до 16 лет. Средний возраст начала менструаций у женщин основной группы составил $11,2 \pm 1,3$ года, у пациенток группы сравнения – $11,8 \pm 1,1$ года ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что позднее наступление менархе (15 лет и старше) отмечалось практически с одинаковой частотой у пациенток обеих групп. До 11 лет менструации начались у 1 ($1,6 \pm 1,6\%$) женщины в основной группе и у 3 ($4,2 \pm 2,4\%$) в группе сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 3

Возраст менархе у беременных из клинических групп (M±m%)

Возраст менархе	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	p ₁₋₂
До 10 лет	1 $1,6 \pm 1,6$	3 $4,2 \pm 2,4$	>0,05
11-14 лет	52 $85,2 \pm 4,6$	57 $79,2 \pm 4,8$	>0,05
15 лет и старше	8 $13,1 \pm 4,4$	12 $16,7 \pm 4,4$	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

На регулярный менструальный цикл до наступления настоящей беременности указывали все беременные в группах, однако продолжительность менструального цикла была различной внутри групп.

Анализ данных, представленных в таблице 4, свидетельствует о том, что на нормальную продолжительность менструального цикла (26-30 дней) до наступления настоящей беременности указывали 47 ($77,0 \pm 5,4\%$) женщин основной группы и 52 ($72,2 \pm 5,3\%$) группы сравнения. У 10 ($16,4 \pm 4,8\%$) пациенток из основной группы и у 14 ($19,4 \pm 4,7\%$) из группы сравнения менструальный цикл имел продолжительность от 22 до 25 дней, у остальных женщин продолжительность регулярного менструального цикла была более 31 дня.

Таблица 4

Распределение женщин по продолжительности менструального цикла (M±m%)

Длительность менструального цикла	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	P ₁₋₂
22-25 дней	10 16,4±4,8	14 19,4±4,7	>0,05
26-30 дней	47 77,0±5,4	52 72,2±5,3	>0,05
31 день и более	4 6,5±3,2	6 8,3±3,3	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Что касается продолжительности менструального кровотечения, то она в обеих группах варьировалась от 3 до 7 дней и в среднем составила в основной группе 4,5±1,2 дня, в группе сравнения – 4,1±1,4 дня (p>0,05). Отметим, что все женщины указывали на умеренный объем менструальных выделений до наступления настоящей беременности.

Возраст начала половой жизни у женщин сравниваемых групп представлен в таблице 5.

Таблица 5

Возраст начала половой жизни у беременных клинических групп (M±m%)

Группы женщин	Возраст начала половой жизни, число обследованных – %			
	До 17 лет	От 18 до 20 лет	От 21 до 24 лет	25 лет и старше
Основная группа (n=61)	22 36,0±6,2	28 45,9±6,4	8 13,1±4,4	3 4,9±2,8
Группа сравнения (n=72)	25 34,7±5,6	31 43,1±5,9	11 15,3±4,3	5 6,9±3,0
P ₁₋₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Как видно из данных, представленных в таблице 5, подавляющее большинство женщин в обеих группах начали половую жизнь в возрасте до 21 года: $81,8 \pm 4,9\%$ в основной группе и $77,8 \pm 4,9\%$ в группе сравнения.

При изучении акушерского анамнеза было установлено, что у 24 ($39,4 \pm 6,3\%$) пациенток в основной группе и у 29 ($40,3 \pm 5,8\%$) в группе сравнения настоящая беременность была первой, остальные женщины имели повторную беременность.

В таблице 6 отражены анамнестические указания на исходы предыдущих беременностей. Отметим, что проведение медицинских аборт в Судане запрещено законодательно, а исключения составляют только те ситуации, которые связаны с угрозой для жизни женщины или нарушением развития эмбриона.

Таблица 6

Число и исходы беременностей в анамнезе у беременных клинических групп ($M \pm m$)

Исходы беременностей	МКБ-Х	Число беременностей – %		P ₁₋₂
		Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=43)	
Количество родов на одну женщину	0 80.0	125 $3,4 \pm 0,3$	137 $3,2 \pm 0,4$	> 0,05
Роды преждевременные	0 60.0	2 $0,05 \pm 0,01$	5 $0,1 \pm 0,01$	> 0,05
Роды срочные	0 80.0	102 $2,8 \pm 0,2$	118 $2,5 \pm 0,3$	> 0,05
Роды запоздалые	0 48.0	21 $0,6 \pm 0,1$	18 $0,4 \pm 0,2$	> 0,05
Аборт медицинский (по поводу неразвивающейся беременности)	0 04	1 $0,02 \pm 0,01$	2 $0,04 \pm 0,01$	> 0,05
Число ранних самопроизвольных абортов на одну женщину	0 03.0	6 $0,16 \pm 0,1$	8 $0,18 \pm 0,1$	> 0,05
Поздний самопроизвольный аборт	0 03.0	4 $0,1 \pm 0,1$	5 $0,1 \pm 0,1$	> 0,05
Количество беременностей на одну женщину	0 20.0	136 $3,7 \pm 0,2$	152 $3,5 \pm 0,3$	> 0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Из данных, приведенных в таблице 6, видно, что достоверных различий по показателям акушерского анамнеза, а также по паритету беременностей и родов в сравниваемых группах нет. Отметим, что указаний на осложнения в процессе родов и прерываний беременности в обеих группах женщин не было.

Исследования гинекологического анамнеза свидетельствовали о том, что наиболее частой патологией у женщин в обеих группах являлись воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (таблица 7).

Таблица 7

Гинекологическая заболеваемость в анамнезе у беременных клинических групп (M±m)

Заболеваемость гениталий	МКБ	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	P ₁₋₂
Сальпингит и оофорит	N 70.0	11 18,0±4,9	8 11,1±3,7	> 0,05
Воспалительные болезни матки	N 71.0	2 3,3±2,3	1 1,4±1,4	> 0,05
Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы	N 76	17 27,7±5,7	21 29,1±5,3	> 0,05
Воспалительная болезнь шейки матки	N 72	37 60,7±6,3	34 47,2±5,9	> 0,05
Кисты яичников	N 83.1	1 1,6±1,6	1 1,4±1,4	> 0,05
Нейроэндокринные синдромы	N 94.3	14 22,9±5,4	11 15,3±4,2	> 0,05
Опущение стенок влагалища	N 81.2	15 24,5±5,6	19 26,4±5,2	> 0,05
Итого с патологией		97 1,6±0,1	95 1,3±0,1	> 0,05
Итого без патологии		21 34,4±6,1	25 34,7±5,7	> 0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Достоверные различия в гинекологическом анамнезе женщин обследуемых групп не отмечаются. Наиболее часто встречающейся патологией были воспалительные заболевания. Так, на сальпингит и оофорит указали 11 (18,0±4,9 %) женщин в основной группе и 8 (11,1±3,7%) в группе сравнения,

воспалительная болезнь шейки матки отмечена 37 (60,7±6,3%) и 34 (47,2±5,9%) женщинами соответственно; 17 (27,7±5,7%) пациенток в основной группе и 21 (29,1±5,3%) в группе сравнения перенесли воспаления вульвы и влагалища. Опущение стенок влагалища отметили 15 (24,5±5,6%) и 19 (26,4±5,2%) пациенток соответственно. Часть женщин указала на имевшиеся до беременности нейроэндокринные нарушения, в частности на синдром предменструального напряжения, – таких женщин в основной группе было 14 (22,9±5,4%), в группе сравнения – 11 (15,3±4,2%). Отметим, что сведения о перенесенных заболеваниях мы получали исключительно от самих женщин, никакой сопроводительной медицинской документации предоставлено не было.

Далее нами были собраны данные о перенесенной соматической патологии (таблица 8).

Таблица 8

Соматическая заболеваемость в анамнезе у беременных клинических групп (M±m)

Форма заболевания	МКБ	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	P ₁₋₂
Заболевания дыхательной системы	J 15	3 4,9±2,8	5 6,9±3,0	> 0,05
Заболевания системы пищеварения	K 29.4	6 9,8±3,8	8 11,1±3,7	> 0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь)	I 10	18 29,5±5,9	21 29,1±5,4	> 0,05
Заболевания нервной системы	N 94	4 6,6±3,2	7 9,7±3,5	> 0,05
Заболевания почек и мочевыделительной системы	N 11.1	61 100,0±0	3 4,1±2,4	< 0,001
Ожирение I-IV степени	E 02	6 9,8±3,8	7 9,7±3,5	> 0,05
Диффузная и очаговая мастопатия	N 60.1	6 9,8±3,8	5 6,9±3,0	> 0,05
Всего M±m		104 1,7±0,2	56 0,7±0,2	<0,01

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Отметим, что заболевания, характерные для детского возраста, нами не учитывались, поскольку в обеих группах доля женщин, перенесших дет-

ские инфекции, была практически одинакова и не отличалась от среднестатистических данных в общей популяции. Наиболее распространенной патологией у женщин в группах была патология сосудистой системы, в частности варикозное расширение вен нижних конечностей. Таких пациенток в основной группе было 18 ($29,5 \pm 5,9\%$), в группе сравнения – 21 ($29,1 \pm 5,4\%$).

Кроме того, как в основной, так и в группе сравнения имелись указания на заболевания дыхательной системы – 3 ($4,9 \pm 2,8\%$) и 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) случаев соответственно, заболевания системы пищеварения – 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) и 8 ($11,1 \pm 3,7\%$), а также на предшествующую беременности патологию молочных желез: она отмечалась у 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) женщин в основной группе и у 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) в группе сравнения. Помимо этого у 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) женщин в основной группе и у 7 ($9,7 \pm 3,5\%$) в группе сравнения наблюдалось ожирение различной степени выраженности. За исключением хронической болезни почек различий по другим заболеваниям у женщин сравниваемых групп не было.

Таким образом, анамнестические указания на перенесенные гинекологические и соматические заболевания, а также особенности репродуктивной функции до наступления настоящей беременности позволили заключить, что развитию преэклампсии предшествовали воспалительные заболевания половых органов, патология сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, нейроэндокринные нарушения (ожирение). Выделенные нами группы женщин достоверно различались только по наличию хронической болезни почек, в то время как по другим нозологическим формам достоверных различий не выявлено, что в дальнейшем позволило нам интерпретировать полученные результаты обследования и терапии этих пациенток как сопоставимые.

2.2. Общеклиническое обследование с распределением пациенток по степени тяжести преэклампсии

При поступлении в стационар у каждой беременной оценивалась тяжесть состояния, диагноз основывался на клинико-лабораторном обследовании. Клинически оценивали такие симптомы, как уровень АД, состояние со-

знания, наличие головной боли, болей в эпигастрии, олигурии, изменения рефлексов.

Степень тяжести преэклампсии оценивалась нами при помощи балльной шкалы Г.М. Савельевой (Савельева Г.М., 2006): до 7 баллов диагностировалась легкая степень тяжести, 8-11 баллов – средняя степень тяжести, 12 и более – тяжелая. Отметим, что в выделенные нами группы вошли женщины со среднетяжелым и тяжелым течением преэклампсии, нуждающиеся в интенсивной терапии.

Распределение женщин по степени тяжести преэклампсии представлено в таблице 9.

Таблица 9

Степень тяжести преэклампсии у беременных клинических групп (M±m%)

Группы женщин	Число обследованных – %	
	Средняя степень	Тяжелая степень
Основная группа (n=61)	47	14
	77,0±5,4	22,9±5,4
Группа сравнения (n=72)	53	19
	73,6±5,2	26,4±5,2
P ₁₋₂	>0,05	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Лабораторные методы исследования беременных включали общий анализ крови и мочи, функциональные пробы почек (проба по Зимницкому, проба по Нечипоренко), определение групповой принадлежности и резус-фактора крови, проведение гемостазиограммы, обследования на инфекции.

Обследования на ферменты (АЛТ, АСТ, ЛДГ, холинэстераза), субстраты (альбумин, белок в моче / СМЖ, бикарбонат, глюкоза, железо, кальций, креатинин, лактат, ЛПВП, ЛПНП, магний, мочевая кислота, мочевины, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, триглицериды, фосфор неорганический, холестерин), специфические белки (бета-2-микроглобулин (b2 – МГ), Д-димер, микроальбумин, миоглобин, преальбумин), иммуноанализ (С3 компонент комплемента, С4 компонент комплемента, С-реактивный белок,

Ig A (иммуноглобулин А), Ig G (иммуноглобулин G), Ig M (иммуноглобулин М), ревматоидный фактор, трансферрин, ферритин) и электролитный анализ (калий (K), натрий (Na), хлор (Cl)) осуществлялись при помощи автоматизированного анализатора AU680 («Бекмен Культер», США). Гемостазиограмма проводилась при помощи гематологического анализатора AcT 5diff AL («Бекмен Культер», США).

Мониторинг артериального давления осуществлялся постоянно с момента поступления в стационар, принималась во внимание лабильность пульса. По показателям мониторинга оценивались показатели артериального давления, реакции на введение препаратов.

2.3. Методы определения иммунологического статуса

Определение состояния иммунной системы у женщин с преэклампсией проводилось методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Calibur (США), с использованием клинической программы обработки полученных результатов BD MultiSet, а также универсального программного обеспечения BD CellQuest Pro.

В асептических условиях забирали венозную кровь в количестве 3 мл, помещали в пробирку с раствором гепарина (25 ЕД на 1 мл крови) и отправляли в лабораторию.

Проводилось определение относительного и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови (подсчёт клеток осуществлялся в камере Горяева), абсолютного и относительного числа циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов (мазки окрашивались по методу Романовского-Гимза); проводилось определение относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов.

Клеточное звено иммунитета оценивали по следующим показателям: по абсолютному и относительному числу лимфоцитов в крови; абсолютному и относительному количеству зрелых Т-лимфоцитов (Е-РОЛ); количеству теofilлинрезистентных (ТФР-лимфоциты) и теofilлинчувствительных

(ТФЧ-лимфоциты) Т-лимфоцитов в нагрузочных тестах с теofilлином; соотношению ТФР/ТФЧ-лимфоцитов; числу нулевых лимфоцитов, вычисляемых по формуле: $100\% - (E-POЛ + M-POЛ)$; интегральному показателю лейко-Т-индексу, который вычисляли по формуле: число лейкоцитов/абсолютное количество Т-лимфоцитов.

Для исследования В-системы иммунитета определяли: абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (М-РОЛ) в крови; иммуноглобулины классов М, G, А; содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

2.4. Ультразвуковые и функциональные методы диагностики центральной и периферической материнской гемодинамики

Комплексное УЗИ и доплерометрия осуществлялись ультразвуковым диагностическим сканером «ALOKA ProSound F75» (Япония).

Гемодинамику беременных женщин определяли по данным Эхо-КГ. Беременную укладывали на левый бок, валик размещали под поясничной областью справа. В таком положении проводили запись.

Показатели центральной и периферической гемодинамики, а также индексы сократимости миокарда вычисляли по формулам Teichholz и соавт. (1972), методикам Fortuin и соавт. (1972) в модификации Ю.Н. Беленкова (1995). Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС, в мин), минутный объем сердца (МОС, л/мин), ударный объем (УО, мл), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-5}$) и систолический индекс (СИ, $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^{-5}$).

Площадь тела вычисляли по В. Isaaksson (1958):

$$S_T = 1 + (M_T + \Delta H)/100,$$

где S_T – площадь тела, м^2 ; M_T – масса тела, кг; ΔH – отклонение (см) роста от 160 см.

Отклонение роста от 160 см:

$$\Delta H = \text{рост} - 160 \text{ (см)}.$$

Систолический индекс:

$$СИ = МОС / S_T.$$

Пульсационный индекс:

$$ПД = АДс - АДд,$$

где АДд – диастолическое АД, ПД – пульсовое давление, АДс – систолическое АД (мм рт. ст.).

Среднединамическое давление:

$$СДЦ = АДд + 1/3 ПД.$$

Общее периферическое сопротивление сосудов:

$$ОПСС = 80 * СДЦ / МОС.$$

Основываясь на полученных результатах, определяли тип гемодинамики: при СИ > 4,5 (л/мин/м) – гиперкинетический; при СИ = 2,5-4,5 (л/мин/м²) – эукинетический; при СИ < 2,5 (л/мин/м²) – гипокинетический.

Индекс конечно-диастолического объема (иКДО):

$$иКДО = КДО / S_T.$$

Дефицит объема циркулирующей крови (АОЦК) (метод Брагина Ю.А., Марусова А.П., Федоткиной Е.П., 2008):

$$\Delta ОЦК = (71,6 - иКДО) * 18,3 + S_T.$$

Должный объем циркулирующей крови (дОЦК):

$$дОЦК = (M_T * K) * 10 + пОЦК,$$

где M_T – масса тела беременной, кг; K – ОЦК в % в зависимости от типа телосложения (таблица 10), пОЦК – поправка ОЦК в зависимости от срока беременности (таблица 11).

Таблица 10

ОЦК в % (K) у здоровых небеременных женщин в зависимости от типа телосложения

Тип телосложения	K
Нормальный	6,5
Ожирение	5,5
Худой	6,0
Мускулистый	7,0

Поправка ОЦК (пОЦК) в зависимости от срока беременности

Срок беременности	ОЦК (пОЦК)
20 недель	+ 500 мл
25 недель	+ 1000 мл
30-40 недель	+ 1800 мл

Дефицит объема циркулирующей крови по уровню гематокрита ($\Delta\text{ОЦК}_{\text{нт}}$) рассчитывали, сопоставляя средние и фактические значения гематокрита по методу Moore:

$$\Delta\text{ОЦК}_{\text{нт}} = (\text{Ht}_{\text{факт}} - \text{Ht}_{\text{норм}}) / \text{Ht}_{\text{норм}} * \text{дОЦК},$$

где $\text{Ht}_{\text{факт}}$ – гематокрит больной (%), $\text{Ht}_{\text{норм}}$ – среднестатистическая величина гематокрита (%) у обследованных здоровых беременных в срок больше 29 недель, дОЦК – должный объем циркулирующей крови в мл, рассчитанный по формуле.

Объем циркулирующей крови фактический (ОЦК_ф):

$$\text{ОЦК}_{\text{ф}} = \text{ОЦК}_{\text{д}} - \Delta\text{ОЦК}_{\text{нт}},$$

где $\text{ОЦК}_{\text{д}}$ – должный объем циркулирующей крови, $\Delta\text{ОЦК}_{\text{нт}}$ – дефицит объема циркулирующей крови по уровню гематокрита.

Коллоидно-осмотическое давление (КОД) определяли по формуле

$$\text{КОД} = 0,521 * \text{ОБ} - 11,4,$$

где КОД – коллоидно-осмотическое давление плазмы (мм рт. ст.), ОБ – общий белок плазмы крови.

2.5. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса и состояния плода

Ультразвуковую оценку состояния фетоплацентарной системы также проводили с помощью диагностического сканера «ALOKA ProSound F75» (Япония).

Исследования проводились в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации перинатальной медицины (2000).

При поступлении беременной в стационар проводилась расширенная фетометрия, оценивались соответствие и пропорциональность размеров плода предполагаемому сроку беременности (Медведев М.В., 2007; 2009). Проводилась плацентография, которая включала определение локализации, толщины, формы, структурности плаценты, выявление патологических изменений. Кроме того, определялись количество околоплодных вод, длина и структура шейки матки, выявлялись признаки угрозы прерывания беременности.

Оценка плацентарного и плодового кровотока проводилась посредством цветовой доплерометрии в маточных артериях и артериях пуповины.

Индекс резистентности (ИР) рассчитывали по формуле $ИР = С - Д/С$, где С – максимальная систолическая скорость кровотока, Д – конечная диастолическая скорость кровотока.

Все расчеты проводили согласно нормативам, разработанным F. Nadlock и соавт. (1982, 1984 гг.).

Также нами использовалась кардиотокография для мониторинга состояния плода в процессе лечения и родоразрешения. Исследование проводилось на аппарате «Sonicaid®TeamDuo» с функцией анализа Care (США), имеющем два ультразвуковых датчика – 1.5 МГц и 2.0 МГц, внешний ТОСО-датчик, отметчик шевеления плода, с автоматическим расчетом результатов. В процессе исследования использовалась методика непрямой КТГ, регистрации сердечной и двигательной деятельности плода в течение 40-60 минут. Анализировали базальную частоту сердцебиения плода (ЧСС), частоту шевелений плода, вариабельность базального ритма, число акцелераций и децелераций, реакцию сердцебиения на шевеления плода.

Нормальными показателями КТГ считали базальную ЧСС 120-160 ударов в минуту, сальтаторный, ундулирующий тип вариабельности, наличие как минимум двух акцелераций за период наблюдения (10 мин записи), отсутствие высокоамплитудных децелераций, реактивный нестрессовый тест.

При анализе полученных показателей антенатальной КТГ мы использовали широко применяемую балльную систему, разработанную W. Fisher в модификации Krebs (таблица 12).

Таблица 12

Балльная оценка кардиотокограммы по W. Fischer (в модификации Krebs)

Показатель	Оценка, баллы		
	0	1	2
Базальная частота сердечных сокращений, уд/мин	<100	100-110	120-160
Вариабельность амплитуды осцилляций, уд/мин	<5	5-9	10-25
Частота осцилляций в минуту	<3	3-6	>6
Акцелерации	Отсутствуют	Периодические или спорадические (1-4)	Спорадические (>5)
Децелерации	Повторяющиеся поздние или выраженные переменные	Вариабельные или единичные поздние	Отсутствуют или ранние
Число шевелений плода за 30 мин	0	1-4	5

Примечание: оценка 8-10 баллов соответствует нормальной кардиотокограмме, 5-7 баллов – легкая степень гипоксии плода, 0-4 балла – тяжелая гипоксия плода.

2.6. Методы оценки состояния новорожденного

Состояние новорожденных оценивали по общепринятой шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения.

Проводился анализ по пяти наиболее важным клиническим признакам: сердечный ритм, дыхательная активность, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, окраска кожи (таблица 13).

Каждый признак оценивался по трехбалльной системе: 0, 1, 2. Клиническая оценка состояния новорожденных складывалась из суммы, полученной по 5 признакам. Здоровые новорожденные имели по этой шкале оценку 10-7 баллов, дети, рожденные в асфиксии легкой степени, получали оценку 6-5 баллов, дети с проявлениями асфиксии средней степени тяжести – 4 бал-

ла, при тяжелой асфиксии – оценку 3 балла и менее. При клинической смерти – оценка 0 баллов.

Таблица 13

Определение состояния новорожденных по шкале Апгар

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Сердцебиение	Отсутствует	<100 в мин	100-140 в мин
Дыхание	Отсутствует	Редкие, единичные дыхательные движения	Хорошее, крик
Рефлекторная возбудимость	Нет реакции на раздражение подошв	Появляется гримаса или движения	Движения, громкий крик
Мышечный тонус	Отсутствует	Снижен	Активные движения
Окраска кожи	Белая или резко цианотичная	Розовая, конечности синие	Розовая

Кроме того, новорожденный взвешивался, измерялся его рост, определялся росто-весовой показатель, оценивалось течение раннего неонатального периода. Диагностика СДР новорожденных проводилась в соответствии со шкалой Сильвермана (таблица ПЗ приложения).

2.7. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проведена на IBM-совместимых компьютерах с применением пакета интегрированных программ «Облегчённые способы статистического анализа в клинической медицине» и Statistica версии 10.0 (англ.). Данные обрабатывали с использованием критерия Стьюдента (t). Вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения ($\sigma = \text{Std. Dev.}$) и стандартная ошибка ($t = \text{Std. Error}$). Для отдельных показателей мы использовали корреляционный анализ и тесты расхождения между двумя усреднениями (Реброва О.Ю., 2002).

Набор текста, построение графических объектов и таблиц осуществлялись с использованием стандартного офисного пакета программ Microsoft Office (Microsoft Word, Microsoft Excel и Microsoft Power Point).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

3.1. Показатели центральной и периферической гемодинамики

Изменения артериального давления при преэклампсии во многом обуславливают тактику ведения пациенток и являются одним из критериев определения тяжести состояния пациентки. Однако в нашей ситуации, когда динамического наблюдения за гемодинамическими изменениями в процессе беременности у женщин, поступивших в стационар, не проводилось, а исходный уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений был неизвестен, мы не стали делить пациенток по степени тяжести преэклампсии, оценив средние показатели в зависимости от наличия хронического заболевания почек.

Показатели уровня АДс у беременных женщин из выделенных групп до начала проведения интенсивной терапии представлены в таблице П6 приложения.

АДс у беременных с преэклампсией на фоне хронической болезни почек составило в среднем $162,3 \pm 3,4$ мм рт. ст., что достоверно выше показателей женщин с преэклампсией без хронической болезни почек, у последних этот показатель был $140,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в процентном соотношении данный показатель больше на 13,6%. Достоверного различия в показателях АДд не выявлено. В основной группе АДд составило в среднем $93,6 \pm 1,6$ мм рт. ст., в группе сравнения – $91,9 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Что касается остальных гемодинамических показателей, то достоверные различия были получены нами по таким, как ударный объем (УО) –

в основной группе $72,3 \pm 1,1$ мл, в группе сравнения – $76,9 \pm 0,9$ мл; фракция выброса (ФВ) – $74,2 \pm 0,4\%$ и $71,6 \pm 0,5\%$ соответственно ($p < 0,001$).

Минутный объем сердца (МОС) в основной группе в среднем составил $6,8 \pm 0,1$ л/мин, в группе сравнения – $6,3 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,001$). Достоверная разница была отмечена также в показателях сердечного индекса (СИ): в основной группе он составил $2,8 \pm 0,1$ лДмин/м², а в группе сравнения – $2,3 \pm 0,1$ лДмин/м² ($p > 0,01$).

По остальным показателям достоверных различий в группах женщин с преэклампсией с хронической болезнью почек и без почечной патологии выявлено не было.

Значимый для выбора объема инфузионной терапии показатель – фактический объем циркулирующей крови (ОЦКф) – в основной группе составил $4881,9 \pm 109,5$ мл, в группе сравнения – $5140,7 \pm 88,0$ мл ($p > 0,05$). Вместе с тем дефицит объема циркулирующей крови (ΔОЦК), рассчитанный с использованием индекса дефицита конечно-диастолического объема (ДиКДО) (Брагин Ю.А., Марусов А.П., Федоткина Е.П., 2008), у женщин с хроническим заболеванием почек был достоверно больше, чем у пациенток без почечной патологии, – $575,1 \pm 36,2$ мл и $434,5 \pm 34,1$ мл соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, анализируя полученные нами результаты гемодинамики женщин с преэклампсией, следует отметить, что все рассматриваемые показатели значительно отличались от физиологических параметров нормальной беременности. Вместе с тем у женщин с преэклампсией на фоне хронической болезни почек были достоверно более выражены изменения, касающиеся центральной гемодинамики, определяющей гипертензивный ответ организма. Что касается периферической сосудистой реакции, то в основной группе при аналогичной величине индекса конечно-диастолического объема был достоверно больше дефицит объема циркулирующей крови, что в конечном итоге определяло тяжесть гиповолемических нарушений.

3.2. Уровень эндогенной интоксикации у беременных с преэклампсией

Исследования гематологических показателей были предприняты нами для адекватного выбора терапии и оценки степени тяжести преэклампсии у всех женщин при поступлении.

Результаты исследования показателей периферической крови представлены в таблице П7 приложения.

Как видно из усредненных данных, приведенных в таблице 7, у женщин с преэклампсией на фоне ХБП достоверно ниже были такие показатели, как содержание гемоглобина ($95,8 \pm 3,9$ г/л), число тромбоцитов ($149,3 \pm 4,7 \cdot 10^9$ /л). В группе сравнения эти показатели составили $107,2 \pm 2,8$ г/л и $163,5 \pm 1,7 \cdot 10^9$ /л соответственно ($p < 0,05$). В то же время у женщин с преэклампсией на фоне ХБП был достоверно выше индекс интоксикации – $2,3 \pm 0,12$ у.е. против $1,9 \pm 0,13$ у.е. ($p < 0,05$) у женщин без почечной патологии – и больше доля эозинофилов в периферической крови: $2,81 \pm 0,23\%$ и $1,01 \pm 0,38\%$ соответственно ($p < 0,001$). По остальным показателям достоверных различий не выявлено.

Полученные различия мы связываем с имеющимися место иммунологическими сдвигами, более выраженными при преэклампсии, протекающей на фоне ХБП. Далее нами были рассмотрены биохимические показатели, отражающие адаптационные возможности организма, состояние гомеостаза и степень изменений обменных процессов, вызванных в том числе ХБП.

3.3. Основные показатели биохимического и кислотно-основного состояния крови беременных с преэклампсией

Исследования основных биохимических показателей отражены в таблице П8 приложения.

В процессе обследования установлено, что нарушения липидного обмена у женщин с хронической болезнью почек были более выражены, чем у пациенток с преэклампсией без экстрагенитальной патологии. Достоверно выше были показатели креатинина ($175,21 \pm 3,4$ мкмоль/л в основной группе

и $72,30 \pm 3,10$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$), мочевины ($15,47 \pm 0,35$ мкмоль/л в основной группе и $72,30 \pm 3,10$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$). Значительные различия выявлены по показателям содержания холестерина ($13,80 \pm 0,45$ ммоль/л в основной группе и $7,60 \pm 0,38$ ммоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$) и липидов. Так, в основной группе были достоверно выше такие показатели липидного спектра, как β -липопротеины ($88,20 \pm 3,10$ ммоль/л), пре- β -липопротеины ($46,20 \pm 2,50$ ммоль/л) и ЛДГ ($528,7 \pm 71,0$ ед/л), в группе сравнения они составили $51,88 \pm 1,57$ ммоль/л, $24,25 \pm 2,13$ ммоль/л и $328,9 \pm 61,3$ ед/л соответственно ($p < 0,001$).

Выявленная выраженная дислипидемия у женщин с преэклампсией на фоне ХБП ускоряет прогрессирование почечной недостаточности и усугубляет состояние женщины. Отметим, что при оценке степени тяжести состояния беременной с преэклампсией важное значение имеет содержание свободного гемоглобина. Доказано, что повышение уровня свободного гемоглобина должно расцениваться как показатель угрозы развития гемолиза и может указывать на изменение физико-химических свойств эритроцитарных мембран.

Далее нами проведен анализ показателей белкового состава крови, который также является одним из важнейших компонентов гомеостаза. Нами определялся общий белок, альбумин и белковые фракции. В таблице 14 представлены результаты этих исследований.

Отметим, то при развитии преэклампсии на фоне ХБП наблюдалось снижение содержания общего белка в сыворотке крови до $59,02 \pm 1,15$ г/л, при электрофорезе обычного разрешения имело место достоверное снижение уровня альбуминов до $40,20 \pm 2,40\%$ и повышение уровня γ -глобулинов до $24,80 \pm 1,10\%$ соответственно.

Кроме того, отмечалось снижение соотношения альбумин/глобулиновых фракций ($0,67 \pm 0,10$ и $1,14 \pm 0,19$ соответственно), что указывает на значительные изменения белкового обмена у беременных с преэклампсией на фоне ХБП.

**Показатели белкового спектра крови женщин с преэклампсией
при поступлении в стационар (M±m)**

Показатель периферической крови	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Общий белок, г/л	59,02±1,15	62,24±0,98	<0,05
Альбумин, г/л	37,50±0,55	37,10±0,72	>0,05
Фибриноген, г/л	3,73±0,17	3,80±0,16	>0,05
Белковые фракции (электрофорез), %			
Альбумин	40,20±2,40	51,37±1,26	<0,001
α ₁ -глобулин	7,5±0,5	6,56±0,40	>0,05
α ₂ -глобулин	10,20±0,96	10,40±0,27	>0,05
β-глобулин	21,61±1,32	11,30±1,80	<0,001
γ-глобулин	24,8±1,1	10,06±1,30	<0,001
A/G, отн. ед.	0,67±0,10	1,06±0,10	<0,05
Белковые фракции (электрофорез высокого разрешения), %			
Преальбумин	0,10±0,01	0,15±0,08	>0,05
Альбумин	36,77±2,03	39,47±1,92	>0,05
α ₁ антитрипсин	6,20±0,45	5,70±0,49	>0,05
Сс-глобулин	1,20±0,41	1,80±0,54	>0,05
α ₂ -макроглобулин	7,40±0,68	7,00±0,65	>0,05
Гаптоглобин	2,20±0,45	2,10±0,6	>0,05
β-липопротеины	7,10±0,54	3,40±0,43	<0,001
Трансферрин	8,20±0,56	10,14±0,46	<0,05
С-комплеммент	3,55±1,08	2,65±0,36	>0,05
Продукты деградации фибриногена	5,15±0,43	4,52±0,32	>0,05
Фибриноген	7,90±1,24	8,46±1,28	>0,05
γ-глобулин	14,23±1,79	14,61±2,38	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Что касается протеинограмм, то качественная оценка белкового спектра показала, что у женщин с преэклампсией, развившейся на фоне ХБП, наблюдается относительное снижение фракций преальбумина, альбумина, трансферрина и фибриногена. Кроме того, отмечено достоверное повышение уровня β-липопротеинов (в 3,5 раза) и иммуноглобулинов, а также имела место тенденция к повышению уровня α₁-антитрипсина и α₂-макроглобулина по сравнению в женщинами с преэклампсией, не страдающими ХБП.

Необходимо отметить, что повышение уровня β - и пре- β -липопротеинов у пациенток с ХБП наблюдается как при количественном измерении, так и при исследовании сыворотки крови методом электрофореза (увеличивается в процентном отношении фракция β -липопротеинов на протеинограмме и фракции β - и пре- β -липопротеинов на липопротеинограмме).

В последние годы большое значение придается качественным характеристикам структуры белка и его способности связывать биологически активные вещества.

Учитывая наличие ХБП у женщин, поступивших в стационар с преэклампсией, в плане прогноза развития тяжелой полиорганной недостаточности и для разработки тактики терапии важно было определить не только общую концентрацию альбумина, но и отношение ОКА/ЭК А (РСА), которое не зависит от содержания в крови альбумина и определяется только состоянием центров связывания. В норме РСА близка к 1 (или к 100%).

Нами был определен показатель «индекс токсичности альбумина» (Т), отражающий загруженность центров связывания молекул альбумина, и показатель ССП – «связывающая способность плазмы».

Результаты исследований функционального состояния альбумина у беременных женщин сравниваемых групп приведены в таблице П9 приложения.

Проведенный анализ функционального состояния альбумина показал, что у женщин с ХПБ наблюдается рост индекса заполнения альбумина токсическими веществами (Т), снижение РСА и ССП, что указывает на глубокие метаболические нарушения.

Полученные результаты функционального состояния альбумина у женщин с преэклампсией без ХПБ несколько отличались от показателей основной группы: у них был сравнительно высокий уровень РСА, что указывало на более благоприятный прогноз этой группы пациенток.

Проведенный нами далее сравнительный анализ показателей кислотно-основного состояния крови свидетельствовал о признаках метаболического ацидоза на фоне дыхательного (респираторного) алкалоза, который прояв-

лялся в снижении концентрации бикарбоната, дефиците оснований и снижении напряжения углекислого газа (таблица 15).

Таблица 15

Газовый состав и кислотно-основное состояние крови женщин с преэклампсией при поступлении в стационар (M±m)

Показатель	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Артериальная кровь			
pH, 7,35-7,45	7,410±0,016	7,430±0,014	>0,05
pCO ₂ , 35-45 (мм рт. ст.)	31,60±1,65	32,83±0,79	>0,05
pO ₂ , 69-116 (мм рт. ст.)	98,83±3,95	82,74±4,15	<0,05
sO ₂ , 95-99%	96,84±0,23	92,89±3,12	>0,05
tO ₂ , 15,8-19,9 (мл/дл)	13,31±0,7	14,19±1,54	>0,05
AaDpO ₂ 7-40 (мм рт. ст.)	39,98±3,70	25,13±3,67	<0,01
CtO ₂ (a-v), 3,5-5,5 (мл/дл)	1,89±0,28	8,63±0,71	<0,001
K ⁺ , 3,48-5,3 (ммоль/л)	4,48±0,13	4,30±0,19	>0,05
Na ⁺ , 130,5-156,6 (ммоль/л)	136,57±1,37	135,29±1,57	>0,05
Cl ⁻ 95,9-109,9 (ммоль/л)	106,57±1,86	107,43±3,90	>0,05
HCO ₃ ⁻ , 21,3-24,8 (ммоль/л плазмы)	19,73±1,25	21,71±0,94	>0,05
SBEs, -3,4 – +1,4 (ммоль/л крови)	-4,10±1,34	-2,18±1,26	>0,05
tHb (г/л)	118,5±3,9	117,2±2,8	>0,05
Венозная кровь			
pH, 7,34-7,43	7,390±0,009	7,370±0,013	>0,05
pCO ₂ , 45-60 (мм рт. ст.)	35,62±1,37	44,63±1,46	<0,001
pO ₂ , 38-42 (мм рт. ст.)	59,70±6,70	22,08±1,98	<0,001
sO ₂ , 70-75%	81,44±5,56	35,90±5,36	<0,001
tO ₂ , 8-12 (мл/дл)	14,46±0,65	4,27±0,40	<0,001
КЭК 26-34 (%)	11,83±1,31	56,93±2,05	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Показатели артериальной крови у беременных основной группы также отличались от аналогичных результатов группы сравнения. В основной группе снижение гемоглобина более выражено, снижена кислородная емкость крови (O₂).

Вместе с тем парциальное напряжение кислорода в группах практически не отличалось, что указывало на незначительное изменение газообменной функции легких.

Кроме того, у женщин с ХПБ было выявлено достоверно более низкое по сравнению с женщинами группы сравнения напряжение CO_2 в артериальной крови, что свидетельствовало о наличии гипервентиляции, которая могла быть компенсаторной в ответ на метаболический ацидоз.

Сравнивая показатели венозной крови у беременных, следует отметить достоверное снижение парциального напряжения и содержания кислорода, а также повышение коэффициента экстракции кислорода из артериальной крови у женщин основной группы.

Эти показатели свидетельствовали о глубокой гипоксии и были обусловлены, прежде всего, расстройствами микроциркуляции, повышением вязкости крови и агрегацией её форменных элементов.

Анализ параметров кислотно-основного состояния у большинства обследованных беременных женщин в обеих группах подтвердил признаки метаболического ацидоза на фоне дыхательного (респираторного) алкалоза.

Отметим, что газовый состав крови у беременных с преэклампсией на фоне ХБП характеризовался нормальным содержанием кислорода в артериальной крови, повышением содержания кислорода в венозной крови и соответственно снижением коэффициента экстракции кислорода из артериальной крови: КЭК у беременных женщин основной группы составил $11,83 \pm 1,31\%$, у беременных группы сравнения – $50,66 \pm 4,11\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при наличии ХБП у беременных с преэклампсией резко снижается потребление кислорода, что, возможно, связано с нарушениями микроциркуляции, когда шунтирование кровотока в тканях осуществляется по артерио-венозным анастомозам, минуя обменные капилляры. В этом случае венозная кровь обогащается кислородом, в то время как ткани испытывают гипоксию.

Еще одна возможная причина повышения содержания кислорода в венозной крови – изменение кислородсвязывающих свойств гемоглобина. Такой феномен имеет место при тяжелой длительной гипоксии на фоне снижения органических фосфатов в эритроцитах. При этом кривая диссоциации

оксигемоглобина отклоняется влево (А.А. Адарцев, 2013; Э.М. Джобава, 2014; G. Dekker et al., 2011 и др.).

Таким образом, при преэклампсии, независимо от наличия экстрагени- тальной патологии, кислородсвязывающие свойства молекулы гемоглобина практически не изменены, а наиболее вероятной причиной развития гипо- ксии у беременных является нарушение микроциркуляции (P. Liu et al., 2014; A.O. Odibo et al., 2011 и др.).

3.4. Иммунный статус беременных с преэклампсией

Течение физиологической беременности всегда сопровождается повы- шенной нагрузкой на все органы и системы, включая иммунную, которая от- носится к категории основных гомеостатических систем (B. Lamarca, 2010).

Развитие плода предусматривает риск поступления в кровоток матери плодовых антигенов, приводящих к изменениям иммунного гомеостаза мате- ри, инициации иммунного ответа, что в совокупности с другими факторами определяет развитие системных нарушений, требующих коррекции (Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская, 2015).

Нами были исследованы основные показатели иммунного статуса па- циенток с преэклампсией до начала комплексной терапии (таблица П10 при- ложения).

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что общее количество лейкоцитов у женщин основной группы составило $6,4 \pm 12,0 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, а в группе сравнения – $10,4 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Относительное содержание лимфоцитов при этом у женщин с преэк- лампсией, развившейся на фоне ХБП, было достоверно ниже, чем у беремен- ных группы сравнения: $18,2 \pm 0,3\%$ и $19,8 \pm 0,4\%$ соответственно ($p < 0,01$).

Отметим, что у женщин основной группы абсолютное число лимфоци- тов также было достоверно меньше, чем в группе сравнения: $1207,8 \pm 15,6$ и $2625,95 \pm 130,8$ соответственно ($p < 0,001$).

Такая лимфопения, на наш взгляд, могла быть обусловлена эндотоксикозом, более выраженным при поражении почек у обследуемых нами беременных, или, как вариант, нарушением обмена глюкокортикоидов.

Абсолютное число Т-лимфоцитов у женщин основной группы составило $919,7 \pm 11,9$, относительное – $45,97 \pm 0,7\%$, что не имело достоверных отличий от показателей группы сравнения – $941,8 \pm 9,7$ и $47,1 \pm 0,5$ соответственно ($p > 0,05$).

Вместе с тем на фоне достаточно низкого общего числа Т-клеток отмечалось повышенное содержание нулевых лейкоцитов в периферической крови беременных обеих групп – $46,3 \pm 0,9\%$ и $45,7 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). Отметим, что по этому показателю достоверных различий в группах не выявлено.

Показатель лейко-Т-индекса, отражающий степень иммунодефицита, у женщин основной группы составил $7,0 \pm 0,2$, что достоверно ниже группы сравнения – $8,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Вышесказанное позволяет расценить количественные и качественные изменения в содержании Т-лимфоцитов как результат глубокого угнетения клеточного звена иммунитета при ХБП.

Отметим, что у женщин основной группы был достоверно выше иммунорегуляторный индекс (ТФР/ТФЧ), который составил $4,4 \pm 0,2$ против $3,6 \pm 0,1$ в группе сравнения ($p < 0,001$), что также указывает на недостаточность иммунного ответа.

Супрессия специфического звена иммунной системы (Т-клеточный иммунитет) сопровождалась угнетением системы неспецифического иммунитета. Так, абсолютное число нейтрофилов у женщин основной группы составило $4831,0 \pm 61,4$, а относительное – $55,4 \pm 0,8$, в то время как при эклампсии без ХПБ эти показатели были достоверно выше – $6439,8 \pm 62,0$ и $77,9 \pm 0,9$ соответственно ($p < 0,001$).

Активность нейтрофилов, определенная нами с помощью НСТ-теста, у женщин основной группы составила $10,7 \pm 0,4$, что было достоверно ниже аналогичного показателя группы сравнения – $12,2 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Отметим, что выявленные низкие значения указывали на угнетение кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, обусловленное преимущественной их депрессией при тяжелых формах преэклампсии.

Индекс нагрузочных тестов Е-РОЛ/Е-РОН в обеих группах составил $1,2 \pm 0,04$, что также свидетельствовало о напряженности иммунной системы.

Что касается иммуноглобулинов, содержание которых отражает активацию аутоиммунных процессов, то среднее содержание Ig A в основной группе составило $124,7 \pm 2,6$ мг%, в то время как в группе сравнения – $113,9 \pm 2,4$ мг%. Те же тенденции наблюдались и в отношении Ig M: $180,1$ мг% $\pm 4,2$ и $167,5 \pm 1,8$ мг% соответственно ($p < 0,05$). В то же время достоверных различий в содержании Ig G в группах выявлено не было. Отметим, что высокое содержание IgM может являться следствием деструктивных процессов в тканях, отражая таким образом степень тяжести полиорганной недостаточности.

Что касается ЦИК, то у женщин с преэклампсией с ХБП их содержание было ниже, чем у женщин с преэклампсией, что, на наш взгляд, свидетельствовало о депрессии антителообразования как процесса истощения резервов иммунитета.

Таким образом, можно заключить, что у беременных с преэклампсией функционирование иммунной системы характеризуется:

- лейкопенией в периферической крови;
- абсолютной лимфоцитопенией;
- недостаточностью клеточного звена иммунитета;
- нарушением соотношения ТФР/ТФЧ-лимфоциты в сторону увеличения ТФР-лимфоцитов;
- относительной и абсолютной нейтрофилопенией;
- выраженной активацией нейтрофильных гранулоцитов;
- усилением активности фагоцитоза;
- повышением уровня IgM и IgA и снижением IgG и ЦИК.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

4.1. Фетометрические и кардиотокографические показатели состояния плодов у женщин с преэклампсией до начала терапии

Отметим, что при поступлении в стационар срок гестации в группах колебался от 32 до 38 недель и распределение женщин по срокам беременности было достаточно однородным (таблица 16).

Таблица 16

Распределение женщин по срокам гестации

Срок беременности	Группы женщин (M±m%)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
32-34 нед.	15 24,6±5,5	18 25,0±5,1	>0,05
35-36 нед.	42 68,8±6,0	49 68,1±5,5	>0,05
37-38 нед.	4 6,6±3,2	5 6,9±3,1	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Как видно из данных, представленных в таблице, подавляющее большинство женщин имело срок беременности 35-36 недель (42 (68,8±6,0%) в основной группе и 49 (68,1±5,5%) – в группе сравнения). Глубоко недоношенная беременность отмечалась у 15 (24,6±5,5%) женщин с преэклампсией и ХБП и у 18 (25,0±5,1%) в группе сравнения. У остальных женщин беременность соответствовала по срокам доношенной: 4 (6,6±3,2%) в основной группе и 5 (6,9±3,1%) в группе сравнения.

Функциональные изменения в фетоплацентарной системе мы оценивали по стандартным параметрам ультразвуковой фетометрии: бипариетальный (БПР) размер головки плода, длина бедра (ДБ) и диаметр живота (ДЖ).

Результаты фетометрии представлены в таблице П11 приложения.

В срок 32-34 недели, несмотря на признаки СЗРП 1-й степени у отдельных женщин, достоверных различий фетометрических параметров в группах не выявлено.

У женщин с преэклампсией и сроком беременности 35-36 недель отставание в развитии плодов было более существенным и по совокупности критериев соответствовало СЗРП 1-2-й степени. У тех женщин, которые доносили беременность до 37 недель, регистрировался асимметричный тип СЗРП 2-3-й степени. Полученные параметры фетометрии отставали от параметров, соответствующих нормальному сроку беременности, на 3 недели. Отметим, что у женщин с ХПБ эти нарушения были достоверно больше выражены.

Для оценки степени выраженности внутриутробной гипоксии плода нами применялся метод непрямой КТГ. Мониторинг проводился практически в непрерывном режиме – как при поступлении, так и в процессе проведения терапии (таблица П12 приложения).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что достоверных различий в состоянии плодов у женщин с преэклампсией не было. Вместе с тем у 13 ($21,3 \pm 5,3\%$) беременных основной группы и 17 ($23,6 \pm 5,0\%$) группы сравнения регистрировалась нормограмма КТГ.

У 39 ($63,9 \pm 6,2\%$) женщин основной группы и 45 ($62,5 \pm 5,7\%$) беременных группы сравнения имелись признаки внутриутробной гипоксии плодов: базальный ритм колебался в пределах 100-110 или 150-170 уд/мин, сердечный ритм был монотонным (с вариабельностью амплитуды базального ритма 5-10 уд/мин) либо наоборот – свыше 25 уд/мин более чем за 40 минут исследования. На КТГ регистрировались спорадические децелерации, акцелерации практически отсутствовали.

У остальных женщин ситуация требовала немедленного родоразрешения, поскольку картина КТГ отражала глубокие внутриутробные нарушения состояния плодов: снижение частоты сердечных сокращений в пределах 100-110, глубокие децелерации, практически отсутствие шевелений. Таких жен-

щин в основной группе было 9 (14,6±5,6%), в группе сравнения – 10 (13,9±4,1%) (p>0,05).

4.2. Состояние плодово-плацентарного кровотока у беременных с преэклампсией

Проведенная ультразвуковая плацентометрия отражала толщину, локализацию и степень зрелости плаценты.

Толщина плаценты у женщин основной группы составила 2,4±0,05 см, группы сравнения – 2,7±0,02 см (p<0,001).

У всех женщин как в основной, так и в сравниваемой группе локализация плаценты была нормальной (таблица 17).

Таблица 17

Расположение плаценты у женщин обследуемых групп

Стенка матки	Группы женщин (M±m%)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Передняя	16 26,2±5,7	18 25,0±5,2	>0,05
Задняя	19 31,1±6,0	22 30,6±5,5	>0,05
Дно матки	11 18,0±5,0	9 12,5±3,9	>0,05
Правая боковая	8 13,1±4,4	12 16,7±4,4	>0,05
Левая боковая	7 11,5±4,1	11 15,3±4,3	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Что касается ультразвуковой структуры плаценты, то практически у всех женщин в обеих группах определялась 3-я степень зрелости плаценты (отметим, что сроки беременности при поступлении в стационар всех женщин приближались к доношенной беременности). У 42 (68,8±6,0%) женщин в основной группе и у 51 (70,8±5,4%) (p>0,05) в группе сравнения в структуре плаценты были обнаружены эконегативные включения.

Исследования гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» показали, что у всех женщин имелись нарушения различной степени выраженности.

Показатели гемодинамики в сосудах ФПС свидетельствуют о том, что первично при развитии преэклампсии страдает маточно-плацентарный кровоток, что, возможно, связано с морфологическими изменениями в сосудах матки (таблица 18).

Таблица 18

**Состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин
обследуемых групп**

Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока (по В.В. Митькову, 1996)	Группы женщин (M±m%)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
IA	3 4,9±2,8	11 15,3±4,3	<0,05
IB	9 13,1±4,4	18 25,0±5,1	>0,05
II	44 72,1±5,8	37 51,3±5,9	<0,05
III	5 8,1±3,5	6 8,3±3,2	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Из приведенных в таблице данных видно, что нарушения маточно-плацентарного и/или плодового кровотока были выявлены у всех женщин в обеих группах. Причем критические нарушения (III степень) отмечались у 5 (8,1±3,5%) женщин в основной группе и у 6 (8,3±3,2%) беременных в группе сравнения (p>0,05). Различия в группах были получены по показателю IA степень (компенсированная форма недостаточности, нарушения ограничиваются только маточно-плацентарным кровотоком) – в основной группе таких женщин было достоверно меньше, чем в группе сравнения: 3 (4,9±2,8%) и 11 (15,3±4,3%) соответственно. Различия наблюдались и по показателю II степень (начало декомпенсации, нарушения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока) – в основной группе женщин с такими нарушениями было достоверно больше, чем в группе сравнения: 44 (72,1±5,8%) и 37 (51,3±5,9%) соответственно (p<0,05).

Результаты измерения гемодинамики по показателям кровотока маточных артерий (MAd – правая маточная артерия, MAs – левая маточная артерия) и артерии пуповины (АП) отражены в таблице 19.

Таблица 19

Показатели гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса

Показатель гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса	Артерии	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
		Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Пульсационный индекс (ПИ)	MAd	0,79±0,01	0,68±0,02	<0,001
	MAs	0,79±0,01	0,67±0,03	<0,001
	АП	1,62±0,03	1,54±0,02	<0,001
Индекс резистентности (ИР)	MAd	0,77±0,02	0,67±0,03	<0,05
	MAs	0,75±0,01	0,69±0,04	>0,05
	АП	0,71±0,02	0,64±0,03	>0,05
Систолю-диастолическое отношение (СДО)	MAd	2,79±0,04	2,27±0,03	<0,001
	MAs	2,29±0,01	1,91 ±0,03	<0,001
	АП	2,63±0,01	2,57±0,02	<0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

У женщин основной группы достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения, были такие показатели, как пульсационный индекс: MAd составил 0,79±0,01, MAs – 0,79±0,01 и АП – 1,62±0,03 против 0,68±0,02, 0,67±0,03 и 1,54±0,02 соответственно (p<0,001).

Систолю-диастолическое соотношение в маточных сосудах и артериях пуповины также имело достоверные различия в группах. Так, в MAd в основной группе оно составило 2,79±0,04, в группе сравнения – 2,27±0,03 (p<0,001); в MAs – 2,29±0,01 и 1,91 ±0,03 соответственно (p<0,001); в артерии пуповины – 2,63±0,01 и 2,57±0,02 (p<0,05).

Что касается индекса резистентности, то тут достоверные различия были получены только в правой маточной артерии. В основной группе индекс был выше, чем в группе сравнения – 0,77±0,02 и 0,67±0,03 (p<0,05). В левой маточной артерии и артерии пуповины по индексу резистентности достоверных различий в группах не выявлено.

Анализируя полученные результаты, отметим, что у женщин с преэклампсией независимо от наличия ХПБ имеются выраженные изменения в структуре и функционировании МППК.

Причем нарушения фетоплацентарного кровотока в большинстве своем декомпенсированы и, определяя состояние внутриутробного плода, ограничивают время проведения подготовительных к родоразрешению мероприятий.

ГЛАВА 5. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

5.1. Комплексная терапия преэклампсии у женщин с ХПБ

Поскольку работа выполнялась на протяжении 15 лет, за которые несколько расширились представления о патогенезе и особенностях терапии преэклампсии, появились новые фармакологические возможности лечения полиорганной недостаточности, у нас имелась возможность сравнить и разработать определенные подходы проведения интенсивной терапии у таких женщин, а также сравнить результаты и исходы беременностей.

Отметим, что общие принципы терапии преэклампсии за указанный период времени практически не изменились и включают следующие мероприятия:

1. Родоразрешение после предварительной подготовки (стабилизация состояния матери, при необходимости профилактика РДС плода кортикостероидами).

2. Проведение гипотензивной терапии: α_2 -адреномиметик (метилдопа), блокатор кальциевых каналов (нифендипин), β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол, лабетолол), вазодилататоры миотропного действия (гидралазин) или, при наличии показаний, – верапамил, клонидин, амлодипин. В дальнейшем проведение управляемой нормотонии, при этом критериями целевой терапии являются САД 130-150 мм рт. ст., ДАД 80-95 мм рт. ст.

3. Проведение в профилактических целях противосудорожной терапии с использованием 25% раствора сульфата магния, по показаниям бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно. Отметим, что нагрузочная доза сульфата магния составляет 4-6 г сухого вещества в течение 10-15 мин, в дальнейшем – поддерживающая доза: 1-2 г сухого вещества в час.

4. Контроль водного баланса (восполнение ОЦК).

5. Профилактика отдаленных осложнений (антиагрегантная, дегидратационная терапия, медикаментозная седация, профилактика коагулопатии –

превентивное применение препаратов транексамовой кислоты (особенно в случаях хирургического родоразрешения) в дозах от 500 до 1000 мг или карбетоцин в дозе 100 мкг, препараты плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках; профилактика тромбоэмболических осложнений профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей).

б. Вместе с тем с учетом того факта, что контингентом являются женщины с подтвержденной ХБП, особое внимание уделялось нами выбору и объемам инфузионной терапии и контролю водно-электролитного баланса.

В настоящее время (с 2012 г.) при выборе ИТ мы руководствуемся следующими принципами:

1. Объем вводимых препаратов не превышает 1,2 л в сутки, в связи с чем широко используются дозаторы лекарственных средств.

2. До родоразрешения инфузию проводим только сбалансированными кристаллоидами.

3. Синтетические и органические коллоиды (гидроксилированные крахмалы, желатин и альбумин) используются после проведения родоразрешения и по строгим показаниям: выраженная гиповолемия, шок, кровопотеря, гипоальбуминемия.

Выработанная нами тактика интенсивной терапии позволила значительно снизить материнские и перинатальные потери (рис. 1).

Как видно из приведенного рисунка, число женщин из выделенных нами групп, умерших в связи с преэклампсией, уменьшилось почти в 3 раза. Отметим, что за весь период наблюдения и лечения в основной группе умерло 19 ($31,1 \pm 6,1\%$), а в группе сравнения – 11 ($15,3 \pm 4,3\%$) женщин, $p < 0,05$. Причем наибольшее число летальных исходов пришлось на период 2000–2005 гг. – 11 ($18,0 \pm 5,0\%$) в основной группе и 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) в группе сравнения. По мере разработки тактических подходов и появления новых фармакологических средств к 2015 году материнская смертность от преэклампсии

уменьшилась почти в 3 раза и в 2015 году в основной группе составила 3 ($4,9 \pm 2,7\%$), а в группе сравнения – 2 ($2,8 \pm 1,9\%$) случая.

Отметим, что, несмотря на разницу в показателях, достоверных различий в динамике исходов для матерей не зафиксировано.

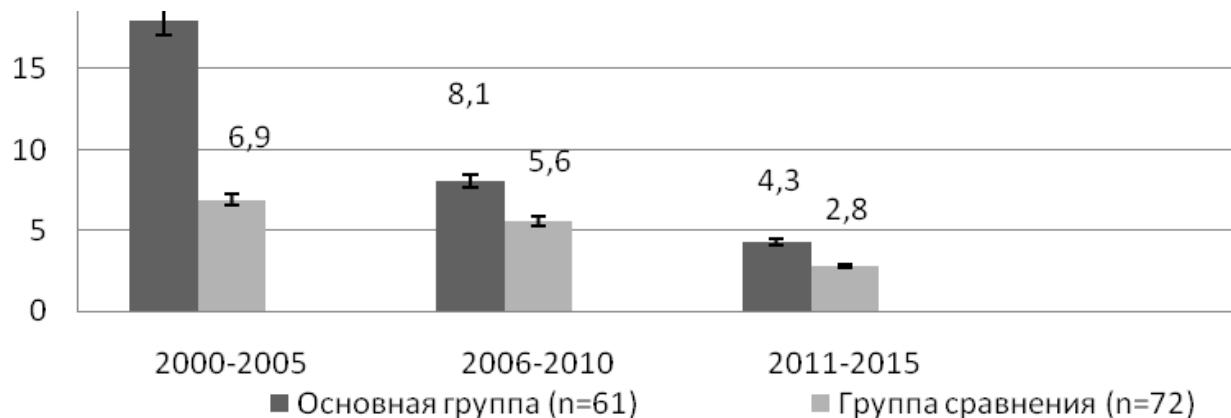


Рис. 1. Число женщин с преэклампсией, умерших в период 2000-2015 гг.

В результате к моменту завершения сбора клинического материала число женщин основной группы составило 42, группы сравнения – 61.

Что касается смерти новорожденных, то в основной группе в перинатальный период умерло за наблюдаемый период 22 ($36,1 \pm 6,2\%$) ребенка, в группе сравнения – 8 ($11,1 \pm 3,7\%$) детей, $p < 0,01$. Динамика детской смертности отражена на рис. 2.

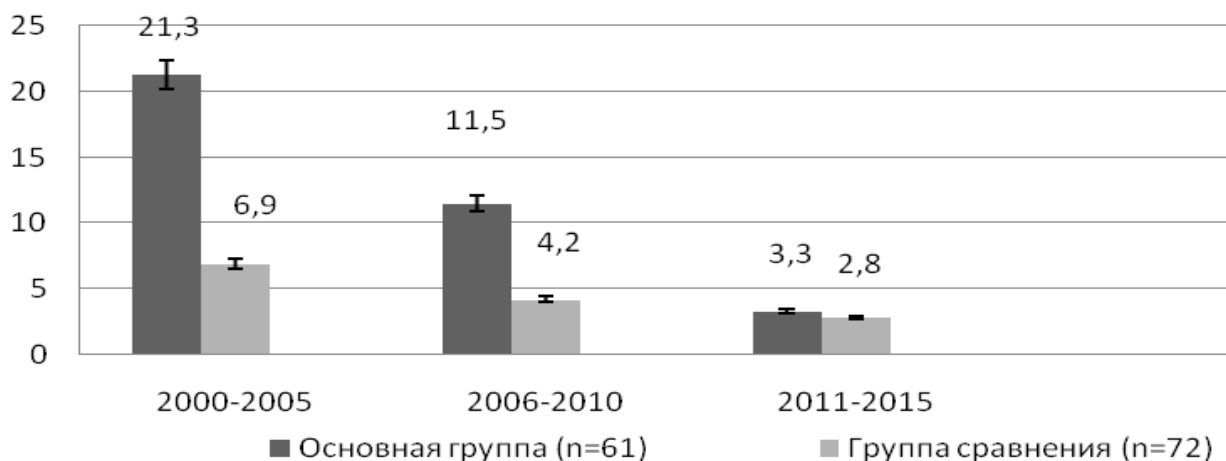


Рис. 2. Число детей, родившихся от женщин с преэклампсией и умерших в период 2000-2015 гг.

Отметим, что перинатальная смертность с 2000 по 2015 г. снизилась почти в 7 раз в основной группе и в 2,5 раза в группе сравнения.

5.2. Гемодинамические, иммунологические и биохимические эффекты комплексной терапии беременных с преэклампсией

Эффективность проводимой терапии беременных с преэклампсией оценивалась нами по улучшению клинического состояния и коррекции лабораторных показателей через 3, 5 и 7 дней от начала лечения.

Отметим, что основной целью терапии была стабилизация состояния женщины для проведения родоразрешения с минимальным риском для матери и ребенка.

Поскольку состояние женщин в выделенных нами группах расценивалось как требующее интенсивной терапии, самостоятельных родов ни у одной женщины не было. Всем проведена операция кесарево сечение по показаниям как со стороны матери, так и со стороны плода. У большинства женщин (до 36 недель беременности в основной группе было $93,4 \pm 3,1\%$ женщин, в группе сравнения $93,1 \pm 3,0\%$) сроки гестации предусматривали профилактику РДС плода. Преоперационная подготовка в среднем составляла $28,3 \pm 3,4$ часа.

Проведенная комплексная терапия способствовала стабилизации гемодинамических показателей в обеих группах (таблица П1 приложения).

Отметим, что на фоне проведения комплексной терапии уровень АДс к 7-му дню лечения у большинства женщин стабилизировался и в среднем составил $123,9 \pm 1,8$ мм рт. ст., что практически не отличалось от аналогичных данных в группе сравнения – $119,4 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Вместе с тем диастолическое давление корректировалось не так успешно и к 7 суткам терапии в основной группе составило $82,4 \pm 1,9$ мм рт. ст., а в группе сравнения – $77,9 \pm 1,2$ мм рт. ст, что достоверно ниже ($p < 0,05$). Показатель среднего динамического давления (СДД) в основной группе тоже достоверно отличался от аналогичного в группе сравнения и составил $98,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. против $91,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$) (рис. 3).

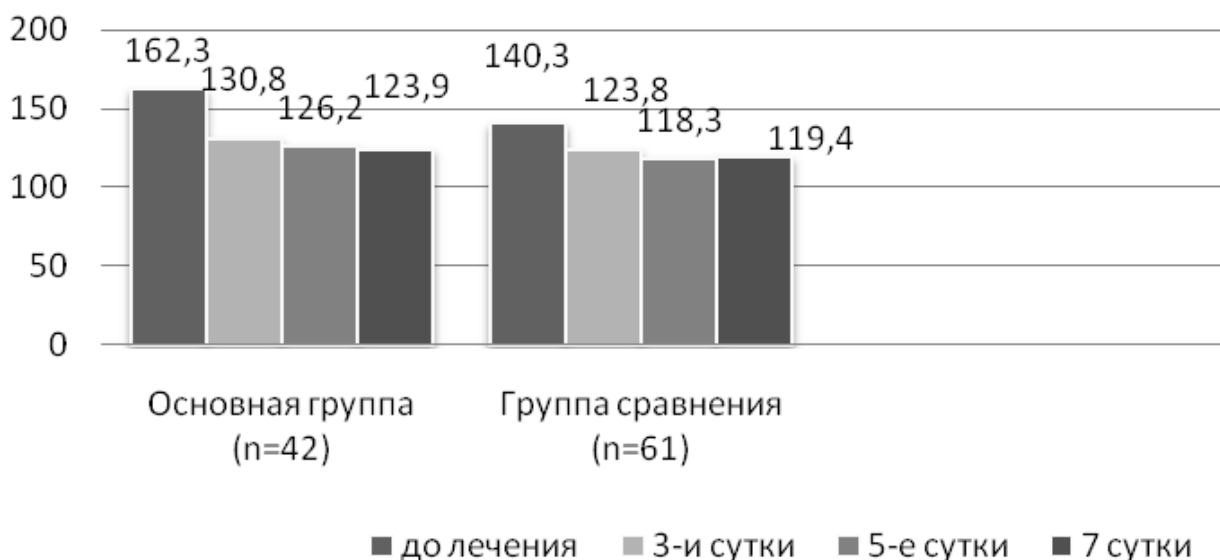


Рис. 3. Показатели систолического артериального давления у женщин выделенных групп в динамике лечения

Что касается остальных показателей, то наибольшие различия сохранились по ОПСС: в основной группе $1224,6 \pm 27,3 \text{ дин}^{-1} \text{ см}^{-5} \text{ м}^2$, в группе сравнения достоверно ниже – $1139,6 \pm 23,0 \text{ дин}^{-1} \text{ см}^{-5} \text{ м}^2$ ($p < 0,05$) (рис. 4).

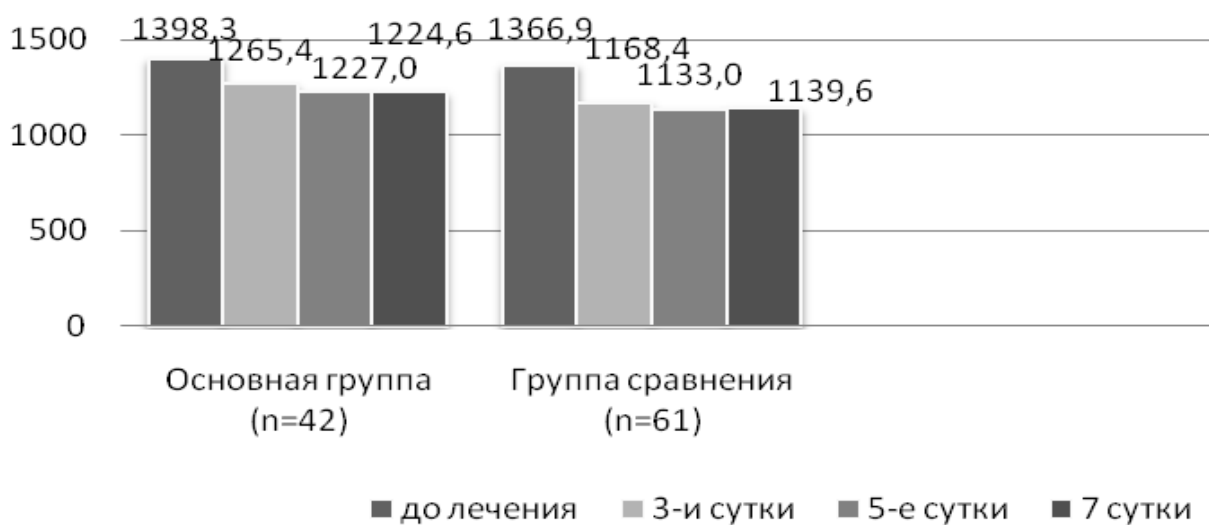


Рис. 4. Изменения ОПСС в динамике терапии женщин сравниваемых групп

По остальным гемодинамическим параметрам к 7 суткам лечения достоверных различий у женщин сравниваемых групп не получено.

Таким образом, использование комплексной терапии положительно отразилось на гемодинамических показателях, что особенно было выражено

в группе женщин, не страдающих ХБП и переживших тяжелую преэклампсию.

Результаты иммунологических исследований представлены в таблице П2 приложения.

Отметим, что иммунологические показатели мы оценивали через неделю от начала лечения, поскольку изменения в иммунной системе происходят медленнее, чем меняются гемодинамические параметры.

Оценивая результаты влияния комплексной терапии на иммунологический состав крови, укажем, что число лейкоцитов в обеих группах достоверно снизилось и к 7 дню терапии практически пришло в норму. В основной группе этот показатель составил $7,4 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе сравнения – $6,6 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (рис. 5).

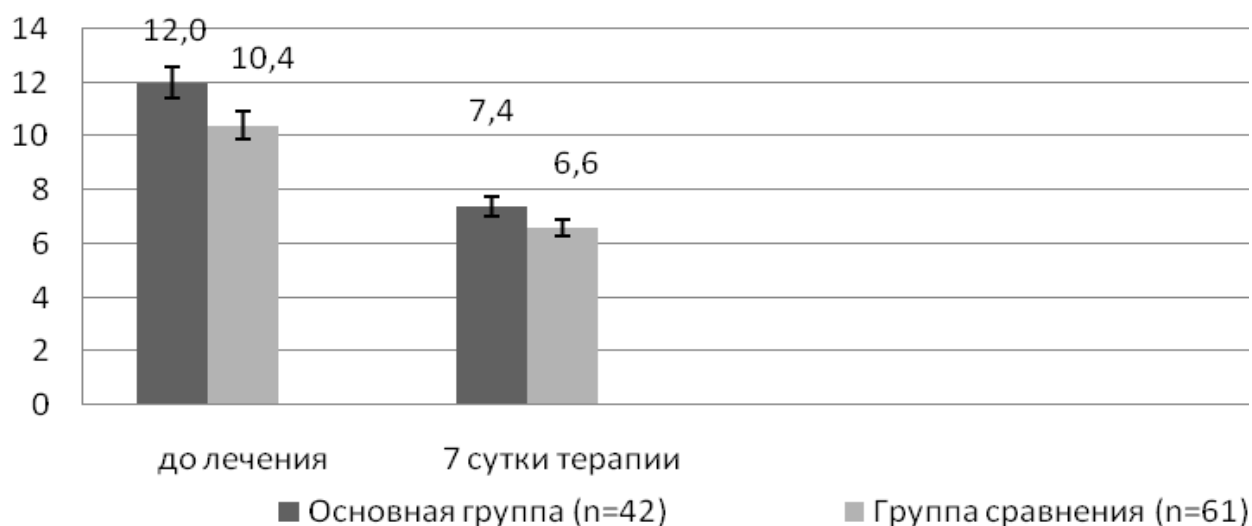


Рис. 5. Среднее содержание лейкоцитов крови у женщин сравниваемых групп в динамике терапии

Что касается остальных показателей, то достоверные различия были получены нами по таким, как абсолютное число лимфоцитов – $1588,3 \pm 145,3$ в основной группе и достоверно выше – $2415,6 \pm 200,6$ ($p < 0,01$) – в группе сравнения, абсолютное число Т-лимфоцитов – $924,4 \pm 10,4$ и $963,9 \pm 9,1$ ($p < 0,01$) соответственно.

Процентное число Т-лимфоцитов продолжало оставаться достоверно выше, чем в группе сравнения: $45,3 \pm 0,6\%$ против $39,3 \pm 1,0$ ($p < 0,001$) соответственно. Имели различия показатели соотношения ТФР/ТФЧ – в основной группе $2,8 \pm 0,1$, в группе сравнения $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что на фоне проводимой терапии этот показатель снизился почти вдвое в обеих группах.

Из остальных значимых показателей обращало на себя внимание процентное соотношение нейтрофилов: в основной группе их было достоверно меньше, чем в группе сравнения – $58,2 \pm 1,6\%$ и $71,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$) соответственно. Та же картина отмечалась и в абсолютных значениях – число нейтрофилов в основной группе также было достоверно меньше, чем в группе сравнения: $5174,5 \pm 219,2$ против $6059,3 \pm 90,1$ ($p < 0,001$) соответственно.

Кроме того, сохранялись достоверные различия в содержании циркулирующих иммунных комплексов: в основной группе показатель ЦИК составил $45,3 \pm 0,8$ усл.ед./л, в группе сравнения – $57,2 \pm 3,0$ усл.ед./л ($p < 0,01$).

На рис. 6 отражены изменения указанных показателей в основной группе в процессе проведения терапии.

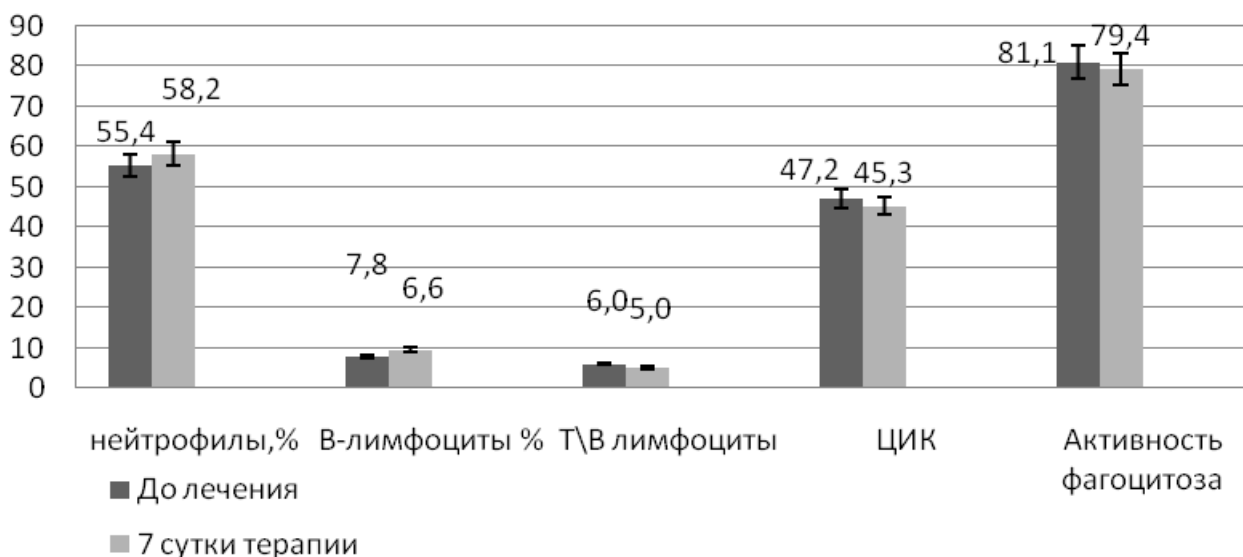


Рис. 6. Изменения основных иммунологических показателей крови в динамике лечения женщин основной группы (n=42)

Кроме перечисленных изменений обращает на себя внимание и динамика содержания Ig M в основной группе. Если до начала терапии этот показатель составлял $180,1 \pm 4,2$ мг%, то через неделю лечения число Ig M достоверно снизилось и составляло уже $167,1 \pm 4,0$ мг% ($p < 0,01$). Вместе с тем эта концентрация Ig M все равно была значительно выше нормальных показателей и соответствовала аналогичным показателям женщин с преэклампсией до лечения.

Таким образом, использование комплексной терапии было в полной мере оправданным. Оно способствовало эффективной коррекции не только гемодинамических показателей, но и иммунных изменений у женщин с преэклампсией на фоне ХБП. Далее нами был проведен анализ состояния новорожденных от женщин выделенных групп, о чем говорится в следующей подглаве.

5.3. Состояние новорожденных у женщин с преэклампсией и ХБП

Нами был проведен анализ состояния здоровья 39 новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и ХБП, – они составили основную группу – и 65 новорожденных от матерей с преэклампсией тяжелой степени – они составили группу сравнения.

Отметим, что все дети родились при сроках гестации от 32 до 37 недель. При этом в основной группе доношенных детей было 4 ($10,3 \pm 4,9\%$), недоношенных 30 ($76,9 \pm 6,8\%$) и глубоко недоношенных – 5 ($12,8 \pm 5,4\%$). В группе сравнения распределение было таким: 5 ($7,7 \pm 3,3\%$), 50 ($76,9 \pm 5,2\%$) и 10 ($15,4 \pm 4,5\%$) соответственно. Укажем, что практически у всех новорожденных имелись признаки недостаточности фетоплацентарного комплекса, что также оказывало влияние на массу тела.

Распределение новорожденных по массе тела представлено в таблице П13 приложения. Отметим, что достоверных различий по массо-ростовому коэффициенту в обеих группах не было. Средняя масса детей в основной группе составила $2420,4 \pm 117,3$ г, в группе сравнения – $2540,5 \pm 205,4$ г

($p > 0,05$). Средние показатели роста новорожденных в группах также не имели значимых различий и составили: в основной группе – $45,7 \pm 2,3$ см, в группе сравнения – $46,2 \pm 3,1$ см.

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что достоверных различий по массе тела внутри групп новорожденных не наблюдалось. Так, до 1500 г в основной группе было 5 ($12,8 \pm 5,4\%$) младенцев, в группе сравнения – 4 ($6,6 \pm 3,2\%$), весом до 2000 г – 3 ($7,7 \pm 4,3\%$) и 4 ($6,6 \pm 3,2\%$) соответственно. Вес от 2001 до 2500 г имели 9 ($23,1 \pm 6,8\%$) новорожденных из основной группы и 14 ($23,0 \pm 5,4\%$) из группы сравнения. Остальные дети родились с весом более 2500 г.

Что касается сопутствующей патологии, то наиболее часто встречалась хроническая и сочетанная гипоксия новорожденных, которая в основной группе была зарегистрирована у всех детей. Причем сочетанные формы в основной группе отмечались у 4 ($10,3 \pm 4,9\%$), а в группе сравнения – у 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) детей ($p > 0,05$) (рис. 7).

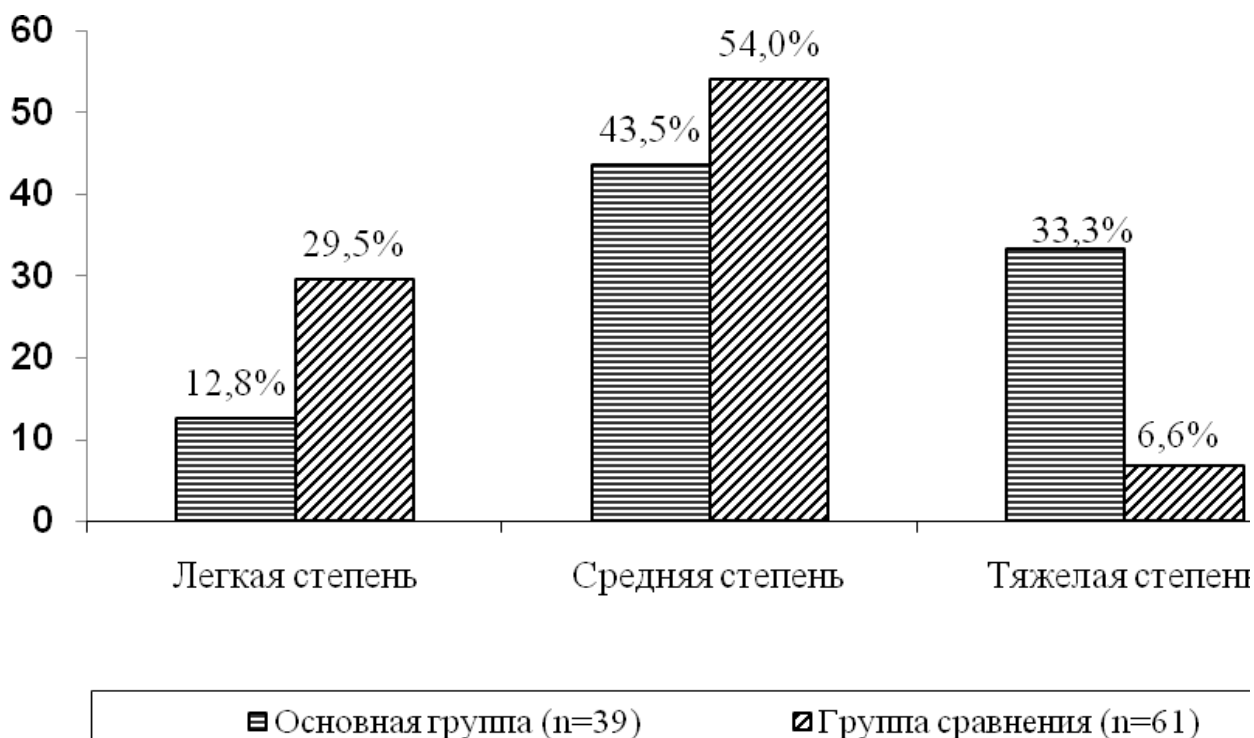


Рис. 7. Частота и степень тяжести хронической гипоксии у новорожденных в сравниваемых группах

Заслуживает внимания также задержка развития новорожденных, которая проявлялась в гипотрофии различной степени выраженности.

Так, детей с гипотрофией в основной группе было 27 (69,2±7,5%), а в группе сравнения – 22 (36,0±6,1%), что почти в 2 раза меньше ($p<0,01$). Кроме того, в основной группе достоверно чаще регистрировалась I степень гипотрофии – у 19 (48,7±8,1%) младенцев против 17 (27,8±5,7%) в группе сравнения ($p<0,05$) (рис. 8).



Рис. 8. Частота и степень выраженности сочетанной гипотрофии новорожденных в сравниваемых группах

Что касается нарушений мозгового кровообращения и родовой травмы, эти показатели также не имели достоверных различий и в основной группе составили 19 (48,7±8,1%), а в группе сравнения – 24 (39,4±6,3%) ($p>0,05$).

Особого внимания заслуживает синдром дыхательных расстройств новорожденных, который может привести к дыхательной недостаточности и гибели новорожденного. Недоношенных детей мы оценивали при помощи шкалы Сильвермана (таблица ПЗ приложения). СДР 1 степени при рождении был зарегистрирован у 11 (28,2±7,2%) детей в основной группе и у 16 (26,2±5,7%) в группе сравнения. СДР средней степени – у 2 (5,1±3,6%) и 1 (1,6±1,6%), тяжелой степени тяжести – у 2 (5,1±3,6%) и 1 (1,6±1,6%) соответственно в каждой группе ($p>0,05$).

Оценивая состояние новорожденных, отметим, что по частоте осложнений достоверных различий в группах не выявлено, поскольку в обеих группах женщин беременность осложнилась развитием тяжелой преэклампсии, независимо от причин, которые провоцировали ее возникновение (таблица П4 приложения).

Вместе с тем общее число осложнений на одного новорожденного в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения: 115 ($2,9 \pm 0,1$) и 146 ($2,4 \pm 0,2$) соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенный клинико-статистический анализ состояния новорожденных от матерей с преэклампсией с наличием или отсутствием ХБП свидетельствовал о значительных нарушениях состояния их здоровья, наиболее часто обусловленных хронической внутриутробной гипоксией, связанной, в свою очередь, с недостаточностью фетоплацентарного комплекса. Прерывание беременности раньше срока, обусловленное тяжестью состояния женщины, также оказывает неблагоприятное влияние на состояние новорожденного, несмотря на превентивные меры по профилактике синдрома дыхательных расстройств у таких новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия является одним из наиболее грозных осложнений гестационного периода. Частота этого заболевания не снижается, несмотря на определенные достижения как в области патофизиологии, так и в фармакологической практике (М.Д. Андреева, 2014; Н.Г. Белова, 2014; ВОЗ, 2012; A.S. Kvehaugen, 2012 и др.).

Наиболее тяжелые формы патологии развиваются у женщин, имевших до наступления беременности нарушения состояния здоровья, к которым относятся и хроническая болезнь почек (Х.Л. Атабаева, 2014; Р.Б. Балтер и соавт., 2014; З.Е. Ержан, 2013; S. Lisonkova, 2014 и др.) . В настоящей работе нами была предпринята попытка систематизировать результаты многолетних исследований, касающихся диагностики и терапии преэклампсии, особенно таких состояний, которые развиваются у женщин с ХБП. Основной целью работы при этом было снижение материнской и младенческой смертности, связанной с развитием преэклампсии.

Для выполнения поставленных задач в течение 15 лет в Teaching Hospital (с 1998 по 2014 гг.) нами были проспективно обследованы и родоразрешены 133 женщины с преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени. 61 из них имела хроническое заболевание почек – эти пациентки составили основную группу, а 72 беременные не имели хронического заболевания почек и составили группу сравнения. Обследуемые женщины проживали в Судане на протяжении всей жизни.

При обследовании беременных использовали общепринятые методы: сбор анамнеза, опрос по поводу жалоб, осмотр и общелабораторные исследования. При сборе анамнеза особое внимание обращалось на наследственный и семейный анамнез, перенесенные гинекологические заболевания, число родов и абортов, особенности течения послеродовых периодов и оперативные вмешательства. Учитывались также возраст менархе, особенности менструальной функции, наличие у женщины соматических заболеваний, эндокрин-

ной патологии, признаков метаболического синдрома. Все данные, полученные при обследовании, вносились в специально составленную анкету, анализировались и статистически обрабатывались.

Комплексное обследование беременных проводилось в день поступления, на 3-е, 5-е и 7-е сутки.

Возраст пациенток колебался от 16 до 40 лет. Средний возраст женщин в основной группе составил $24,9 \pm 2,2$ года, в группе сравнения – $24,7 \pm 2,1$ года.

В основной группе было 8 ($13,1 \pm 4,3\%$) работающих женщин, в группе сравнения – 11 ($15,3 \pm 4,3\%$). Остальные женщины вели домашнее хозяйство.

Высшее образование имели 9 беременных ($14,8 \pm 4,6\%$) в основной группе и 11 женщин ($15,3 \pm 4,3\%$) в группе сравнения. У остальных было среднее и начальное образование.

Что касается менструальной функции, то у всех женщин она была сохранена. Возраст менархе у пациенток колебался в пределах от 10 до 16 лет. Средний возраст начала менструаций у женщин основной группы составил $11,2 \pm 1,3$ года, у пациенток группы сравнения – $11,8 \pm 1,1$ года ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что позднее наступление менархе (16 лет и старше) отмечалось практически с одинаковой частотой у пациенток обеих групп. До 11 лет менструации начались у 1 ($1,6 \pm 1,6\%$) женщины основной группы и у 3 ($4,2 \pm 2,4\%$) в группе сравнения ($p > 0,05$).

На регулярный менструальный цикл до наступления настоящей беременности указывали все беременные в группах, однако продолжительность менструального цикла была различной внутри групп.

Нормальную продолжительность менструального цикла (26-30 дней) до наступления настоящей беременности отмечали 47 ($77,0 \pm 5,4\%$) женщин основной группы и 52 ($72,2 \pm 5,3\%$) группы сравнения. У 10 ($16,4 \pm 4,8\%$) пациенток в основной группе и у 14 ($19,4 \pm 4,7\%$) в группе сравнения менструальный цикл имел продолжительность от 22 до 25 дней, у остальных женщин продолжительность регулярного менструального цикла была более 31 дня.

Среднее число дней менструального кровотечения в обеих группах колебалось от 3 до 7 дней и в среднем составило в основной группе $4,5 \pm 1,2$ дня, в группе сравнения $4,1 \pm 1,4$ дня ($p > 0,05$). Отметим, что все женщины указывали на умеренный объем менструального кровотечения до наступления настоящей беременности.

Большинство женщин в обеих группах начали половую жизнь в возрасте до 21 года: $81,8 \pm 4,9\%$ в основной группе и $77,8 \pm 4,9\%$ в группе сравнения.

При изучении акушерского анамнеза было установлено, что у 24 ($39,4 \pm 6,3\%$) женщин в основной группе и у 29 ($40,3 \pm 5,8\%$) в группе сравнения настоящая беременность была первой, остальные женщины имели повторную беременность.

Подчеркнем, что проведение медицинских абортов в Судане запрещено законодательно, а исключения составляют только те ситуации, которые связаны с угрозой для жизни женщины или нарушением развития эмбриона.

Достоверных различий по показателям акушерского анамнеза, а также по паритету беременностей и родов в сравниваемых группах не выявлено. Указаний на осложнения родов и прерываний беременности в обеих группах женщин не было.

Анализ гинекологического анамнеза свидетельствовал о том, что наиболее часто встречающейся патологией были воспалительные заболевания. Так, на сальпингит и оофорит указали 11 ($18,0 \pm 4,9\%$) женщин в основной группе и 8 ($11,1 \pm 3,7\%$) в группе сравнения, воспалительная болезнь шейки матки отмечалась 37 ($60,7 \pm 6,3\%$) женщинами и 34 ($47,2 \pm 5,9\%$) соответственно. 17 ($27,7 \pm 5,7\%$) пациенток в основной группе и 21 ($29,1 \pm 5,3\%$) в группе сравнения указали на перенесенные воспаления вульвы и влагалища. Значительное число женщин отмечали опущение стенок влагалища – таких пациенток было 15 ($24,5 \pm 5,6\%$) и 19 ($26,4 \pm 5,2\%$) соответственно. Часть женщин указывала на имевшиеся до беременности нейроэндокринные нарушения.

ния, в частности на синдром предменструального напряжения: таких женщин в основной группе было 14 ($22,9 \pm 5,4\%$), в группе сравнения – 11 ($15,3 \pm 4,2\%$). Отметим, что информацию о перенесенных заболеваниях мы получали исключительно от женщин, никакой сопроводительной медицинской документации предоставлено не было.

Из перенесенных соматических заболеваний наиболее часто встречалась патология сосудистой системы, в частности варикозное расширение вен нижних конечностей. Таких пациенток в основной группе было 18 ($29,5 \pm 5,9\%$), в группе сравнения – 21 ($29,1 \pm 5,4\%$).

Кроме того, в обеих группах имелись указания на заболевания дыхательной системы – 3 ($4,9 \pm 2,8\%$) и 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) соответственно, заболевания системы пищеварения – 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) и 8 ($11,1 \pm 3,7\%$), а также на предшествующую беременности патологию молочных желез – 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) в основной группе и 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) в группе сравнения. У 6 ($9,8 \pm 3,8\%$) женщин в основной группе и у 7 ($9,7 \pm 3,5\%$) в группе сравнения отмечалось ожирение различной степени. Однако достоверных различий по соматическим заболеваниям, за исключением хронической болезни почек, у женщин сравниваемых групп не было.

Таким образом, анамнестические указания на перенесенные гинекологические и соматические заболевания, а также данные об особенностях репродуктивной функции до наступления настоящей беременности позволили заключить, что развитию преэклампсии предшествовали воспалительные заболевания половых органов, патология сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, нейроэндокринные нарушения (ожирение). Поскольку выделенные нами группы женщин достоверно различались только по наличию хронической болезни почек, в то время как по другим нозологическим формам достоверных различий не выявлено, в дальнейшем мы интерпретировали полученные результаты обследования и терапии этих пациенток как сопоставимые.

Изменения артериального давления при преэклампсии во многом обуславливают тактику ведения таких пациенток и являются одним из критериев определения тяжести состояния пациентки. Однако в нашей ситуации динамического наблюдения за гемодинамическими изменениями в процессе беременности у женщин, поступивших в стационар, не проводилось, а исходный уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений был неизвестен. Поэтому мы не стали делить группы по степени тяжести преэклампсии, а оценили средние показатели в зависимости от наличия хронического заболевания почек.

Было установлено, что АДс у беременных с преэклампсией на фоне хронической болезни почек составило в среднем $162,3 \pm 3,4$ мм рт. ст., что достоверно выше показателей женщин с преэклампсией без хронической болезни почек, у которых этот показатель был $140,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В процентном соотношении показатель женщин основной группы выше на 13,6%. Достоверного различия в показателях АДд не выявлено. В основной группе АДд составило в среднем $93,6 \pm 1,6$ мм рт. ст, в группе сравнения – $91,9 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Достоверные различия были получены нами по таким гемодинамическим показателям, как ударный объем (УО) – в основной группе $72,3 \pm 1,1$ мл, в группе сравнения $76,9 \pm 0,9$ мл – и фракция выброса (ФВ): $74,2 \pm 0,4\%$ и $71,6 \pm 0,5\%$ соответственно ($p < 0,001$).

Минутный объем сердца (МОС) в основной группе в среднем составил $6,8 \pm 0,1$ л/мин, в группе сравнения – $6,3 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,001$). Достоверная разница была отмечена также в показателях сердечного индекса (СИ): в основной группе он составил $2,8 \pm 0,1$ лДмин/м², а в группе сравнения $2,3 \pm 0,1$ лДмин/м² ($p > 0,01$).

По остальным показателям достоверных различий в группах женщин не выявлено.

Значимый для выбора объема инфузионной терапии показатель – фактический объем циркулирующей крови (ОЦКф) – в основной группе соста-

вил $4881,9 \pm 109,5$ мл, в группе сравнения – $5140,7 \pm 88,0$ мл ($p > 0,05$). Вместе с тем дефицит объема циркулирующей крови ($\Delta OЦК$), рассчитанный по величине индекса дефицита конечно-диастолического объема ($\Delta KДO$) (Брагин Ю.А., Марусов А.П., Федоткина Е.П., 2008), у женщин с хроническим заболеванием почек был достоверно больше: $575,1 \pm 36,2$ мл против $434,5 \pm 34,1$ мл у женщин без этого заболевания ($p > 0,05$).

Таким образом, все рассматриваемые показатели женщин с преэклампсией значительно отличались от физиологических параметров нормальной беременности. Вместе с тем у женщин с преэклампсией на фоне хронической болезни почек были достоверно более выражены изменения, касающиеся центральной гемодинамики, определяющей гипертензивный ответ организма. Что касается периферической сосудистой реакции, то в основной группе на фоне аналогичной величины индекса конечно-диастолического объема был достоверно больше дефицит объема циркулирующей крови, что в конечном итоге определяло тяжесть гиповолемических нарушений.

Для адекватного выбора терапии и оценки степени тяжести преэклампсии у всех женщин при поступлении определялись гематологические показатели.

У женщин с преэклампсией на фоне ХБП достоверно ниже были такие показатели, как содержание гемоглобина ($95,8 \pm 3,9$ г/л), число тромбоцитов ($149,3 \pm 4,7 \cdot 10^9$ /л). В группе сравнения эти показатели составили $107,2 \pm 2,8$ г/л и $163,5 \pm 1,7 \cdot 10^9$ /л соответственно ($p < 0,05$). В то же время у женщин с преэклампсией на фоне ХБП был достоверно выше индекс интоксикации – $2,3 \pm 0,12$ у.е. против $1,9 \pm 0,13$ у.е. ($p < 0,05$) – и доля эозинофилов в периферической крови: $2,81 \pm 0,23\%$ и $1,01 \pm 0,38\%$ соответственно ($p < 0,001$). Полученные различия мы связываем с имеющими место иммунологическими сдвигами, более выраженными при преэклампсии, протекающей на фоне ХБП.

Далее мы рассмотрели биохимические показатели, отражающие адаптационные возможности организма, состояние гомеостаза и степени компенсации изменений обменных процессов, вызванных в том числе ХБП.

В процессе обследования установлено, что нарушения липидного обмена у женщин с хронической болезнью почек были более выражены, чем у пациенток с преэклампсией без экстрагенитальной патологии. Достоверно выше были показатели креатинина ($175,21 \pm 3,4$ мкмоль/л в основной группе и $72,30 \pm 3,10$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$), мочевины ($15,47 \pm 0,35$ мкмоль/л в основной группе и $72,30 \pm 3,10$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$). Значительные различия были получены по содержанию холестерина ($13,80 \pm 0,45$ ммоль/л в основной группе и $7,60 \pm 0,38$ ммоль/л в группе сравнения, $p < 0,001$) и липидов. Так, в основной группе были достоверно выше такие показатели липидного спектра, как β -липопротеины ($88,20 \pm 3,10$ ммоль/л), пре- β -липопротеины ($46,20 \pm 2,50$ ммоль/л) и ЛДГ ($528,7 \pm 71,0$ ед/л). В группе сравнения они составили $51,88 \pm 1,57$ ммоль/л, $24,25 \pm 2,13$ ммоль/л и $328,9 \pm 61,3$ ед/л соответственно ($p < 0,001$).

Выраженная дислипидемия у женщин с преэклампсией на фоне ХБП ускоряет прогрессирование почечной недостаточности и усугубляет состояние женщины. Кроме липидного спектра значение имеют показатели свободного гемоглобина, повышение уровня которого рассматривается как маркер угрозы развития гемолиза.

Важнейшими составляющими гомеостаза являются показатели белкового спектра крови. Было установлено, что при развитии преэклампсии на фоне ХБП наблюдается снижение содержания общего белка в сыворотке крови до $59,02 \pm 1,15$ г/л, при электрофорезе обычного разрешения имело место достоверное снижение уровня альбуминов до $40,20 \pm 2,40\%$ и повышение уровня γ -глобулинов до $24,80 \pm 1,10\%$. Кроме того, отмечалось снижение соотношения альбумин/глобулиновых фракций. Это свидетельствует о весьма существенном изменении белкового обмена у беременных с преэклампсией на фоне ХБП.

Анализ протеинограмм электрофореза высокого разрешения, который позволяет проводить качественную оценку белкового спектра крови, свидетельствовал о том, что у женщин с преэклампсией, развившейся на фоне

ХБП, наблюдается относительное снижение фракций преальбумина, альбумина, трансферрина и фибриногена. Кроме того, отмечено достоверное повышение уровня β -липопротеинов (в 3,5 раза) и иммуноглобулинов, а также имеет место тенденция к повышению уровня α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина по сравнению с женщинами с преэклампсией, не страдающими ХБП.

Необходимо отметить, что повышение уровня β - и пре- β -липопротеинов у пациенток с ХБП отмечается как при количественном измерении, так и при исследовании сыворотки крови методом электрофореза.

В последние годы большое значение придается качественным характеристикам структуры белка, его способности связывать биологически активные вещества.

С учетом ХБП у женщин, поступивших в стационар с преэклампсией, для прогнозирования развития тяжелой полиорганной недостаточности и разработки тактики терапии важно было определить не только общую концентрацию альбумина, но и состояние связывающих центров его молекулы, поскольку отношение ОКА/ЭК А (РСА) не зависит от содержания в крови альбумина и определяется только состоянием центров связывания. В норме РСА близка к 1 (или к 100%).

Нами был определен показатель «индекс токсичности альбумина» (Т), который характеризует загруженность центров связывания альбумина и показатель ССП, характеризующий способность плазмы крови связывать метаболиты.

Анализ функционального состояния альбумина показал увеличение индекса заполнения альбумина токсическими веществами (Т), снижение РСА и ССП у беременных с преэклампсией, развившейся на фоне ХБП, что указывает на глубокие метаболические нарушения.

Полученные показатели функционального состояния альбумина у женщин с преэклампсией без ХБП несколько отличались от показателей основ-

ной группы: у них был сравнительно высокий уровень РСА, что указывало на более благоприятный прогноз для этой группы пациенток.

Проведенный нами далее сравнительный анализ показателей кислотно-основного состояния крови свидетельствовал о признаках метаболического ацидоза на фоне дыхательного (респираторного) алкалоза, который проявлялся в снижении концентрации бикарбоната, дефиците оснований и снижении напряжения углекислого газа.

Показатели артериальной крови у беременных основной группы также отличались от показателей группы сравнения. В основной группе более выражено снижение содержания гемоглобина и уменьшение кислородной емкости крови. Вместе с тем парциальное напряжение кислорода в группах практически не отличалось, что указывало на незначительное изменение газообменной функции легких.

Кроме того, у женщин с ХПБ было выявлено достоверно более низкое по сравнению с женщинами группы сравнения напряжение CO_2 в артериальной крови, что свидетельствовало о наличии гипервентиляции, которая могла быть компенсаторной в ответ на метаболический ацидоз.

При сравнении показателей венозной крови у беременных основной группы следует отметить достоверное снижение парциального напряжения и содержания кислорода, повышение артериовенозной разницы по кислороду и соответственно повышение коэффициента экстракции кислорода из артериальной крови. Все это свидетельствовало о глубокой гипоксии и было обусловлено прежде всего расстройствами микроциркуляции вследствие распространенных изменений стенок микрососудов, повышения агрегации форменных элементов крови, повышения ее вязкости, свертываемости.

Анализ параметров кислотно-основного состояния у большинства обследованных беременных женщин в обеих группах выявил признаки метаболического ацидоза на фоне дыхательного (респираторного) алкалоза.

Газовый состав крови у беременных с преэклампсией на фоне ХБП характеризовался нормальным содержанием кислорода в артериальной (капил-

лярной) крови, значительным повышением в венозной крови и соответственно снижением коэффициента экстракции кислорода из артериальной крови: КЭК у беременных женщин основной группы составил $11,83 \pm 1,31\%$, у беременных группы сравнения – $50,66 \pm 4,11\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при наличии ХБП у беременных с преэклампсией резко снижается потребление кислорода, что, возможно, связано с нарушениями микроциркуляции, когда шунтирование кровотока в тканях осуществляется по артерио-венозным анастомозам, минуя обменные капилляры. В этом случае венозная кровь обогащается кислородом, в то время как ткани испытывают гипоксию.

Еще одна возможная причина повышения содержания кислорода в венозной крови – изменение кислородсвязывающих свойств гемоглобина. Такой феномен имеет место при тяжелой длительной гипоксии на фоне снижения органических фосфатов в эритроцитах. При этом кривая диссоциации оксигемоглобина отклоняется влево (А.А. Адарцев, 2013; Э.М. Джобава, 2014; G. Dekker et al., 2011 и др.).

Таким образом, при преэклампсии, независимо от наличия экстрагениальной патологии, кислородсвязывающие свойства молекулы гемоглобина практически не изменены, а наиболее вероятной причиной развития гипоксии у беременных является нарушение микроциркуляции (P. Liu et al., 2014; A.O. Odibo et al., 2011 и др.).

Течение физиологической беременности всегда сопровождается повышенной нагрузкой на все органы и системы, включая иммунную, которая относится к категории основных гомеостатических систем (B. Lamarca, 2010).

Развитие плода предусматривает риск поступления в кровоток матери плодовых антигенов, приводящих к изменениям иммунного гомеостаза матери, инициации иммунного ответа, что в совокупности с другими факторами определяет развитие системных нарушений, требующих коррекции (Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская, 2015).

Нами были исследованы основные показатели иммунного статуса пациенток с преэклампсией до начала комплексной терапии. Установлено, что общее количество лейкоцитов у женщин основной группы составило $6,4 \pm 12,0 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, а группы сравнения – $10,4 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Относительное содержание лимфоцитов при этом у женщин с преэклампсией, развившейся на фоне ХБП, было достоверно меньше, чем у беременных группы сравнения: $18,2 \pm 0,3\%$ и $19,8 \pm 0,4\%$ соответственно ($p < 0,01$). Абсолютное число лимфоцитов у женщин основной группы также было достоверно меньше, чем в группе сравнения: $1207,8 \pm 15,6$ и $2625,95 \pm 130,8$ соответственно ($p < 0,001$).

Такая лимфопения, на наш взгляд, могла быть обусловлена эндотоксикозом, более выраженным при поражении почек у обследуемых нами беременных, или нарушением обмена глюкокортикоидов.

Абсолютное число Т-лимфоцитов у женщин основной группы составило $919,7 \pm 11,9$, относительное – $45,97 \pm 0,7\%$, что не имело достоверных отличий от показателей группы сравнения – $941,8 \pm 9,7$ и $47,1 \pm 0,5$ соответственно ($p > 0,05$).

Вместе с тем на фоне достаточно небольшого общего числа Т-клеток обнаружено повышенное содержание относительного количества нулевых лейкоцитов в периферической крови беременных обеих групп – $46,3 \pm 0,9\%$ и $45,7 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). По этому показателю достоверных различий в группах выявлено не было.

Показатель лейко-Т-индекса, отражающий степень иммунодефицита, у женщин основной группы составил $7,0 \pm 0,2$, что достоверно ниже показателя группы сравнения – $8,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Вышесказанное позволяет расценить изменения в содержании Т-лимфоцитов как результат глубокого угнетения клеточного звена иммунитета при ХБП.

Отметим, что у женщин основной группы был достоверно выше иммунорегуляторный индекс (ТФР/ТФЧ), который составил $4,4 \pm 0,2$ против

3,6±0,1 в группе сравнения ($p<0,001$), что также указывает на недостаточность иммунного ответа.

Супрессия Т-клеточного иммунитета сопровождалась угнетением системы неспецифического иммунитета. Так, абсолютное число нейтрофилов у женщин основной группы составило 4831,0±61,4, а относительное 55,4±0,8%, в то время как при эклампсии без ХПБ эти показатели были достоверно выше – 6439,8±62,0 и 77,9±0,9% соответственно ($p<0,001$).

Активность нейтрофилов, определенная нами с помощью НСТ-теста, у женщин основной группы составила 10,7±0,4, что достоверно ниже аналогичного показателя группы сравнения – 12,2±0,3 ($p<0,001$).

Выявленные низкие значения указывали на угнетение кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов (напряженность функционирования нейтрофилов), обусловленное преимущественной их депрессией при тяжелых формах преэклампсии.

Индекс нагрузочных тестов Е-РОЛ/Е-РОН в обеих группах составил 1,2±0,04, что тоже свидетельствовало о напряженности иммунной системы.

Что касается иммуноглобулинов, содержание которых отражает активизацию аутоиммунных процессов, то среднее содержание Ig А в основной группе составило 124,7±2,6 мг%, в то время как в группе сравнения – 113,9±2,4 мг%. Те же тенденции наблюдались и в отношении Ig М: 180,1 ±4,2 мг% и 167,5±1,8 мг% соответственно ($p<0,05$). Достоверных различий в содержании Ig G в группах выявлено не было. Отметим, что высокое содержание IgМ может являться следствием деструктивных процессов в органах и тканях, отражая таким образом степень тяжести полиорганной недостаточности.

Содержание ЦИК у женщин с преэклампсией с ХБП было ниже, чем у женщин с преэклампсией без ХБП, что, на наш взгляд, свидетельствовало о депрессии антителообразования как процесса истощения резервов иммунитета.

Таким образом, можно заключить, что у беременных с преэклампсией функционирование иммунной системы характеризуется:

- лейкопенией в периферической крови;
- абсолютной лимфоцитопенией;
- недостаточностью клеточного звена иммунитета (абсолютная и относительная Т-лимфоцитопения, повышение лейко-Т-индекса и соотношения Т-лимфоциты/В-лимфоциты);
- нарушением соотношения ТФР/ТФЧ-лимфоциты в сторону увеличения ТФР-лимфоцитов;
- относительной и абсолютной нейтрофилопенией;
- выраженной активацией нейтрофильных гранулоцитов (повышение показателей НСТ-теста);
- усилением активности фагоцитоза;
- повышением уровня IgM и IgA и снижением IgG и ЦИК.

При поступлении в стационар срок гестации у женщин в группах колебался от 32 до 38 недель и распределение женщин по срокам беременности было достаточно однородным. Подавляющее большинство женщин имели срок беременности 35-36 недель (42 (68,8±6,0%) в основной группе и 49 (68,1±5,5%) в группе сравнения). Глубоко недоношенная беременность была у 15 (24,6±5,5%) женщин с преэклампсией и ХБП и у 18 (25,0±5,1%) в группе сравнения. У остальных женщин беременность соответствовала по срокам доношенной: 4 (6,6±3,2%) в основной группе и 5 (6,9±3,1%) в группе сравнения.

Функциональные изменения в фетоплацентарной системе мы оценивали по данным ультразвуковой фетометрии. Учитывались такие размеры плода, как бипариетальный (БПР) размер головки плода, длина бедра (ДБ), а также диаметр живота (ДЖ).

Было установлено, что в срок 32-34 недели, несмотря на признаки СЗРП 1-й степени у отдельных женщин, достоверных различий фетометрических параметров в группах не выявлено.

У женщин с преэклампсией и сроком беременности 35-36 недель отставание в развитии плодов было более существенным и по совокупности критериев соответствовало СЗРП 1-2 степени. У тех женщин, которые доносили беременность до 37 недель, регистрировался асимметричный тип СЗРП 2-3 степени. Отставание параметров фетометрии от параметров, соответствующих нормальному сроку беременности, достигало 3 недель гестации. Отметим, что у женщин с ХПБ эти нарушения были достоверно больше выражены.

Для оценки степени выраженности внутриутробной гипоксии плода нами применялся метод не прямой КТГ. Мониторинг проводился практически в непрерывном режиме – как при поступлении, так и в процессе проведения терапии.

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что достоверных различий в состоянии плодов у женщин с преэклампсией не было. Вместе с тем у 13 ($21,3 \pm 5,3\%$) беременных основной группы и 17 ($23,6 \pm 5,0\%$) группы сравнения регистрировалась нормограмма КТГ.

У 39 ($63,9 \pm 6,2\%$) женщин основной группы и 45 ($62,5 \pm 5,7\%$) беременных группы сравнения имелись признаки внутриутробной гипоксии плодов: базальный ритм колебался в пределах 100-110 или 150-170 уд/мин, сердечный ритм был монотонным (с вариабельностью амплитуды базального ритма 5-10 уд/мин) либо наоборот – более 25 уд/мин более чем за 40 минут исследования, на КТГ регистрировались спорадические децелерации, акцелерации практически отсутствовали.

У остальных женщин ситуация требовала немедленного родоразрешения, поскольку картина КТГ отражала глубокие внутриутробные нарушения состояния плодов: снижение частоты сердечных сокращений в пределах 100-110, глубокие децелерации, отсутствие шевелений. Таких женщин в основной группе было 9 ($14,6 \pm 5,6\%$), в группе сравнения – 10 ($13,9 \pm 4,1\%$) ($p > 0,05$).

Госпитализация беременных сопровождалась обязательным ультразвуковым исследованием фетоплацентарной системы с доплерографическим сканированием.

Толщина плаценты у женщин основной группы составила $2,4 \pm 0,05$ см, группы сравнения – $2,7 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$). У всех женщин как в основной, так и в сравниваемой группе локализация плаценты была нормальной.

Что касается ультразвуковой структуры плаценты, то практически у всех женщин в обеих группах степень зрелости плаценты оценивалась как третья (отметим, что сроки беременности при поступлении в стационар всех женщин приближались к доношенной беременности). У 42 ($68,8 \pm 6,0\%$) женщин в основной группе и у 51 ($70,8 \pm 5,4\%$) в группе сравнения в структуре плаценты были обнаружены эконегативные включения.

Исследования гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» показали, что у всех женщин имелись нарушения различной выраженности. Нарушения маточно-плацентарного и/или плодового кровотока были выявлены у всех женщин в обеих группах. Причем критические нарушения (III степень) отмечались у 5 ($8,1 \pm 3,5\%$) женщин в основной группе и у 6 ($8,3 \pm 3,2\%$) в группе сравнения ($p > 0,05$). Различия в группах были получены по показателю IA степень (компенсированная форма недостаточности, нарушения ограничиваются только маточно-плацентарным кровотоком). В основной группе таких женщин было достоверно меньше, чем в группе сравнения: 3 ($4,9 \pm 2,8\%$) и 11 ($15,3 \pm 4,3\%$) соответственно. Различия имелись и по показателю II степень (начало декомпенсации, нарушения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока): в основной группе женщин с такими нарушениями было достоверно больше, чем в группе сравнения, – 44 ($72,1 \pm 5,8\%$) и 37 ($51,3 \pm 5,9\%$) соответственно ($p < 0,05$).

У женщин основной группы достоверно выше, чем у женщин группы сравнения, пульсационный индекс: MAd составил $0,79 \pm 0,01$, MAs – $0,79 \pm 0,01$ и AP – $1,62 \pm 0,03$ против $0,68 \pm 0,02$, $0,67 \pm 0,03$ и $1,54 \pm 0,02$ соответственно ($p < 0,001$).

Систолю-диастолическое соотношение в маточных сосудах и артериях пуповины также достоверно различалось. Так, в МАd в основной группе оно составило $2,79 \pm 0,04$, в группе сравнения $2,27 \pm 0,03$ ($p < 0,001$); в МАs $2,29 \pm 0,01$ и $1,91 \pm 0,03$ соответственно ($p < 0,001$); в артерии пуповины $2,63 \pm 0,01$ и $2,57 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Что касается индекса резистентности, то тут достоверные различия были получены только в правой маточной артерии. В основной группе он был выше, чем в группе сравнения: $0,77 \pm 0,02$ и $0,67 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

Анализируя полученные результаты, отметим, что у женщин с преэклампсией независимо от наличия ХПБ имеются выраженные изменения в структуре и функционировании МППК. Причем нарушения фетоплацентарного кровотока в большинстве своем декомпенсированы и, определяя состояние внутриутробного плода, ограничивают время подготовки к родоразрешению.

Поскольку работа выполнялась на протяжении 15 лет, за которые несколько расширились представления о патогенезе и особенностях терапии преэклампсии, появились новые фармакологические возможности лечения полиорганной недостаточности, у нас имелась возможность сравнить и разработать определенные подходы к проведению интенсивной терапии у женщин с преэклампсией, а также сравнить результаты и исходы беременностей.

Отметим, что общие принципы терапии преэклампсии за указанный период времени практически не изменились и включают:

1. Родоразрешение после предварительной подготовки (стабилизация состояния матери, при необходимости профилактика РДС плода кортикостероидами).

2. Проведение гипотензивной терапии: $\alpha 2$ -адреномиметик (матилдопа), блокатор кальциевых каналов (нифендипин), β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол, лабетолол), вазодилататоры миотропного действия (гидралазин) или, при наличии показаний, – верапамил, клонидин, амлоди-

пин. В дальнейшем проведение управляемой нормотонии, при этом критериями целевой терапии являются САД 130-150 мм рт. ст., ДАД 80-95 мм рт. ст.

3. Проведение профилактики противосудорожной терапии с использованием 25% раствора сульфата магния, по показаниям бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно. Отметим, что нагрузочная доза сульфата магния составляет 4-6 г сухого вещества в течение 10-15 мин, в дальнейшем – поддерживающая доза: 1-2 г сухого вещества в час.

4. Контроль водного баланса (восполнение ОЦК).

5. Профилактика отдаленных осложнений (антиагрегантная, дегидратационная терапия, медикаментозная седация, профилактика коагулопатии – превентивное применение препаратов транексамовой кислоты (особенно в случаях хирургического родоразрешения) в дозах от 500 до 1000 мг или карбетоцин в дозе 100 мкг, препараты плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках; профилактика тромбоэмболических осложнений профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей).

Вместе с тем, учитывая тот факт, что контингентом являются женщины с подтвержденной ХБП, особое внимание мы уделяли выбору и объемам инфузионной терапии и контролю водно-электролитного баланса.

В настоящее время (с 2012 г.) при выборе ИТ мы руководствуемся следующими принципами:

1. Объем вводимых препаратов не превышает 1,2 л в сутки, в связи с чем широко используются дозаторы лекарственных средств.

2. До родоразрешения инфузию проводим только сбалансированными кристаллоидами.

3. Синтетические и органические коллоиды (гидроксилированные крахмалы, желатин и альбумин) используются после проведения родоразрешения и по строгим показаниям: выраженная гиповолемия, шок, кровопотеря, гипоальбуминемия.

Выработанная нами тактика интенсивной терапии позволила значительно снизить материнские и перинатальные потери. Число женщин из выделенных нами групп, умерших в связи с преэклампсией, уменьшилось почти в 3 раза. Отметим, что за весь период наблюдения и лечения в основной группе умерло 19 ($31,1 \pm 6,1\%$), а в группе сравнения – 11 ($15,3 \pm 4,3\%$) женщин, $p < 0,05$. Наибольшее число летальных исходов пришлось на период 2000-2005 гг. – 11 ($18,0 \pm 5,0\%$) в основной группе и 5 ($6,9 \pm 3,0\%$) в группе сравнения. По мере разработки тактических подходов и появления новых фармакологических средств к 2015 году материнская смертность от преэклампсии уменьшилась почти в 3 раза и в 2015 году в основной группе составила 3 ($4,9 \pm 2,7\%$), а в группе сравнения – 2 случая ($2,8 \pm 1,9\%$). Достоверных различий в динамике исходов для матерей в группах не выявлено.

В результате к моменту завершения сбора клинического материала число женщин основной группы составило 42, группы сравнения – 61.

Что касается новорожденных, то в основной группе в перинатальный период умерло за наблюдаемый период 22 ($36,1 \pm 6,2\%$) ребенка, в группе сравнения – 8 ($11,1 \pm 3,7\%$), $p < 0,01$. Отметим, что с 2000 по 2015 год перинатальная смертность снизилась почти в 7 раз в основной группе и в 2,5 раза в группе сравнения.

Эффективность проводимой терапии беременных с преэклампсией оценивалась нами по улучшению клинического состояния и коррекции лабораторных показателей через 3, 5 и 7 дней от начала лечения.

Основной целью терапии была стабилизация состояния женщины для проведения родоразрешения с минимальным риском для матери и ребенка.

Поскольку состояние женщин в выделенных нами группах расценивалось как требующее интенсивной терапии, самостоятельных родов ни у одной женщины не было. Всем проведена операция кесарево сечение по показаниям как со стороны матери, так и со стороны плода. У большинства женщин (до 36 недель беременности в основной группе было $93,4 \pm 3,1\%$ женщин,

в группе сравнения – $93,1 \pm 3,0\%$) сроки гестации предусматривали профилактику РДС плода. Предоперационная подготовка в среднем составляла $28,3 \pm 3,4$ часа.

Проведенная комплексная терапия способствовала стабилизации гемодинамических показателей в обеих группах.

На фоне проведения комплексной терапии уровень АДс к 7 дню лечения у большинства женщин стабилизировался и в среднем составил $123,9 \pm 1,8$ мм рт. ст., что практически не отличалось от аналогичных данных в группе сравнения – $119,4 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Вместе с тем диастолическое давление корректировалось не столь успешно и к 7 суткам терапии в основной группе составило $82,4 \pm 1,9$ мм рт. ст., а в группе сравнения – $77,9 \pm 1,2$ мм рт. ст., что достоверно ниже ($p < 0,05$). Показатель среднего динамического давления (СДД) в основной группе также достоверно отличался от аналогичного в группе сравнения и составил $98,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. против $91,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Что касается остальных показателей, то наибольшие различия сохранились по ОПСС: в основной группе $1224,6 \pm 27,3$ $\text{дин}^{-1}\text{см}^{-5}\text{м}^2$, в группе сравнения достоверно ниже – $1139,6 \pm 23,0$ $\text{дин}^{-1}\text{см}^{-5}\text{м}^2$ ($p < 0,05$).

По остальным гемодинамическим параметрам к 7 суткам лечения достоверных различий у женщин сравниваемых групп не было.

Таким образом, использование комплексной терапии положительно отразилось на гемодинамических показателях, что особенно выражено в группе женщин, не страдающих ХБП и переживших тяжелую преэклампсию.

Иммунологические показатели мы оценивали через неделю от начала лечения, поскольку изменения в иммунной системе происходят медленнее, чем меняются гемодинамические параметры. Число лейкоцитов в обеих группах достоверно снизилось и к 7 дню терапии практически пришло в норму в обеих группах, в основной этот показатель составил $7,4 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе сравнения – $6,6 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Достоверные различия были получены нами по таким показателям, как абсолютное число лимфоцитов – $1588,3 \pm 145,3$ в основной группе и $2415,6 \pm 200,6$ ($p < 0,01$) в группе сравнения, абсолютное число Т-лимфоцитов – $924,4 \pm 10,4$ и $963,9 \pm 9,1$ ($p < 0,01$) соответственно.

Процентное число Т-лимфоцитов в основной группе продолжало оставаться достоверно выше, чем в группе сравнения: $45,3 \pm 0,6\%$ против $39,3 \pm 1,0$ ($p < 0,001$). Имели различия показатели соотношения ТФР/ТФЧ – в основной группе $2,8 \pm 0,1$, в группе сравнения $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что на фоне проводимой терапии эти показатели снизились почти вдвое в обеих группах.

Из остальных значимых показателей обращало на себя внимание процентное соотношение нейтрофилов. В основной группе их было достоверно меньше, чем в группе сравнения: $58,2 \pm 1,6\%$ и $71,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$) соответственно. Та же картина отмечалась и по отношению к абсолютным значениям.

Кроме того, сохранялись достоверные различия в содержании циркулирующих иммунных комплексов: в основной группе показатель ЦИК составил $45,3 \pm 0,8$ усл.ед./л, в группе сравнения – $57,2 \pm 3,0$ усл.ед./л ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание динамика содержания Ig M в основной группе. Если до начала терапии они составляли $180,1 \pm 4,2$ мг%, то через неделю лечения их число достоверно снизилось и составляло уже $167,1 \pm 4,0$ мг% ($p < 0,01$). Вместе с тем эта концентрация IgM все равно была значительно выше нормальных показателей и соответствовала аналогичным показателям женщин с преэклампсией до лечения.

Таким образом, использование комплексной терапии в полной мере оправдало себя, позволив произвести коррекцию не только гемодинамических показателей, но и иммунных изменений у женщин с преэклампсией на фоне ХБП.

Нами был проведен анализ состояния здоровья 39 новорожденных от матерей с преэклампсией и ХБП, которые составили основную группу,

и 65 новорожденных от матерей с преэклампсией тяжелой степени – они составили группу сравнения.

Отметим, что все дети родились в срок гестации от 32 до 37 недель. При этом доношенных детей в основной группе было 4 ($10,3\pm 4,9\%$), недоношенных 30 ($76,9\pm 6,8\%$) и глубоко недоношенных 5 ($12,8\pm 5,4\%$). В группе сравнения распределение было таким: 5 ($7,7\pm 3,3\%$), 50 ($76,9\pm 5,2\%$) и 10 ($15,4\pm 4,5\%$) соответственно. Укажем, что практически у всех новорожденных имелись признаки недостаточности фетоплацентарного комплекса, что также оказывало влияние на массу тела.

Достоверных различий по массо-ростовому коэффициенту в обеих группах не было. Средняя масса детей в основной группе составила $2420,4\pm 117,3$ г, в группе сравнения – $2540,5\pm 205,4$ г ($p>0,05$). Средние показатели роста новорожденных в группах тоже не имели значимых различий и составили в основной группе $45,7\pm 2,3$ см, в группе сравнения – $46,2\pm 3,1$ см. Достоверной разницы по массе тела внутри групп новорожденных не наблюдалось. Так, до 1500 г в основной группе было 5 ($12,8\pm 5,4\%$) младенцев, в группе сравнения – 4 ($6,6\pm 3,2\%$), весом до 2000 г – 3 ($7,7\pm 4,3\%$) и 4 ($6,6\pm 3,2\%$) соответственно. Вес от 2001 до 2500 г имели 9 ($23,1\pm 6,8\%$) новорожденных из основной группы и 14 ($23,0\pm 5,4\%$) из группы сравнения. Остальные дети родились с весом более 2500 г.

Наиболее часто встречающейся патологией оказалась хроническая и сочетанная гипоксия, которая в основной группе была зарегистрирована у всех новорожденных. Сочетанные формы в основной группе отмечены у 4 ($10,3\pm 4,9\%$) детей, а в группе сравнения – у 6 ($9,8\pm 3,8\%$) ($p>0,05$).

Задержка развития новорожденных проявлялась в гипотрофии различной степени выраженности. Так, детей с гипотрофией в основной группе было 27 ($69,2\pm 7,5\%$), а в группе сравнения – 22 ($36,0\pm 6,1\%$), что почти в 2 раза меньше ($p<0,01$). Кроме того, в основной группе достоверно чаще регистри-

ровалась I степень гипотрофии – 19 ($48,7 \pm 8,1\%$) и 17 ($27,8 \pm 5,7\%$) случаев соответственно ($p < 0,05$).

Что касается нарушений мозгового кровообращения и родовой травмы, эти показатели не имели достоверных различий.

Особого внимания заслуживает синдром дыхательных расстройств новорожденных, который может привести к дыхательной недостаточности и гибели новорожденного. Недоношенных детей мы оценивали при помощи шкалы Сильвермана. СДР 1 степени при рождении был зарегистрирован у 11 ($28,2 \pm 7,2\%$) детей в основной группе и у 16 ($26,2 \pm 5,7\%$) в группе сравнения. СДР средней степени – у 2 ($5,1 \pm 3,6\%$) и 1 ($1,6 \pm 1,6\%$), а тяжелой степени тяжести – у 2 ($5,1 \pm 3,6\%$) и 1 ($1,6 \pm 1,6\%$) соответственно в каждой группе ($p > 0,05$).

По частоте осложнений в состоянии здоровья детей достоверных различий в группах не выявлено, поскольку в обеих группах женщин беременность осложнилась развитием тяжелой преэклампсии.

Вместе с тем общее число осложнений на одного новорожденного в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения – 115 ($2,9 \pm 0,1$) и 146 ($2,4 \pm 0,2$) соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенный клинико-статистический анализ состояния новорожденных от матерей с преэклампсией с наличием или отсутствием ХБП свидетельствовал о значительных нарушениях состояния их здоровья, наиболее часто обусловленных хронической внутриутробной гипоксией, связанной, в свою очередь, с недостаточностью фетоплацентарного комплекса. Прерывание беременности раньше срока, обусловленное тяжестью состояния женщины, также оказывает неблагоприятное влияние на состояние новорожденного, несмотря на превентивные меры по профилактике синдрома дыхательных расстройств у таких новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с преэклампсией имелись анамнестические указания на хронические воспалительные заболевания половых органов, патологию сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, нейроэндокринные нарушения (ожирение). Причем различия в группах обусловлены наличием ХБП.

2. У беременных с преэклампсией функционирование иммунной системы характеризовалось: лейкопенией в периферической крови; абсолютной лимфоцитопенией; недостаточностью клеточного звена иммунитета (абсолютная и относительная Т-лимфоцитопения, повышение лейко-Т-индекса и соотношения Т-лимфоциты/В-лимфоциты); нарушением соотношения ТФР/ТФЧ-лимфоциты в сторону увеличения ТФР-лимфоцитов; относительной и абсолютной нейтрофилопенией; выраженной активацией нейтрофильных гранулоцитов (повышение НСТ-теста); усилением активности фагоцитоза.

3. Среднее содержание Ig A в группе женщин с ПЭ на фоне ХБП составило $124,7 \pm 2,6$ мг%, в то время как в группе сравнения $113,9 \pm 2,4$ мг%. Те же тенденции наблюдались и в отношении Ig M: $180,1$ мг% $\pm 4,2$ и $167,5 \pm 1,8$ мг% соответственно ($p < 0,05$).

4. У беременных с ПЭ на фоне ХБП АДс составило в среднем $162,3 \pm 3,4$ мм рт. ст., что достоверно выше показателей женщин с ПЭ без ХБП, у последних этот показатель был $140,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Достоверные различия получены нами по таким показателям гемодинамики, как ударный объем (УО) (в основной группе $72,3 \pm 1,1$ мл, в группе сравнения – $76,9 \pm 0,9$ мл); фракция выброса (ФВ) – $74,2 \pm 0,4\%$ и $71,6 \pm 0,5\%$ соответственно ($p < 0,001$) – и минутный объем сердца (МОС), который в основной группе в среднем составил $6,8 \pm 0,1$ л/мин, в группе сравнения $6,3 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,001$). Достоверная разница отмечена также в показателях сердечного индекса (СИ): в основной группе он составил $2,8 \pm 0,1$ лДмин/м², а в группе сравнения $2,3 \pm 0,1$ лДмин/м² ($p > 0,01$).

5. Газовый состав крови у беременных с преэклампсией на фоне ХБП характеризовался нормальным содержанием кислорода в артериальной (капиллярной) крови, значительным повышением в венозной крови и снижением коэффициента экстракции кислорода из артериальной крови: КЭК у беременных женщин основной группы составил $11,83 \pm 1,31\%$, у беременных группы сравнения – $50,66 \pm 4,11\%$ ($p < 0,001$).

6. Осложнения новорожденных в обеих группах были представлены преимущественно хронической внутриутробной гипоксией, обусловленной недостаточностью фетоплацентарного комплекса. Общее число осложнений на одного новорожденного в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения – 115 ($2,9 \pm 0,1\%$) и 146 ($2,4 \pm 0,2\%$) соответственно ($p < 0,01$).

7. Использование предложенной тактики интенсивной терапии ПЭ позволило снизить материнскую смертность в обеих группах в период с 2000 по 2015 год в 2 раза, а перинатальную смертность – почти в 7 раз в основной группе и в 2,5 раза в группе сравнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При лечении тяжелой преэклампсии необходимо соблюдать следующие принципы:

1. Родоразрешение после предварительной подготовки (стабилизация состояния матери, при необходимости профилактика РДС плода кортикостероидами).

2. Проведение гипотензивной терапии с использованием следующих лекарственных средств: α 2-адреномиметики (метилдопа), блокаторы кальциевых каналов (нифендипин), β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол, лабетолол), вазодилататоры миотропного действия (гидралазин) или, при наличии показаний, – верапамил, клонидин, амлодипин. В дальнейшем проведение управляемой нормотонии, при этом критериями целевой терапии являются САД 130-150 мм рт. ст., ДАД 80-95 мм рт. ст.

3. Проведение противосудорожной терапии с использованием 25% раствора сульфата магния, по показаниям бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно с нагрузочной дозой сульфата магния 4-6 г сухого вещества в течение 10-15 мин, в дальнейшем – с поддерживающей дозой: 1-2 г сухого вещества в час.

4. Восполнение ОЦК до проведения родоразрешения кристаллоидами, при этом общий объем вводимых препаратов не должен превышать 1,2 л.

5. Профилактика отдаленных осложнений (антиагрегантная, дегидратационная терапия, медикаментозная седация, профилактика коагулопатии – превентивное применение препаратов транексамовой кислоты (особенно в случаях хирургического родоразрешения) в дозах от 500 до 1000 мг или карбетоцин в дозе 100 мкг, препараты плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках; профилактика тромбоэмболических осложнений профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей).

6. Синтетические и органические коллоиды (гидроксилированные крахмалы, желатин и альбумин) целесообразно использовать после проведения родоразрешения и по строгим показаниям: выраженная гиповолемия, шок, кровопотеря, гипоальбуминемия.

7. В состав инфузионной терапии после родоразрешения необходимо включать незаменимые аминокислоты, в частности препараты инфузионного L-аргинина, который восстанавливает эндотелиальную функцию, функции биомембран, а также стимулирует активность ряда активных соединений, зависящих от NO-вазодилаторов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы терапии преэклампсии, являющейся одной из основных причин материнской и перинатальной смертности. В связи с этим возможно дальнейшее продолжение работы по разработке эффективных мер профилактики (как медикаментозной, так и немедикаментозной) развития преэклампсии, особенно у женщин с экстрагенитальной патологией.

Требуют дальнейшего изучения вопросы патогенеза рассматриваемой патологии, а также разработки тактики родоразрешения и профилактики нарушений здоровья новорожденных от матерей с преэклампсией. Кроме того, заслуживает внимания тактика ведения женщин, перенесших преэклампсию, в послеродовом периоде и подготовка их к последующей беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адарцев, А.А. Особенности формирования механизмов адаптации у женщин с поздним гестозом / А.А. Адарцев, В.Н. Морозов, Ю.В. Карасева, О.Н. Абрамова и др. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – №7 (3). – С. 20-25.
2. Александрова, Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Г.А. Александрова, И.М. Сон, С.А. Леонов. – М., 2013.
3. Андреева, М.Д. Тромбофилия у пациенток с преэклампсией / М.Д. Андреева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – № 4. – С. 56-56.
4. Атабаева, Х.Л. Генетическая и приобретенная тромбофилия в патогенезе тяжелых форм гестоза / Х.Л. Атабаева, Р.Р. Абрамян, Т.А. Машкова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – № 4. – С. 62.
5. Атабаева, Х.Л. Патогенетическая роль тромбофилии в развитии тяжелых форм гестоза / Х.Л. Атабаева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – № 1. – С. 34-36.
6. Байбарина, Е.Н. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году (методическое письмо) / Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева. – М., 2013. – 37 с.
7. Балтер Р.Б. Влияние гипертонической болезни матери на морфологическую структуру последа / Р.Б. Балтер, М.А. Цыганова, Ю.А. Руденко, М.В. Калинин, О.А. Раевская, Е.Г. Мыщак, Л.С. Беликова // *Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета*. – Самара, 2014. – С. 11-13.
8. Белова, Н.Г. Современные способы клинической лабораторной диагностики сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при осложненной беременности / Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – №4. – С. 64.
9. Бицадзе, В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева и др. // *Практическая медицина*. – 2012. – № 5. – С. 22-29.

10. Воднева, Д.Н. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии / Д.Н. Воднева, В.В. Романова, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Г. Шмаков, А.И. Щеголев // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 2. – С. 35-40.
11. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348. Май 2012 г. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru>
12. Волкова, Е.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 7 (3). – С. 29-33.
13. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. – 85 с.
14. Давидян Л.Ю. Допплерометрические маркеры синдрома интраабдоминальной компрессии и кардиоваскулярной дезадаптации и их прогностическое значение в развитии преэклампсии / Л.Ю. Давидян, Е.Н. Маланина, Д.Т. Хаитова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2. – С. 1.
15. Дадак, К. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А.Д. Макацария, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – № 2. – С. 69-78.
16. Джобава, Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Э.М. Джобава, К.Р. Некрасова, Д.П. Артизанова, Л.А. Хейдар, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Д.В. Блинов, Ю.Э. Доброхотова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 7 (1). – С. 45-53.
17. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Разработаны комитетом экспертов ВНОК // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2010. – № 9.
18. Дубова, Е.А. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в ворсинах плаценты беременных с преэклампсией / Е.А. Дубова, К.А. Павлов, В.М. Ляпин, А.И. Щеголев, Г.Т. Сухих // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – № 154(12). – С. 761-765.

19. Ержан, З.Е. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства / З.Е. Ержан, Р.М. Раева, Г.Н. Мошкалова, Б.Б. Сагатбекова и др. // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – №4 (1). – С. 25-29.
20. Зиганшина, М.М. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М.М. Зиганшина, Л.В. Кречетова, Л.В. Ванько, З.С. Ходжаева, Е.В. Мусиенко, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 14-19.
21. Иване, Т.Ю. Маркеры преэклампсии в I и III триместрах беременности / Т.Ю. Иване, М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова, З.С. Ходжаева, О.В. Вагина // Проблемы репродукции. – 2012. – №3. – С. 83-87.
22. Карпенко, Т.В. Предоперационное ведение женщин с преэклампсией (Обзор литературы) / Т.В. Карпенко, Т.Л. Смирнова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 1. – С. 74-79.
23. Крючко, Д.С. Влияние магнезиальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии, на новорожденного / Д.С. Крючко, Е.М. Шифман, Е.Н. Байбарина, Г.П. Тихова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 23-29.
24. Кузьмин, В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2011. – №3. – С. 50-54.
25. Кулакова, С.А. Оксидантный стресс и реабилитация родильниц с тяжелой преэклампсией в Белгородской области / С.А. Кулакова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – 25 с.
26. Куликов, А.В. Неотложная помощь при эклампсии и её осложнениях HELLP- синдром / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, С.Р. Беломестнов, А.Л. Левит //Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №5. – С. 75-81.
27. Курочка, М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М.П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – С. 230-234.
28. Лахно, И.В. Состояние плода под влиянием антикоагулянтной терапии у беременных с преэклампсией / И.В. Лахно // Акушерство и гинекология. – 2014. – №5. – С. 27-31.

29. Макаров, О.В. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Ю.В. Копылова, Л.С. Джохадзе // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №12. – С. 64-70.
30. Макаров, О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия / О.В. Макаров, О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова // *Клинические аспекты*. – М., 2010. – 136 с.
31. Макаров, О.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Ю.В. Копылова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – №7 (3). – С. 13-19.
32. Макацария, А.Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №4. – С. 4-10.
33. Макацария, А.Д. Профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе / А.Д. Макацария, Е.В. Журавлева, М.Д. Андреева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – №4. – С. 74-75.
34. Маковецкая, Г.А. Пиелонефрит и репродуктивная система (у девочек, девушек, женщин) / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, О.И. Линева. – Самара, 2002. – 112 с.
35. Макулова, М.В. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 и эндотелин – неспецифические маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе / М.В. Макулова, С.В. Чепанов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №2. – С. 27-32.
36. Марусов, А.П. Влияние инфузионной терапии на систему гемостаза и гемореологии беременных с гестозом / А.П. Марусов, А.Ю. Брагин, Е.П. Федоткина // *Акушерство и гинекология*. – №1. – 2008. – С. 16-19.
37. Медведев, Б.И. Значение эритропоэтина в патогенезе развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюдюкова, С.Л. Сашенков, Ю.М. Захаров // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – № 13(4). – С. 35-41.
38. Меркушева, Л.И. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии / Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №8. – С. 12-17.

39. Мурашко, Л.Е. Патоморфология почек после перенесенной преэклампсии / Л.Е. Мурашко, И.М. Ильинский // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 23-26.

40. Павлов, К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 11-16.

41. Пальченко, Н.А. Морфо-функциональное состояние плаценты у женщин разных возрастных групп: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Пальченко // СПб., 2011. – 27 с.

42. Передеряева, Е.Б. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова, М.Д. Андреева, А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №3. – С. 54-65.

43. Погорелов, В.М. Незрелые тромбоциты в периферической крови доноров до и после тромбоцитозфереза / В.М. Погорелов, В.Ю. Бескоровайнова, М.И. Лазаренко, Э.Г. Гемджян, Б.М. Уртаев, З.Г. Шишканова, А.Н. Точенов, Г.И. Козинец // Вестник службы крови. – 2011. – № 2. – С. 29-33.

44. Погорелов, В.М. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец, И.О. Макаров, А.В. Точенов, О.В. Рыкунова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6 (3). – С. 28-33.

45. Прокопенко Е.И. Улучшение перинатальных исходов на фоне применения антиагрегантов и гепарина при хронической болезни почек разной стадии / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3 (25).

46. Пырегов, А.В. Низкомолекулярные гепарины в лечении и профилактике осложнений послеродового периода при абдоминальном родоразрешении / А.В. Пырегов, И.И. Баранов, О.И. Шестакова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 93-98.

47. Ратушняк, С.С. Национальные системы аудита случаев материнской смерти – международные рекомендации и опыт развитых стран / С.С. Ратушняк, М.П. Шувалова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №8. – С. 81-86.

48. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
49. Росстат. Центральная база статистических данных. 2014 [Rosstat. Central statistical data base. 2014].
50. Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 7. – С. 4-8.
51. Салов, И.А. Связь показателей маточно-фетоплацентарного кровотока и уровня внутрибрюшной гипертензии у беременных / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, А.П. Петренко, Е.М. Шифман // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 9-12.
52. Сельков, С.А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – №59(1). – С. 6-10.
53. Серов, В.Н. Клинические рекомендации / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
54. Сидорова, И.С. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением / И.С. Сидорова, Н.Б. Зарубенко, О.И. Гурина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 8-12.
55. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 72-78.
56. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №14(5). – С. 44-49.
57. Сидорова, И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2014. – №6. – С. 4-9.
58. Сидорова, И.С. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году / И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2015. – №4. – С. 11-18.

59. Сидорова, И.С. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – Т. 6 (4). – С. 29-32.

60. Сидорова, И.С. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина, А.В. Бардачова, А.А. Рзаева // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №12. – С. 34-40.

61. Соколов, Д.И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Д.И. Соколов, С.А. Сельков // *СПб.: Н-Л*, 2012. – 208 с.

62. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. – М.: Менеджер здравоохранения, 2012. – 320 с.

63. Стародубцева, Н.Л. Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи / Н.Л. Стародубцева, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, О.В. Вавина, В.А. Широкова, В.А. Наумов, И.А. Гаранина, В.В. Лагутин, И.А. Попов, Н.С. Логинова, З.С. Ходжаева, В.Е. Франкевич, Е.Н. Николаев, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №6. – С. 46-52.

64. Стародубцева, Н.Л. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии / Н.Л. Стародубцева, А.А. Попов, Е.Н. Николаев, Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева, Н.С. Логинова, А.В. Николаева, О.В. Вавина, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №2. – С. 10-17.

65. Стрижаков, А.Н. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, С.П. Налбандян // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10(1). – С. 5-10.

66. Стяжкина, С.Н. Течение и исходы беременности у женщин с хроническим пиелонефритом / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненко, П.А. Кривенко, Л.И. Гайлямова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1-1.

67. Сухих, Г.Т. Преэклампсия. Руководство / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.

68. Сюдюкова, Е.Г. Гистоморфологические особенности плаценты при преэклампсии / Е.Г. Сюдюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Л.Ф. Зайнетдинова, А.Ю. Канайкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9(5). – С. 104-107.

69. Тезиков, Ю.В. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью / Ю.В. Тезиков, В.А. Мельников, И.С. Липатов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – №2. – С. 64-67.

70. Ткачева, О.Н. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 148 с.

71. Трифонова, Е.А. Роль наследственной вариабельности генов эндотелиальной дисфункции в развитии гестационных осложнений / Е.А. Трифонова, О.А. Муравейник, Т.В. Габидулина, И.Ю. Бухарина, В.А. Степанов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №4. – С. 90.

72. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Под ред. Г.Т. Сухих. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. – 85 с.

73. Федорова, Т.А. Применение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов в акушерской практике / Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова, О.В. Рогачевский, А.Ю. Данилов // Акушерство и гинекология. – 2010. – №4. – С. 23-27.

74. Федоткина, Е.П. Влияние инфузионно-трансфузионной терапии на гемодинамику, иммунные реакции и гемостаз беременных с гестозом: дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Федоткина. – Самара, 2008. – 129 с.

75. Фомина, М.П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями / М.П. Фомина, Т.С. Дивакова, Л.Д. Ржеуская // Медицинские новости. – 2014. – № 3. – С. 63-67.

76. Фролова, Н.А. Немедикаментозные и медикаментозные подходы к профилактике преэклампсии у беременных группы высокого риска по перинатальной патологии / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Т.А. Тезикова, Г.М. Сресели, С.А. Рябова, Т.В. Табельская, Л.С. Семушкина, Ю.М. Родкина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиат-

рической службы Самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им М.И. Калинина. – Самара, 2015. – С. 232-238.

77. Хизроева, Д.Х. Циркуляция антифосфолипидных антител у пациенток с преэклампсией в анамнезе / Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, М.Д. Андреева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С. 91.

78. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко, А.С. Акатьева, А.Д. Сафонова, А.М. Холин, О.В. Вавина, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 12-17.

79. Ходжаева, З.С. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, А.С. Акатьева, А.М. Холин, А.Д. Сафонова, О.В. Вавина, К.Т. Муминова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 14-19.

80. Ходжаева, З.С. Плацентарное ложе и преэклампсия / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, А.Д. Сафонова, А.С. Акатьева, К.Т. Муминова, А.Л. Файзуллин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 10-15.

81. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. – С. 4-11.

82. Холин, А.М. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С. 42-48.

83. Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией / Т.К. Чернявская // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 118-127.

84. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №2. – С. 20-26.

85. Шахбазова, Н.А. Клинико-иммунологические особенности течения беременности при гипертензивных состояниях, вызванных беременностью / Н.А. Шахбазова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №3. – С. 11-17.

86. Шпилевой, В.В. Акушерские кровотечения: актуальность, стандарты действий и пути профилактики / В.В. Шпилевой, В.В. Пилевой, Л.С. Целкович, Н.Н. Хуторская, В.Я. Вартанов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – С. 100-111.

87. Шувалова, М.П. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, С.С. Ратушняк, Т.К. Гребенник, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 81-87.

88. Щеголев, А.И. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии / А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, В.М. Ляпин, Г.В. Куликова, Р.Г. Шмаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154(7). – С. 104–107.

89. Экстрем, А.В. Управление водными секторами организма при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) / А.В. Экстрем, А.С. Попов, Д.А. Казанцев // Фундаментальные исследования. – 2015. – №1-10. – С. 2109-2112.

90. Abbassi-Ghanavati, M. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother // M. Abbassi-Ghanavati, J.M. Alexander, D.D. McIntire, R.C. Savani, K.J. Leveno // Am. J. Perinatol. – 2012/ – Т. 29(10). – P.795–800.

91. Afrakhteh, M. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome / M. Afrakhteh, A. Moeini, M.S. Taheri, H.R. Haghghatkah, M. Fakhri, N. Masoom // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2014/ – Т. 36(1). – P. 35–39.

92. Agostinis, C. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia / C. Agostinis, F. Bossi, E. Masat, O. Radillo, M. Tonon, F. De Seta et al. // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – № 12/ – P. 484321.

93. Aksornphusitaphong, A. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia / A. Aksornphusitaphong, V. Phupong // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Т. 39(3). – P. 627-631.

94. Alladin, A.A. Preeclampsia: systemic endothelial damage leading to increased activation of the blood coagulation cascade / A.A. Alladin, M.J. Harrison // Biotech. Res. – 2012. – № 4. – P. 26-43.

95. Anderson, U.D. Biochemical markers to predict preeclampsia / U.D. Anderson, M.G. Olsson, K.H. Kristensen, B. Akerström, S.R. Hansson // Placenta. – 2012. – № 33 (Suppl.). – S. 42-47.

96. Anderson, U.D. Fetal hemoglobin and α 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia / U.D. Anderson, M.G. Olsson, S. Rutardóttir, M. Centlow, K.H. Kristensen, P.E. Isberg et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – T. 204(6). – P. 520- 525.

97. Berg, C.J. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005 / C.J. Berg, A.P. Mackay, C. Qin, W.M. Callaghan // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – T. 113(5). – P. 1075-1081.

98. Block-Abraham, D.M. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation / D.M. Block-Abraham, O.M. Turan, L.E. Doyle, J.N. Kopelman, R.O. Atlas, C.B. Jenkins et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2014 – T. 123(3). – P. 611-617.

99. Bröker, M.E. Collagen peptides in urine: a new promising biomarker for the detection of colorectal liver metastases / M.E. Bröker, Z.S. Lalmahomed, H.P. Roest, N.A. van Huizen, L.J. Dekker, W. Calame et al. // *PLoS One.* – 2013. – T. 8(8). – P. 70-91.

100. Brosens, I. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – T. 204(3). – P. 193-201.

101. Burger, D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / D. Burger, R.M. Touyz // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – T. 6(2). – P. 85-99.

102. Cali, U. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2 / U. Cali, S. Cavkaytar, L. Sirvan, N. Danisman // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – T. 40(1). – P. 45-48.

103. Cantwell, R. al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom / R. Cantwell, T. Clutton-Brock, G. Cooper, A. Dawson, J. Drife, D. Garrod et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – T. 118 (Suppl. 1). – P. 1-203.

104. Carty, D.M. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia / D.M. Carty, J. Siwy, J.E. Brennand, P. Züribig, W. Mullen, J. Franke et al. // *Hypertension.* – 2011. – T. 57(3). – P. 561-569.

105. Chaitanya, G.V. Metabolic modulation of cytokine-induced brain endothelial adhesion molecule expression / G.V. Chaitanya, W. Cromer, S. Wells, M. Jennings, J.M. Mathis, A. Minagar, J.S. Alexander // *Microcirculation*. – 2012. – T. 19(2). – P. 155-165.
106. Chen, Y.H. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes / Y.H. Chen, J.H. Kang, C.C. Lin, I.T. Wang, J.J. Keller, H.C. Lin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – T. 206(2). – P. 136-141.
107. Craici, I.M. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study / I.M. Craici, S.J. Wagner, K.R. Bailey, P.D. Fitz-Gibbon, C.M. Wood-Wentz, S.T. Turner et al. // *Hypertension*. – 2013. – T. 61(6). – P. 1289-1296.
108. De Vries, J.I. FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / J.I. De Vries, M.G. van Pampus, W.M. Hague, P.D. Bezemer, J.H. Joosten // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – T. 10(1). – P. 64–72.
109. Dekker, G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P.Y. Robillard, C. Roberts // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – T. 89(2). – P. 126–132.
110. Dennis, A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists / A.T. Dennis // *Anaesthesia*. – 2012. – T. 67(9). – P. 1009–1020.
111. Devisme, L. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / Devisme L., Merlot B., Ego A., Houfflin-Debarge V., Deruelle P., Subtil D. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – T. 120(2). – P. 165-168.
112. Drewlo, S. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling / S. Drewlo, K. Levytska, M. Sobel, D. Baczyk, S.J. Lye, J.C. Kingdom // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – T. 9(12). – P. 2486–2497.
113. Duley, L. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with preeclampsia / L. Duley, A.M. Gulmezoglu, D.J. Henderson-Smart, D. Chou // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – 11. – CD000025.
114. Eiland, E. Preeclampsia 2012 / E. Eiland, C. Nzerue, M.J. Faulkner // *Pregnancy*. – 2012.
115. Eshkoli, T. Perfusion with magnesium sulfate increases sFlt-1 secretion only in the fetal side of placenta of women with preeclampsia / T. Eshkoli,

G. Holcberg, B. Bronfenmacher, A. Amash, M. Huleihel, O. Erez // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013. – T. 26(2). – P. 116–122.

116. Evans, C.S. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia / C.S. Evans, L. Gooch, D. Flotta, D. Lykins, R.W. Powers, D. Landsittel et al. // *Hypertension.* – 2011. – T. 58(1). – P. 57–62.

117. Fabry, I.G. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy / I.G. Fabry, T. Richart, X. Chengz, L.M. Van Bortel, J.A. Staessen // *Acta Clin. Belg.* – 2010. – T. 65(4). – P. 229-236.

118. George, E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – T. 24(9). – P. 964-969.

119. Ghulmiyah, L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyah, B. Sibai // *Semin. Perinatol.* – 2012. – T. 36(1). – P. 56–59.

120. Goldenberg, R.L. Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries / R.L. Goldenberg, E.M. McClure, E.R. Macguire, B.D. Kamath, A.H. Jobe // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – T. 113(2). – P. 91-95.

121. Gris, J.C. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial / J.C. Gris, C. Chauleur, N. Molinari, P. Marès, P. Fabbro-Peray, I. Quéré et al. // *Thromb. Haemost.* – 2011. – T. 106(6). – P. 1053–1061.

122. Herr, F. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? / F. Herr // *Z. Geburtsh. Neonat.* – 2009. – Bd. 213, № 3. – P. 96-100.

123. Herse, F. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study / F. Herse, S. Verlohren, K. Wenzel, J. Pape, D.N. Muller, S. Modrow et al. // *Hypertension.* – 2009. – V. 53(2). – P. 393- 398.

124. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – T. 117(5). – P. 575–584.

125. Hu, R. Erythropoietin promotes the protective properties of transplanted endothelial progenitor cells against acute lung injury via PI3K / Akt pathway / R. Hu, Y. Cheng, H. Jing, H. Wu // *Shock.* – 2014. – T. 42(4). – P. 327-336.

126. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – T. 25(4). – P. 391-403.
127. Jim, B. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update / B. Jim, S. Sharma, T. Kebede, A. Acharya // *Cardiol. Rev.* – 2010. – T. 18(4). – P. 178-189.
128. Karahasanovic, A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia / A. Karahasanovic, S. Sorensen, L. Nilas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – T. 52(4). – P. 521-525.
129. Karthikeyan, V.J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy / V.J. Karthikeyan, G.Y. Lip // *Front. Biosci. (Elite Ed)*. – 2011. – № 3. – P. 1100–1108.
130. Kenny, L.C. Screening for Pregnancy Endpoints Consortium. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers / J.C. Kenny, D.I. Broadhurst, W. Dunn, M. Brown, R.A. North, L. McCowan et al. // *Hypertension*. – 2010. – T. 56(4). – P. 741-749.
131. Kentouche, K. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome / K. Kentouche, A. Voigt, E. Schleussner, R. Schneppenheim, U. Budde, J.F. Beck et al. // *Hamostaseologie*. – 2013. – T. 33(2). – P. 144–148.
132. Khalil, A. How to record uterine artery Doppler in the first trimester / A. Khalil, K.H. Nicolaides // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – T. 42(4). – P. 478-479.
133. Khan, K.S. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say, A.M. Gülmezoglu, P.F. Van Look // *Lancet*. – 2006. – T. 367(9516). – P. 1066-1074.
134. Kingdom, J.C. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? / J.C. Kingdom, S. Drewlo S. // *Blood*. – 2011. – T. 118(18). – P. 4780–4788.
135. Klonizakis, P. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? / P. Klonizakis // *Lupus*. – 2013. – T. 22(5). – P. 443–452.
136. Knöbl, P.N. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options / P.N. Knöbl // *Hamostaseologie*. – 2013. – T. 33(2). – P. 149–159.

137. Kupferminc, M. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia / M. Kupferminc, T. Rimon, A. Many, S. Maslovitz, J.B. Lessing, R. Gamzu // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2011. – T. 22(2). – P. 123–126.
138. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad, R. Troisi, D. Fugelseth, A.C. Staff // *Hypertension*. – 2011. – T. 58(1). – P. 63–69.
139. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. Lamarca // *Minerva Ginecol.* – 2012. – T. 64(4). – P. 309-320.
140. Lamarca, B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / B. Lamarca // *Minerva Ginecol.* – 2010. – T. 62(2). – P. 105–120.
141. Lazdam, M. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment / M. Lazdam, E.F. Davis, A.J. Lewandowski, S.A. Worton, Y. Kenworthy, B. Kelly, P.J. Leeson // *Pregnancy*. – 2012. – Article ID 704146. – 8 p.
142. Lemonnier, M. Subsequent pregnancy outcomes after first pregnancy with severe preeclampsia and delivery before 34 weeks of gestation / M. Lemonnier, G. Beucher, R. Morello, M. Herlicoviez, M. Dreyfus, G.J. Benoist // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – T. 42(2). – P. 174-183.
143. Li, X.J. Protective effects of erythropoietin on endotoxin-related organ injury in rats / X.J. Li, G.X. Zhang, N. Sun, Y. Sun, L.Z. Yang, Y.J. Du // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2013. – T. 33(5). – P. 680-686.
144. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease/ S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – T. 209(6). – P. 544-556.
145. Lisonkova, S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / S. Lisonkova, Y. Sabr, C. Mayer, C. Young, A. Skoll, K.S. Joseph // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – T. 124(4). – P. 771-781.
146. Liu, C. Proteomic analysis of human serum for finding pathogenic factors and potential biomarkers in preeclampsia / C. Liu, N. Zhang, H. Yu, Y. Chen, Y. Liang, H. Deng, Z. Zhang // *Placenta*. – 2011. – T. 32(2). – P. 168-174.

147. Liu, P. The neuroprotective mechanism of erythropoietin-TAT fusion protein against neurodegeneration from ischemic brain injury. *CNS Neurol* / P. Liu, X. Liu, A.K. Liou, J. Xing, Z. Jing, X. Ji et al. // *Disord. Drug Targets*. – 2014. – T. 13(8). – P. 1465-1474.

148. Liu, S. Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia / S. Liu, K.S. Joseph, R.M. Liston, S. Bartholomew, M. Walker, J.A. León // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – T. 118(5). – P. 987–994.

149. Lo, J.O. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality / J.O. Lo, J.F. Mission, A.B. Caughey // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – T. 25(2). – P. 124-132.

150. Magee, L. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection / L. Magee, D. Sawchuck, A. Synnes, P.J. von Dadelszen // *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2011. – T. 33(5). – P. 516–529.

151. Martinelli, I. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial / I. Martinelli, P. Ruggerenti, I. Cetin, G. Pardi, A. Perna, P. Vergani et al. // *Blood*. – 2012. – T. 119(14). – P. 3269–3275.

152. Marusic, J. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / J. Marusic, I.K. Prusac, S.Z. Tomas, J.R. Karara, D.J. Roje // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013. – T. 26(7). – P. 680-685.

153. McDonald, S.D. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use / S.D. McDonald, O. Lutsiv, N. Dzaja, L. Duley // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – T. 118(2). – P. 90-96.

154. Molvarec, A. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia / A. Molvarec, A. Szarka, S. Walentin, G. Beko, I. Karádi, Z. Prohászka, J.Jr. Rigó // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – T. 412(21-22). – P. 1957-1962.

155. Mosca, L. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E.L. Benjamin, K. Berra, J.L. Bezanson, R.L. Dolor, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2011. – T. 123(11). – P. 1243-1262.

156. Muller-Deile, J. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy / J. Muller-Deile, M.J. Schiffer // *Pregnancy*. – 2011; 2011: ID176973.
157. Mustafa, R. A comprehensive review of hypertension in pregnancy / R. Mustafa, S. Ahmed, A. Gupta, R.C. Venuto // *J. Pregnancy* – 2012; 2012: ID 105918.
158. Myers, J. E. SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study / Myers J. E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L. et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – T. 120(10). – P. 1215–1223.
159. Nahar, L. Placental changes in pregnancy induced hypertension / L. Nahar, K. Nahar, M.I. Hossain, S. Jahan, M.M. Rahman // *Mymensingh Med. J.* – 2013. – T.22(4). – P. 684-693.
160. Nelson, D.B. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease / D.B. Nelson, M.S. Ziadie, D.D. Mcintire, B.B. Rogers, K.L. Leveno // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – T. 210(1). – P. 66.
161. Odibo, A.O. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolic biomarkers: a discovery phase study/ A.O. Odibo, K.R. Goetzinger, L. Odibo, A.G. Cahill, G.A. Macones, D.M. Nelson, D.J. Dietzen// *Prenat. Diagn.* – 2011 – T.31(10) – P. 990-994.
162. Odibo, A.O. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A.O. Odibo, Y. Zhong, K.R. Goetzinger, L. Odibo, J.L. Bick, C.R. Bower, D.M. Nelson // *Placenta*. – 2011. – T. 32(8). – P. 598–602.
163. Odibo, A.O. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction / A.O. Odibo, Y. Zhong, M. Longtine, M. Tuuli, L. Odibo, A.G. Cahill et al. // *Placenta*. – 2011. – T. 32(4). – P. 333–338.
164. Ogge, G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero, Y. Hussein, J.P. Kusanovic, L.J. Yeo // *Perinat. Med.* – 2011. – T. 39(6). – P. 641–652.
165. Ohkuchi, A. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia /

A. Ohkuchi, C. Hirashima, H. Suzuki, K. Takahashi, M. Yoshida, S. Matsubara, M. Suzuki // *Hypertens. Res.* – 2010. – T. 33(5). – P. 422-427.

166. Park, J. Discovery of the serum biomarker proteins in severe preeclampsia by proteomic analysis / J. Park, D.H. Cha, S. J. Lee, Y.N. Kim, Y.H. Kim, K.P. Kim // *Exp. Mol. Med.* – 2011. – T. 43(7). – P. 427-435.

167. Peracoli, J.C. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia / J.C. Peracoli, C.F. Bannwart-Castro, M. Romao, I.C. Weel, V.R. Ribeiro, V.T. Borges et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – T.100. – P. 129–134.

168. Petla, L.T. V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women / L.T. Petla, R. Chikkala, K.S. Ratnakar, V. Kodati // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – T. 138. – P. 60-67.

169. Pettit, F.B. The management of pre-eclampsia: what we think we know / F.B. Pettit, M.A. Brown // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – T. 160(1). – P. 6–12.

170. Pourrat, O. ADAMTS-13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome / O. Pourrat, R. Coudroy, F.J. Pierre// *Br. J. Haematol.* – 2013. – T. 163(3). – P. 409–410.

171. Powe, C.E. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / C.E. Powe, R.L. Levine, S.A. Karumanchi // *Circulation.* – 2011. – T. 123(24). – P. 2856-2869.

172. Powers, R.W. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia; type 1 versus type 2 preeclampsia? / R.W. Powers, J.M. Roberts, D.A. Plymire, D. Pucci, S.A. Datwyler, D.M. Laird et al. // *Hypertension.* – 2012. – T. 60(1). – P. 239-246.

173. Qiao, C. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early-onset preeclampsia / C. Qiao, C. Wang, J. Zhao, C. Liu, T. Shang // *PloS One.* – 2013. – T. 7(11) – P. 48-93.

174. Ranta, J.K. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption / J.K. Ranta, K. Raatikainen, J. Romppanen, K. Pulkki, S. Heinonen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – T. 157(1). – P. 48–52.

175. Rosenberg, V.A. Heparin elevates circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 immunoreactivity in pregnant women receiving anticoagulation therapy /

V.A. Rosenberg, I.A. Buhimschi, C.J. Lockwood, M.J. Paidas, A.T. Dulay, W. Ramma et al. // *Circulation*. – 2011. – T. 124(23). – P. 2543–2553.

176. Rosser, M.L. Preeclampsia: an obstetrician's perspective / M.L. Rosser, N.T. Katz // *Adv. Chronic Kidney Dis*. – 2013. – T. 20(3). – P. 287-296.

177. Santhanam, A.V. Erythropoietin increases bioavailability of tetrahydrobiopterin and protects cerebral microvasculature against oxidative stress induced by eNOS uncoupling / A.V. Santhanam, L.V. d'Uscio, Z.S. Katusic // *J. Neurochem*. – 2014. – T. 131(4). – P. 521-529.

178. Sezer, S.D. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early-and late-onset pre-eclampsia / S.D. Sezer, M. Küçük, C. Yenisey, H. Yüksel, A.R. Odabaş, M.K. Türkmen et al. // *Gynecol. Endocrinol*. – 2012. – T. 28(8). – P. 628-632.

179. Shamshirsaz, A.A. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation / A.A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun // *J. Pregnancy*. – 2012. – 2012-ID 374047.

180. Silva, I. Noninvasive fetal ECG: the PhysioNet / I. Silva, J. Behar, R. Sameni, T. Zhu, J. Oster, G.D. Clifford, G.B. Moody // *Computing in Cardiology Challenge 2013. Comput. Cardiol*. – 2013. – T. 40. – P. 149-152.

181. Slavik, L. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka, O. Simetka, A. Hlusi, J. Ulehlova // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub*. – 2011. – T. 155(4). – P. 333-338.

182. Sobel, M.L. Angiogenic response of placental villi to heparin / M.L. Sobel, J. Kingdom, S. Drewlo // *Obstet. Gynecol*. – 2011. – T. 117(6). – P. 1375-1383.

183. Son, G.H. Urinary excretion of nephrin in patients with severe preeclampsia. Urinary nephrin in preeclampsia / G.H. Son, J.H. Kim, J.H. Hwang, Y.H. Kim, Y.W. Park, J.Y. Kwon // *Hypertens. Pregnancy*. – 2011. – T. 30(4). – P. 408-413.

184. Soto, E. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion / E. Soto, R. Romero, J.P. Kusanovic, G. Ogge, Y. Hussein, L. Yeo et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2012. – T. 25(5). – P. 498-507.

185. Steegers, E.A. Pre-eclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet*. – 2010. – T. 376(9741). – P. 631-644.
186. Stevens, D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D.U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten, M.E. Spaanderman // *Placenta*. – 2013. – T. 34(9). – P. 805-809.
187. Uzan, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, R. Asmar, J. -M. Ayoubi // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2011. – №7. – P. 467–474.
188. Villa, P. PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials / P.Villa, E. Kajantie, K. Räikkönen, A.K. Pesonen, E. Hämmäläinen, M. Vainio et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – T. 120(1). – P. 64-74.
189. Wang, Y. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and β ig-h3 in women with preeclampsia / Y. Wang, S. Zhao, S. Loyd, L.J. Groome // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – T. 302(9). – P. 1084-1089.
190. Wen, Q. Peptidomic identification of serum peptides diagnosing preeclampsia / Q. Wen, L.Y. Liu, T. Yang, C. Alev, S. Wu, D.K. Stevenson et al. // *PLoS One*. – 2013. – T. 8(6). – ID5571.
191. Whitehead, C.L. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia / C.L. Whitehead, S.P. Walker, M. Lappas, S. Tong // *J. Perinatol.* – 2013. – T. 33(8). – P. 600-604.
192. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva: World Health Organization. – 2011. – 38 p.
193. WHO. The WHO Application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and the puerperium: ICD-MM. – Geneva. – 2012.
194. Yang, X.F. Hepatoprotective effects of erythropoietin on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice / X.F. Yang, Y. He, H.Y. Li, X. Liu, H. Chen, J.B. Liu et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2014. – T. 10(1). – P. 555-559.
195. Yinon, Y. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk / Y. Yinon,

J.C. Kingdom, A. Odutayo, R. Moineddin, S. Drewlo, V. Lai et al. // *Circulation*. – 2010. – T. 22(18). – P. 1846–1853.

196. Zhang, Y. Low molecular weight heparin inhibits cell apoptosis in the placenta of rats with preeclampsia-like symptoms / Y. Zhang, M. Zhong, F. Liu // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2012. – T. 32(6). – P. 862–866.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
HLA	Human leucocyte associated antigens
IFN	Интерферон
IL	Интерлейкин
NO	Оксид азота
V MAX	Максимальная линейная скорость кровотока
АД _д	Артериальное давление диастолическое
АД _с	Артериальное давление систолическое
АПТВ	Активированное протромбиновое время
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
ГКГС (МНС)	Главный комплекс гистосовместимости
ГЭК	Гидроксилированный этилкрахмал
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
Е-РОЛ	Зрелые Т-лимфоциты
ЕСЕ	Эндотелинпревращающий фермент
ЕТ	Активный эндотелин
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИР	Индекс резистентности
ИТТ	Инфузионно-трансфузионная терапия
КДД	Конечный диастолический объем
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПС	Липополисахарид
МВП	Мочевыводящие пути
МОС	Минутный объем сердца
М-РОЛ	В-лимфоциты
НЭОС	Нейроэндокринно-обменный синдром
ОПСС	Общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПИ	Пульсационный индекс
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РРА	Свободные жирные кислоты
САД	Систолическое артериальное давление
СДД	Среднее динамическое давление
СИ	Систолический индекс
TGF	Трансформирующий фактор роста
TNF	Фактор роста опухолей
ТФЧ	Теofilлинчувствительные лимфоциты
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УО	Ударный объем
ХБП	Хроническая болезнь почек
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЦМГ	Центральная маточная гемодинамика
ЧСС	Частота сердечных сокращений

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица III

Гемодинамика беременных с преэклампсией на фоне проводимой терапии (M±m)

Группы женщин	Показатели гемодинамики (сутки) (M±m)			
	До лечения	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
АДс, мм рт. ст.				
Основная группа (n=42)	162,3±3,4	130,8±2,1	126,2±2,5	123,9±1,8
Группа сравнения (n=61)	140,3±2,3	123,8±2,0	118,3±1,8	119,4±2,5
p ₁₋₂	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05
АДд, мм рт. ст.				
Основная группа (n=42)	93,6±1,6	90,9±1,2	87,1±1,7	82,4±1,9
Группа сравнения (n=61)	91,9±0,9	84,7±1,7	80,8±1,3	77,9±1,2
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
СДД, мм рт. ст.				
Основная группа (n=42)	118,5±2,2	107,1±1,1	102,7±1,5	98,3±1,7
Группа сравнения (n=61)	108,0±1,0	97,7±1,2	93,3±1,0	91,7±1,1
p ₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
КДО, мл				
Основная группа (n=42)	99,7±2,4	107,2±2,0	114,1±1,5	117,5±1,4
Группа сравнения (n=61)	104,0±1,2	112,4±1,5	115,8±1,2	119,7±0,9
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
УО, мл				
Основная группа (n=42)	72,3±1,1	78,0±0,7	79,6±1,0	80,1±0,9
Группа сравнения (n=61)	76,9±0,9	79,1±1,5	80,3±1,4	80,9±1,3
p ₁₋₂	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ФС, %				
Основная группа (n=42)	43,4±0,4	40,2±0,7	39,9±0,7	39,7±0,6
Группа сравнения (n=61)	41,1±0,5	40,8±0,7	40,2±0,6	39,9±0,7
p ₁₋₂	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %				
Основная группа (n=42)	74,2±0,4	72,9±1,5	69,3±1,2	68,1±0,9
Группа сравнения (n=61)	71,6±0,5	67,4±1,5	67,0±1,3	67,3±1,3
p ₁₋₂	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
МОС, л/мин				
Основная группа (n=42)	6,8±0,1	6,3±0,1	6,3±0,1	6,2±0,1
Группа сравнения (n=61)	6,3±0,1	6,5±0,1	6,4±0,1	6,3±0,1
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СИ, лДмин/м ²				
Основная группа (n=42)	2,8±0,1	4,5±0,1	5,5±0,2	5,3±0,2
Группа сравнения (n=61)	2,3±0,1	5,6±0,2	5,7±0,2	5,7±0,2
p ₁₋₂	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05

Группы женщин	Показатели гемодинамики (сутки) (M±m)			
	До лечения	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
ОПСС, $\text{дин}^{-1}\text{см}^5\text{м}^2$				
Основная группа (n=42)	1398,3±12,4	1265,4±26,6	1227,0±29,3	1224,6±27,3
Группа сравнения (n=61)	1366,9±11,5	1168,4±18,0	1133,5±31,2	1139,6±23,0
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
иКДО, $\text{мл}/\text{м}^2$				
Основная группа (n=42)	57,4±1,3	62,2±1,4	66,2±1,2	68,1±1,1
Группа сравнения (n=61)	60,1±1,2	68,7±1,1	70,3±1,2	70,1±1,0
p ₁₋₂	>0,05	<0,01	<0,001	>0,05
ΔОЦК, мл				
Основная группа (n=42)	534,5±34,1	301,3±38,8	208,9±35,9	122,6±27,9
Группа сравнения (n=61)	375,1±36,2	105,9±26,5	85,4±21,2	83,9±23,3
p ₁₋₂	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05
ОЦКф, мл				
Основная группа (n=42)	4881,9±109,5	5530,0±131,6	5690,7±102,6	5793,6±109,2
Группа сравнения (n=61)	5140,7±88,0	5593,3±131,2	5896,6±106,3	5949,7±123,4
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Таблица П2

Иммунологические показатели женщин с преэклампсией на фоне проводимой терапии (M±m)

Группы женщин	Показатели гемодинамики (сутки) (M±m)	
	До лечения	7-е сутки
Лейкоциты, $\ast 10^9/\text{л}$		
Основная группа (n=42)	12,0±0,4	7,4±0,3
Группа сравнения (n=61)	10,4±0,9	6,6±0,2
p ₁₋₂	>0,05	<0,05
Лимфоциты, %		
Основная группа (n=42)	18,2±0,3	21,1±0,7
Группа сравнения (n=61)	19,8±0,4	22,7±0,8
p ₁₋₂	<0,01	>0,05
Лимфоциты, абс		
Основная группа (n=42)	1207,8±15,6	1588,3±145,3
Группа сравнения (n=61)	2626,0±130,8	2415,6±200,6
p ₁₋₂	<0,001	<0,01
Т-лимфоциты, %		
Основная группа (n=42)	46,0±0,7	47,4±0,9
Группа сравнения (n=61)	47,1±0,5	48,7±0,7
p ₁₋₂	>0,05	>0,05

Группы женщин	Показатели гемодинамики (сутки) (M±m)	
	До лечения	7-е сутки
Т-лимфоциты, абс		
Основная группа (n=42)	919,7±11,9	924,4±10,4
Группа сравнения (n=61)	941,8±9,7	963,9±9,1
p ₁₋₂	>0,05	<0,01
ТФР-лимфоциты, %		
Основная группа (n=42)	50,1±1,7	45,3±0,6
Группа сравнения (n=61)	47,3±1,5	39,3±1,0
p ₁₋₂	>0,05	<0,001
ТФЧ-лимфоциты,%		
Основная группа (n=42)	12,1±0,5	16,4±0,3
Группа сравнения (n=61)	13,7±0,4	17,6±0,6
p ₁₋₂	<0,05	>0,05
ТФР/ТФЧ		
Основная группа (n=42)	4,4±0,2	2,8±0,1
Группа сравнения (n=61)	3,6±0,1	2,3±0,1
p ₁₋₂	<0,001	<0,001
Нулевые лимфоциты, %		
Основная группа (n=42)	46,3±0,9	43,7±0,9
Группа сравнения (n=61)	45,7±0,8	42,3±0,7
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
Лейко-Т-индекс		
Основная группа (n=42)	8,4±0,2	7,7±0,3
Группа сравнения (n=61)	7,0±0,2	7,1±0,2
p ₁₋₂	<0,001	>0,05
Е-РОЛ, %		
Основная группа (n=42)	51,0±1,2	48,1±1,0
Группа сравнения (n=61)	50,6±1,1	46,4±1,2
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
Нейтрофилы, %		
Основная группа (n=42)	55,4±0,8	58,2±1,6
Группа сравнения (n=61)	77,9±0,9	71,2±1,6
p ₁₋₂	<0,001	<0,001
Нейтрофилы, абс		
Основная группа (n=42)	4831,5± 167,3	5174,5±219,2
Группа сравнения (n=61)	6439,8±62,0	6059,3±90,1
p ₁₋₂	>0,05	<0,001
Е-РОН, %		
Основная группа (n=42)	42,0±0,9	41,2±0,9
Группа сравнения (n=61)	41,8±0,8	41,5±0,8
p ₁₋₂	>0,05	>0,05

Индекс нагрузки Е-РОЛ/Е-РОН		
Основная группа (n=42)	1,2±0,04	1,2±0,04
Группа сравнения (n=61)	1,2±0,04	1,1±0,04
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
НСТ-тест, %		
Основная группа (n=42)	12,9±0,5	13,1±0,5
Группа сравнения (n=61)	16,2±0,3	14,7±0,5
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
В-лимфоциты, %		
Основная группа (n=42)	7,8±0,Г	9,5±0,2
Группа сравнения (n=61)	7,2±0,2	9,0±0,4
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
В-лимфоциты, абс		
Основная группа (n=42)	51,4±0,8	49,7±0,9
Группа сравнения (n=61)	54,3±0,6	47,3±0,9
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
Т-лимфоциты / В-лимфоциты		
Основная группа (n=42)	6,0±0,1	5,0±0,1
Группа сравнения (n=61)	6,7±0,2	5,6±0,3
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
Ig M, мг %		
Основная группа (n=42)	180,1±4,2	167,1±4,0
Группа сравнения (n=61)	167,5±1,8	160,1±2,0
p ₁₋₂	<0,05	>0,05
Ig G, мг %		
Основная группа (n=42)	942,4±15,3	985,6±18,0
Группа сравнения (n=61)	961,0±10,5	1010,8±16,4
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
Ig A, мг %		
Основная группа (n=42)	114,7±2,6	110,1±2,7
Группа сравнения (n=61)	113,9±2,4	109,2±2,8
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
ЦИК, усл. ед/л		
Основная группа (n=42)	47,2±1,9	45,3±0,8
Группа сравнения (n=61)	61,0±1,9	57,2±3,0
p ₁₋₂	<0,001	<0,01
Активность фагоцитоза		
Основная группа (n=42)	81,1±1,1	79,4±1,6
Группа сравнения (n=61)	83,4±1,2	76,3±1,6
p ₁₋₂	>0,05	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Шкала Сильвермана (Silwerman) для оценки RDS у недоношенных детей

Клинические признаки	Оценка в баллах		
	0	1	2
Движение грудной клетки	Грудь и живот равномерно участвуют в акте дыхания	Аритмичное, неравномерное дыхание	Парадоксальное дыхание
Втяжение межреберий	Нет	Не резко выражено	Резко выражено
Втяжение грудины	Нет	Не резко выражено	Резко выражено
Положение нижней челюсти	Рот закрыт, челюсть не западает	Рот закрыт, челюсть западает	Рот открыт, челюсть западает
Дыхание	Спокойное, ровное	При аускультации слышен затрудненный выдох	Стонущее, слышно на расстоянии

При нарушении ритма сердца добавляется 2 балла.

Оценка:

8-10 баллов – дыхательная недостаточность III степени;

7-6 баллов – дыхательная недостаточность II степени;

4-5 баллов – дыхательная недостаточность I степени;

3-2-1 баллов – удовлетворительное состояние новорожденного.

Оценка состояния по шкале Сильвермана проводится при рождении, через 2, 6, 12 и 24 часа жизни новорожденного.

Характер патологии новорожденных в сравниваемых группах (M±m%)

Характер патологии	Группы новорожденных (число – %)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=61)	
Гипоксия	39 100	61 100	>0,05
Хроническая	35 89,7±4,9	55 90,2±3,8	>0,05
Легкая степень	5 12,8±5,4	18 29,5±5,6	<0,05
Средняя степень	17 43,5±8,0	33 54,0±6,4	>0,05
Тяжелая степень	13 33,3±7,6	4 6,6±3,2	<0,01
Сочетанная	4 10,3±4,9	6 9,8±3,8	>0,05
Гипотрофия	27 69,2±7,5	22 36,0±6,1	<0,01
I степени	19 48,7±8,1	17 27,8±5,7	<0,05
II степени	5 12,8±5,4	3 4,9±2,8	>0,05
III степени	3 7,7±4,3	2 3,3±2,3	>0,05
Пороки развития	1 2,6±2,6	–	>0,05
В/у инфицирование	3 7,7±4,3	5 8,1±3,5	>0,05
Конъюгационная желтуха	11 28,2±7,3	16 26,2±5,7	>0,05
НМК	19 48,7±8,1	24 39,4±6,3	>0,05
СДР	15 38,4±7,8	18 29,5±5,9	>0,05
I степени	11 28,2±7,2	16 26,2±5,7	>0,05
II степени	2 5,1±3,6	1 1,6±1,6	>0,05
III степени	2 5,1±3,6	1 1,6±1,6	>0,05
Итого (M±m)	115 2,9±0,1	146 2,4±0,2	<0,01

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у новорожденных в сравниваемых группах.

АНКЕТА
обследования беременных женщин

Ф.И.О. (№ карты)	
Возраст	18-23 лет
	24-28 лет
	29-34 лет
	35-40 лет
Образование	Среднее
	Среднее специальное
	Высшее
Социальное положение	Домашние хозяйки
	Служащие
	Рабочие
	Частные предприниматели
Особенности физического развития	Вес
	Рост
Возраст и характер начала половой жизни	До 13 лет
	14-16 лет
	17 лет и более
Половой жизнью не живет	
Исходы беременностей	Количество аборт, всего
	Медицинских
	Самопроизвольных ранних
	Самопроизвольных поздних
	Криминальных
	Эктопическая беременность
Всего беременностей	
Паритет родов	1-е роды
	2-е роды
	3-и роды
	Более 3 родов
Соматическая патология в анамнезе	Анемия
	Заболевания дыхательной системы
	Заболевания системы пищеварения
	Заболевания сердечно-сосудистой системы
	Заболевания нервной системы
	Заболевания почек и мочевыделительной системы
	Эндокринопатии
	Доброкачественные заболевания молочных желез
Дефицит веса	
Оперативные вмешательства в анамнезе	Тубэктомия
	Частичная резекция яичников
	Резекция яичников
	Аднексэктомия
	Аппендэктомия
Нет	

	Гипоталамический синдром
Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический метроэндометрит
	Миома матки
	Эндометриоз (аденомиоз)
	Хронический сальпингоофорит
	Патология шейки матки
	Бесплодие I
	Бесплодие II
	Кисты яичников
Возраст менархе	До 10 лет
	11-15 лет
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3-х дней
	4-5 дней
	Более 5 дней
Характер выделений	Скудные
	Умеренные
	Обильные
	Болезненные
	Безболезненные
Длительность менструального цикла	21-24 дня
	25-31 день
	32-35 дней
	Овуляторные кровотечения
	Ановуляторные кровотечения
Перенесенные гинекологические заболевания	Сальпингит и оофорит
	Воспалительные заболевания влагалища и вульвы
	Эндометриоз
	Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки
	Полип женских половых органов
	Эрозия и эктропион шейки матки
	Дисплазия шейки матки
	Другие невоспалительные болезни шейки матки
	Женское бесплодие
	Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации
	Обильные, частые и нерегулярные менструации
	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом
	Лейомиома матки
Доброкачественное новообразование яичника	

Структура сопутствующей соматической патологии	Заболевания дыхательной системы		
	Заболевания пищеварительной системы		
	Заболевания мочевыделительной системы		
	Заболевания сердечно-сосудистой системы		
	Заболевания нервной системы		
	Эндокринопатии		
	Анемия		
Срок беременности	32-34 нед.		
	35-36 нед.		
	37-38 нед.		
Фетометрия	БПР		
	ДЖ		
	ДБ		
КТГ	8-10		
	5-7		
	4 и меньше		
Расположение плаценты	Передняя		
	Задняя		
	Дно матки		
	Правая боковая		
	Левая боковая		
Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока (по В.В. Митькову, 1996)	IA		
	IB		
	II		
	III		
Показатель гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса	Пульсационный индекс (ПИ)		
	Индекс резистентности (ИР)		
	Систолю-диастолическое отношение (СДО)		
Показатели гемодинамики	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
АДс, мм рт. ст.			
АДд, мм рт. ст.			
СДД, мм рт. ст.			
ЧСС, уд/мин			
КДО, мл			
УО, мл			
ФС, %			
ФВ, %			
МОС, л/мин			
СИ, лДмин/м ²			
ОПСС, дин ⁻¹ см ⁻⁵ м ²			
иКДО, мл/м ²			
ДиКДО			
ОЦКф			
ΔОЦК			

Показатели периферической крови беременных с преэклампсией при поступлении в стационар	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Гемоглобин, г/л			
Гематокрит, %			
Эритроциты, $10^{12}/л$			
Средний объем эритроцита (MCV), $мк^3$			
Тромбоциты, $10^9/л$			
Лейкоциты, $10^9/л$			
Эозинофилы, %			
Палочкоядерные нейтрофилы, %			
Сегментоядерные нейтрофилы, %			
Лимфоциты, %			
Моноциты, %			
Ретикулоциты (%)			
Индекс интоксикации, усл. ед.			
СОЭ, мм/час			
Биохимические показатели периферической крови беременных с преэклампсией	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Билирубин, мкмоль/л			
АСТ, ед/л			
АЛТ, ед/л			
Глюкоза, ммоль/л			
Мочевина, ммоль/л			
Креатинин, мкмоль/л			
Холестерин, ммоль/л			
Триглицериды, ммоль/л			
β -, пре- β -липопротеины, мг/%			
Хиломикроны, ммоль/л			
β -липопротеины, ммоль/л			
пре- β -липопротеины, ммоль/л			
α -липопротеины, ммоль/л			
ЛДГ, ед/л			
Свободный гемоглобин, г/л			
Показатели белкового спектра крови женщин с преэклампсией	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Общий белок, г/л			
Альбумин, г/л			
Фибриноген, г/л			
Белковые фракции (электрофорез), %			
Альбумин			
α_1 -глобулин			
α_2 -глобулин			
β -глобулин			
γ -глобулин			
А/Г, отн. ед.			

Белковые фракции (электрофорез высокого разрешения), %			
Преальбумин			
Альбумин			
α_1 антитрипсин			
α_2 -макроглобулин			
Гаптоглобин			
β -липопротеины			
Трансферрин			
C-комплемент			
Продукты деградации фибриногена			
Фибриноген			
γ -глобулин			
Показатели функционального состояния альбумина	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Общий белок, г/л			
Общая концентрация альбумина (ОКА), г/л			
Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), г/л			
Резерв связывания альбумина (РСА), %			
Индекс токсичности альбумина, от. ед.			
Связывающая способность плазмы (ССП), г/л			
Газовый состав и кислотно-основное состояние крови	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Артериальная кровь			
pH, 7,35-7,45			
pCO ₂ , 35-45 (мм рт. ст.)			
pO ₂ , 69-116 (мм рт. ст.)			
sO ₂ , 95-99 %			
tO ₂ , 15,8-19,9 (мл/дл)			
AaDpO ₂ 7-40 (мм рт. ст.)			
StO ₂ (a-v), 3,5-5,5 (мл/дл)			
K ⁺ , 3,48-5,3 (ммоль/л)			
Na ⁺ , 130,5-156,6 (ммоль/л)			
Cl ⁻ 95,9-109,9 (ммоль/л)			
HCO ₃ ⁻ , 21,3-24,8 (ммоль/л плазмы)			
SBEs, -3,4 – +1,4 (ммоль/л крови)			
tHb(г/л)			
Венозная кровь			
pH, 7,34-7,43			
pCO ₂ , 45-60 (мм рт. ст.)			
pO ₂ , 38-42 (мм рт. ст.)			
sO ₂ , 70-75 %			
tO ₂ , 8-12 (мл/дл)			
КЭК 26-34 (%)			

Окончание табл. П5

Показатели иммунного статуса	До лечения	Через 3 суток	Через 7 суток
Лейкоциты, *10 ⁹ /л			
Лимфоциты, %			
Лимфоциты, абс			
Т-лимфоциты, %			
Т-лимфоциты, абс			
ТФР-лимфоциты, %			
ТФЧ-лимфоциты, %			
ТФР/ТФЧ			
Нулевые лимфоциты, %			
Лейко-Т-индекс			
Е-РОЛ:			
Нейтрофилы, %			
Нейтрофилы, абс			
Е-РОН, %			
Индекс нагрузки Е-РОЛ/Е-РОН			
НСТ-тест, %			
В-лимфоциты, %			
В-лимфоциты, абс			
Т-лимфоциты/В-лимфоциты			
Ig M, мг %			
Ig G, мг %			
Ig A, мг %			
ЦИК, усл. ед/л			
Активность фагоцитоза			

Таблица П6

Гемодинамика беременных с преэклампсией при поступлении в стационар (M±m)

Показатель гемодинамики	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
АДс, мм рт. ст.	162,3±3,4	140,3±2,3	<0,001
АДд, мм рт. ст.	93,6±1,6	91,9±0,9	>0,05
СДД, мм рт. ст.	118,5±2,2	108,0±1,0	<0,001
ЧСС, уд/мин	86,1±3,1	81,6±1,1	>0,05
КДО, мл	99,7±2,4	104,0±1,2	>0,05
УО, мл	72,3±1,1	76,9±0,9	<0,01
ФС, %	43,4±0,4	41,1±0,5	<0,01
ФВ, %	74,2±0,4	71,6±0,5	<0,001
МОС, л/мин	6,8±0,1	6,3±0,1	<0,001
СИ, лДмин/м ²	2,8±0,1	2,3±0,1	<0,01
ОПСС, дин ⁻¹ см ⁻⁵ м ²	1398,3±12,4	1366,9±11,5	>0,05
иКДО, мл/м ²	57,4±1,3	60,1±1,2	>0,05
ДиКДО	12,7±1,1	10,3±1,2	>0,05
ОЦКф	4881,9±109,5	5140,7±88,0	>0,05
ΔОЦК	575,1±36,2	434,5±34,1	<0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Показатели периферической крови беременных с преэклампсией при поступлении в стационар (M±m)

Показатель периферической крови	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Гемоглобин (г/л)	95,8±3,9	107,2±2,8	<0,05
Гематокрит (%)	34,2±0,9	33,8±0,9	>0,05
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,0±0,3	3,2±0,1	>0,05
Средний объем эритроцита (MCV), мк ³	78,8±1,8	80,5±3,7	>0,05
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	149,3±4,7	163,5±1,7	<0,05
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	12,0±0,4	10,4±0,9	>0,05
Эозинофилы (%)	2,81±0,23	1,01±0,38	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	6,50±0,91	4,75±0,51	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	63,06±1,54	66,25±1,64	>0,05
Лимфоциты (%)	24,10±1,94	21,58±1,42	>0,05
Моноциты (%)	5,34±0,87	6,68±0,57	>0,05
Ретикулоциты (%)	1,10±0,01	0,92±0,02	>0,05
Индекс интоксикации (усл.ед.)	2,3±0,12	1,9±0,13	<0,05
СОЭ (мм/час)	38,1±1,2	35,8±1,4	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Биохимические показатели периферической крови беременных с преэклампсией при поступлении в стационар (M±m)

Показатель периферической крови	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Билирубин (мкмоль/л)	14,94±2,42	10,88±0,93	>0,05
АСТ (ед/л)	32,20±3,50	35,23±2,10	>0,05
АЛТ (ед/л)	28,70±2,70	22,70±2,50	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,17±0,14	4,47±0,12	>0,05
Мочевина (ммоль/л)	15,47±0,35	4,52±0,24	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	175,21±3,4	72,30±3,10	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	13,80±0,45	7,60±0,38	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	6,92±0,34	2,93±0,31	<0,001
В-, пре-В-липопротеины (мг/%)	1426±112,0	1164±92,0	>0,05
Липопротеины по фракциям			
Хиломикроны (ммоль/л)	0,50±0,10	0,35±0,17	>0,05
В-липопротеины (ммоль/л)	88,20±3,10	51,88±1,57	<0,001
пре-В-липопротеины (ммоль/л)	46,20±2,50	24,25±2,13	<0,001
â-липопротеины (ммоль/л)	11,10±2,60	23,52±3,90	<0,05
ЛДГ (ед/л)	528,7±71,0	328,9±61,3	<0,05
Свободный гемоглобин (г/л)	0,39±0,03	0,45±0,05	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

**Показатели функционального состояния альбумина женщин
с преэклампсией при поступлении в стационар (M±m)**

Показатель периферической крови	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Общий белок, г/л	59,02±1,15	62,24±0,98	<0,05
Общая концентр. альбумина (ОКА), г/л	34,0±0,78	37,59±0,72	<0,001
Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), г/л	21,30±0,70	24,00±0,40	<0,001
Резерв связывания альбумина (РСА), %	61,90±1,50	63,80±1,50	>0,05
Индекс токсичности альбумина, от.ед.	0,67±0,05	0,54±0,03	<0,05
Связывающая способность плазмы (ССП), г/л	31,8±1,17	37,4±1,4	<0,01

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

**Показатели иммунного статуса беременных с преэклампсией
при поступлении в стационар (M±m)**

Показатель периферической крови	Группы женщин (M±m)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=72)	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,0±0,4	10,4±0,9	>0,05
Лимфоциты, %	18,2±0,3	19,8±0,4	<0,01
Лимфоциты, абс	1207,8±15,6	2625,95±130,8	<0,001
Т-лимфоциты, %	45,97±0,7	47,1±0,5	>0,05
Т-лимфоциты, абс	919,7±11,9	941,8±9,7	>0,05
ТФР-лимфоциты, %	50,1±1,7	47,3±1,5	>0,05
ТФЧ-лимфоциты, %	12,1±0,5	13,7±0,4	>0,05
ТФР/ТФЧ	4,4±0,2	3,6±0,1	<0,001
Нулевые лимфоциты, %	46,3±0,9	45,7±0,8	>0,05
Лейко-Т-индекс	7,0±0,2	8,4±0,2	<0,001
Е-РОЛ:	51,0±1,2	50,6±1,1	>0,05
Нейтрофилы, %	55,4±0,8	77,9±0,9	<0,001
Нейтрофилы, абс	4831,0±61,4	6439,8±62,0	<0,001
Е-РОН, %	42,0±0,9	41,8±0,8	>0,05
Индекс нагрузки Е-РОЛ/Е-РОН	1,2±0,04	1,2±0,04	>0,05
НСТ-тест, %	10,7±0,4	12,2±0,3	<0,001
В-лимфоциты, %	7,8±0,4	7,2±0,2	>0,05
В-лимфоциты, абс	51,4±0,8	54,3±0,6	<0,05
Т-лимфоциты/В-лимфоциты	6,0±0,1	6,7±0,2	<0,01
Ig M, мг %	180,1±4,2	167,5±1,8	<0,05
Ig G, мг %	942,4±15,3	961,0±10,5	>0,05
Ig A, мг %	124,7±2,6	113,9±2,4	<0,01
ЦИК, усл.ед/л	47,2±1,9	61,0±1,9	<0,001
Активность фагоцитоза	81,1±1,1	83,4±1,2	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Таблица П11

Фетометрические показатели плодов у женщин с преэклампсией

Срок гестации (неделя)	Группа	Фетометрические показатели, мм		
		БПР	ДЖ	ДБ
		М±m	М±m	М±m
32-34	Основная группа (n=61)	72,1±0,2	78,7±0,1	56,3±0,4
	Группа сравнения (n=72)	71,4±0,4	78,5±0,1	56,0±0,4
P ₁₋₂		>0,05	>0,05	>0,05
35-36	Основная группа (n=61)	81,5±0,4	84,4±0,5	62,1±0,4
	Группа сравнения (n=72)	84,9±0,3	89,8±0,4	67,1±0,4
P ₁₋₂		<0,001	<0,001	<0,001
37-38	Основная группа (n=61)	86,7±0,6	94,7±0,3	71,7±0,4
	Группа сравнения (n=72)	91,4±0,2	98,6±0,3	74,9±0,3
P ₁₋₂		<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Таблица П12

Балльная оценка внутриутробного состояния плода у беременных с преэклампсией (М±m%)

Группа	Показатели КТГ (баллы)		
	8-10	5-7	4 и меньше
Основная группа (n=61)	13	39	9
	21,3±5,3	63,9±6,2	14,6±5,6
Группа сравнения (n=72)	17	45	10
	23,6±5,0	62,5±5,7	13,9±4,1
P ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица П13

Распределение новорожденных в зависимости от массы тела в сравниваемых группах (М±m%)

Масса тела новорожденных, г	Число доношенных новорожденных – %		p ₁₋₂
	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=65)	
1000-1499	5	4	>0,05
	12,8±5,4	6,6±3,2	
1500-2000	3	4	>0,05
	7,7±4,3	6,6±3,2	
2001-2500	9	14	>0,05
	23,1±6,8	23,0±5,4	
2501-2999	18	29	>0,05
	46,1±8,0	47,5±6,4	
3000-3500	4	10	>0,05
	10,3±4,9	16,4±4,8	

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.