

Современные подходы в комплексной терапии

Концепция возникновения гестоза была сформулирована более 100 лет назад. Однако до настоящего времени причины развития этого гестационного осложнения остаются до конца невыясненными в силу его полиэтиологичности.

Гестоз — осложнение беременности, проявляющееся во второй ее половине, характеризуется глубокими расстройствами всех видов обмена, функций жизненно-важных органов и систем в результате морфологических и функциональных изменений в них [1, 3, 14], вследствие недостаточности перфузионно-метаболического обеспечения развивающихся структур плодного яйца [16, 31].

Одним из клинических проявлений гестоза является артериальная гипертензия. Критерием развития гестоза считается повышение систолического артериального давления (АД) на 30 и более мм рт. ст. или диастолического АД на 15 мм рт. ст. от исходного [18]. Одной из причин артериальной гипертензии при гестозе является дисбаланс между вазоконстрикторами — агрегантами и вазодилататорами — антиагрегантами [21, 24]. Особое внимание при изучении патогенеза гестоза уделяется простагландинам и их предшественникам как наиболее вероятным предикторам развития артериальной гипертензии [19]. Данные вещества снижают капиллярный кровоток, ухудшают микроциркуляцию, обладают гипертензивными и гиперкоагуляционными свойствами, повышают сосудистую проницаемость. Первичный дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами формируется в плаценте [13, 15]. В связи с этим первые признаки гестоза появляются именно после 20-й недели гестации, т.е. к моменту формирования цитоархитектоники развивающегося сосудистого бассейна фетоплацентарного комплекса. Возможно, артериальная гипертензия, являющаяся ранним клиническим признаком гестоза, представляет собой компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой системы беременной, направленную на повышение кровоснабжения фетоплацентарного комплекса [4, 31]. Эта гипотеза подтверждается тем, что при тяжелом гестозе маточный кровоток снижается до 50 мл/мин на 100 г плаценты при норме 140 мл/мин на 100 г, а интенсивность гемоперфузии в межворсинчатом пространстве уменьшается на 30-50% [16].

Недостаточное перфузионно-метаболическое обеспечение плаценты приводит к

повышению проницаемости микроканалов «плацентарного барьера» для антигенов плода [11, 13] и одного или нескольких факторов, разрушающих эндотелиальные клетки [19, 25], вследствие чего в организме матери образуются иммунные комплексы «антиген-антитело-активированный компонент» с последующим повреждением эндотелия микроциркуляторно-сосудистого русла матери. Отсюда следует, что при назначении комплексной терапии гестоза, особенно на ранних его стадиях, необходимо обратить внимание на улучшение перфузионно-метаболического обеспечения фетоплацентарного комплекса [8].

Одним из ранних проявлений гестоза является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока на фоне генерализованного артериолоспазма [6, 7, 17]. Это сопровождается снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет выхода жидкости, объем которой может превышать 1000 мл, из сосудистого русла в межсосудистое пространство. При нарастании тяжести гестоза гиповолемия выявляется практически у 100% беременных [12]. При неосложненной беременности доминирующим типом центральной гемодинамики является эукинетический тип кровообращения с нормальным значением общего периферического сопротивления [22, 23, 26]. По мере прогрессирования гестоза отмечается нарастание нарушений гемодинамики, и гипокинетический тип кровообращения при этом является наиболее часто встречающимся [2, 10]. У беременных с тяжелой формой гестоза наблюдается повышение тонуса церебральных сосудов, снижение их кровенаполнения, что является защитной реакцией в ответ на гипертензию, в результате чего снижается общемозговой кровоток [19, 33].

! Особенностью мозгового кровообращения человека является постоянный уровень объемного кровотока (800-1000 мл/мин, \leftrightarrow 15-20% МОК), который сохраняется при колебании АД от 60 до 150 мм рт. ст. При выходе АД за рамки указанных пределов нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения. Именно нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения на фоне гипертензивного синдрома считается одной из причин эклампсии [28].

Значительный интерес представляют наблюдения ряда исследователей, которым удалось выявить изменения волевических параметров гемодинамики

у беременных до развития клинических признаков гестоза, в частности гипертензии [28, 29]. Ими обнаружено значительное отставание прироста ОЦК от характерного для нормального течения беременности [9], в основном за счет недостаточного увеличения объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Высказывается предположение о том, что дефицит ОЦП у женщин, у которых впоследствии развивается гестоз, является проявлением неспособности организма адаптироваться к новым условиям в связи с развивающейся беременностью. Это, в свою очередь, вызывает гипоперфузию тканей с последующим формированием гипертензии, гемодинамических и метаболических нарушений [20].

Обнаружена зависимость между степенью дефицита ОЦК, тяжестью гестоза и выраженностью гипертензии. При моносимптомных формах гестоза гиповолемия наблюдается в 58,6% случаев, при нефропатии средней тяжести — в 79,1%, при тяжелой нефропатии — в 95,9% [18]. При эклампсии практически всеми исследователями выявлено снижение ОЦК на 30-40% от значений для нормальной беременности [5, 27, 32]. В единичных исследованиях трансекторального распределения жидкости при тяжелом гестозе обнаружено увеличение объема внеклеточной жидкости на фоне внутрисосудистой гиповолемии без заметных изменений во внутриклеточном секторе организма. Как известно, во время нормальной беременности происходит задержка жидкости в материнском организме до 5-7 л, в основном вследствие гормонально обусловленных изменений и способности межклеточного вещества связывать воду. Однако если при нормальном течении беременности количество интерстициальной жидкости увеличивается на 2-3 л, то при гестозе тяжелой степени этот показатель может возрастать на 10 и более литров [30, 32]. Генерализованный артериолоспазм в условиях имеющегося интерстициального отека на фоне гиповолемии и снижения МОК (минутного объема крови) значительно увеличивает дистанцию диффузии кислорода к клеткам.

! Тяжелые формы гестоза нередко приводят к инвалидизации, могут сопровождаться хроническими поражениями жизненно важных органов женщины, неврологическими синдромами, нарушениями мозгового кровообращения, инсультом.

Плацентарная недостаточность лежит в основе развития фетопатии, гипотрофии и синдрома задержки развития плода. Нарушения

микроциркуляции в спиральных артериях миометрия и плаценте при гестозе часто приводят к ее отслойке.

На фоне беременности вылечить гестоз невозможно, и задача акушеров состоит в том, чтобы предотвратить переход более легких его форм в тяжелые путем улучшения микроциркуляции жизненно важных органов и, по возможности, пролонгировать беременность до жизнеспособного плода и обеспечить бережное родоразрешение.

Нами проведено комплексное обследование 40 беременных с тяжелым гестозом. Тяжесть гестоза определяли по шкале Гоеск в модификации Г.М. Савельевой, и у всех беременных установлена тяжелая его степень (более 12 баллов). До госпитализации в МОНИИАГ беременным проводилось стационарное лечение по месту жительства в течение 2-3 недель, но в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии они были переведены в институт. Срок гестации при поступлении в отделение интенсивной терапии МОНИИАГ составил 32-33 недели.

Беременные были разделены на две группы (по 20 беременных в каждой). Пациентки первой группы получали традиционное лечение, которое включало инфузионную, гипотензивную, антиоксидантную терапию, направленную на профилактику гипоксии плода; во второй группе в комплексную терапию гестоза были включены Стабизол и нимодипин. Показания к комбинированному применению этих препаратов были обусловлены их основными свойствами: восполнение ОЦК (Стабизол) и вазодилатирующий эффект (нимодипин).

Стабизол — 6% современный коллоидный плазмозаменитель на основе гидроксэтилированного кукурузного крахмала с высокой молекулярной массой (450 тыс. дальтон), степенью замещения $0,7 \pm 0,05$ и коллоидно-осмотическим давлением около 18 мм рт. ст., что позволяет по мере расщепления молекулы данного препарата постепенно повышать ОЦК. Накапливаясь в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, препарат не оказывает токсического действия на печень и почки, обладает стойким волевическим и реологическим эффектом (более 24 ч). Стабизол не вызывает дополнительной активации системы комплемента, не влияет на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток, предотвращает развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров, снижает количество циркулирующих адгезивных молекул, легко метаболизируется.

беременных с гестозом тяжелой степени

Нимодипин является селективным блокатором кальциевых каналов, проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами типа L в нейронах и глие, препятствуя связыванию кальция с рецепторами церебральных сосудов мелкого и среднего калибра, оказывает нейропротектор-

При поступлении в общий анализ мочи у пациенток обеих групп выявлена выраженная протеинурия (более 1,0 г/л). К моменту родоразрешения в первой группе протеинурия нарастала. Во второй группе на фоне терапии уровень протеинурии снижался с незначительным ростом к моменту родоразрешения.

При исследовании плодово-плацентарной гемодинамики на момент госпитализации беременных в институт обнаружена повышенная резистентность в сосудах плацентарного ложа, пуповины и аорты плода в обеих подгруппах. На фоне проводимой терапии в группе с применением Стабизола и нимодипина выявлена нормализация систоло-диастолического соотношения (S/D) в аорте плода и сосудах плацентарного ложа, а в пуповине данный показатель почти достигал нормы. При оценке внутриплацентарной гемодинамики отмечено снижение индекса васкуляризации в первой группе как при поступлении, так и на фоне проводимой терапии (табл. 2).

Во второй группе исходно было установлено более распространенное по площади снижение васкуляризации, занимающее не только центральную, но и обе парацентральные зоны, однако на фоне терапии зарегистрирована нормализация индекса васкуляризации во всех зонах.

Беременные первой группы находились в стационаре в течение $4,5 \pm 0,4$ дня, второй группы – $7,0 \pm 0,7$ дня.

Таким образом, назначение Стабизола и нимодипина в комплексном лечении гестоза, несмотря на его тяжесть, позволило пролонгировать беременность на более длительный срок, который был необходим для подготовки беременных и плодов к родоразрешению (проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденных).

Все дети родились недоношенными, и в связи с этим у 95% новорожденных в обеих группах имел место синдром дыхательных расстройств, но у детей, родившихся от матерей первой группы, его степень была более тяжелой.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение Стабизола и нимодипина у беременных с тяжелым гестозом способствует улучшению гемодинамических показателей беременной и плода, позволяя пролонгировать беременность, подготовить пациенток к родоразрешению и провести профилактику синдрома дыхательных расстройств новорожденных. Использование данных препаратов снижает риск развития эклампсии, а следовательно, и эклампсической комы.

Литература

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петришев Н.Н. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. 1998; 1: 19-23.
2. Арджанова О.Н. Патогенетические механизмы гипертензионного синдрома при ПГБ, его лечение и профилактика. Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб.: 1990; 32.
3. Архангельский С.М. Прогноз течения и исхода тяжелого гестоза при оперативном родоразрешении. Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Саратов, 2002; 38.
4. Ветров В.В. Гомеостаз у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. – 1998; 2: 12-14.

5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. – Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1997; 3: 397.
6. Киншт Д.Н., Верещагин Е.Н., Писман Н.М. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // Вестник интенсивной терапии. – 1999; 2: 23-28.
7. Краснополский В.И., Титченко Л.И., Туманова В.А. и др. Функциональное состояние сосудистого кровотока фетоплацентарной системы у беременных с гестозом // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области. – М.: МЕДпресс-информ., 2003; 48-55.
8. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Мазурская Н.М. и др. Принципы интенсивной терапии беременных с гестозом при подготовке к родоразрешению // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004; 2: 6-8.
9. Линева О.И., Суслина Е.А., Засыпкина М.Н. Новые подходы к профилактике и лечению гестоза // I Международный симпозиум. – М.: 1997; 38-39.
10. Мазурская Н.М. Особенности показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока при нефропатии беременных. Автореф. дис... канд. мед. наук. – М.: 1988; 24.
11. Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при гестозе. Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М.: 1999; 32.
12. Малахов Е.И., Лопухин В.О., Долгов Н.М. Взаимобусловленность нейроэндокринных и иммунных нарушений в патогенезе гестоза у беременных с гипертонической болезнью // Акушерство и гинекология. 1992; 3: 3-5.
13. Милованов А.П. Патогенез системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999; 448.
14. Протопопова Н.В., Бахтина Т.П. Преэклампсия и эклампсия. Прогнозирование, диагностика, интенсивная терапия. – Иркутск, 2001; 112.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы патогенеза, терапии и профилактики гестоза // Акушерство и гинекология. 1998; 5: 6-9.
16. Садчиков Д.В., Василенко Л.В., Елютин Д.В. Гестоз. – Саратов, 1999; 248.
17. Серов В.В. Функциональное поражение почек // Нефрология. – М.: Медицина, 1995; 178.
18. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. – М.: МИА, 2002; 464.
19. Сидорова И.С. Гестоз. – М.: Медицина, 2003; 416.
20. Храмова Л.С., Мусаев З.М., Лященко Е.А. Состояние центральной и периферической материнской гемодинамики при неосложненном течении беременности и ОПГ-гестозах // Акушерство и гинекология. 1996; 2: 6-9.
21. Шаренко С.В., Евдокимов А.А., Крылов В.В., Гучников А.В. Гемодинамика и оксигенация – основа единой генетологической линии лечения заболеваний и повреждений головного мозга. Материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. – М.: 2003; 112.
22. Шифман Е.М. Вартанов В.Я., Хугорская И.М. Почему возникает эклампсия. Акушерский стационар. Тольятти. 1998; 17-21.
23. Эссенова Г. Центральная гемодинамика, внешнее дыхание и газообмен при различных видах магнетиальной терапии позднего гестоза беременных. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1994.
24. Davidge S.T., Baker P.N., Roberts J.M. NOS expression is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with pre-eclampsia // Am. J. Physiol. 1995; 269: 106-112.
25. Dekker G.A., Sibai B.A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts // Am. J. Obstet Gynecol. 1998; 179: 1359-1375.
26. Donaldson J.O., Lee N.S. Arterial and venous stroke associated with pregnancy // Nephrol. Clin. 1994; 12: 583.
27. Fredman S. Pathophysiology of pre-eclampsia: hypertension and pregnancy // Clinics in Perinatology. 1991; 18: 661-682.
28. Genradt A. Zur Pathophysiologie und clinic der Preeclampsia // J. Gebirtsh. Perinat. 1985; 189: 4: 149-161.
29. Masson C. Levarodon M. Exlampsia // Presse Med. 1990; 19: 25: 1180-1190.
30. Roberts Y.M., Redman C.W. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension // Lancet. 1993; 341: 5: 1447-1450.
31. Uchida K., Ueno H., Jnoue M., Suzuki M. A cause of pre-eclampsia // Lancet. 2000; 355: Jss 9198: 114.
32. Wheeler T.C., Craves C.R., Traino N.H., Reedo G.W. Base deficit and oxygen transport in severe pre-eclampsia // Obstet. Gynecol. 1996; 87: 3: 375-379.

Трудный пациент, № 1,
2008 г.



Показатель	Группа			
	Первая	Вторая	Первая	Вторая
	При поступлении		Перед родоразрешением	
M±m, мл/мин	530,5±12,6	553,8±9,4	596,9±10,91	741,0±8,7 ^{1,2}
% от нормы	85,6	89,3	96,3	100

¹Разница достоверна к предыдущему исследованию (p<0,05);
²Разница достоверна между группами (p<0,05).

ное действие и вазодилатирующий эффект на сосуды головного мозга, нормализуя его кровообращение и тем самым уменьшая гипоксические явления, которые имеют место при тяжелом гестозе.

Препараты вводили в центральную вену: Стабизол 50-60 мл/ч в течение 8-10 ч; нимодипин внутривенно в дозе 0,02-0,05 мг/кг/ч (в общей дозе 10 мг) с последующим приемом таблетированной формы в дозе 30-60 мг через 4 ч.

В обеих группах беременных при исследовании показателей центральной гемодинамики было констатировано, что исходно преобладающим типом кровообращения был гипокинетический (в первой группе у 50%, во второй – у 60% пациенток). На фоне интенсивной терапии в первой группе отмечено незначительное уменьшение количества беременных с гипокинетическим типом кровообращения до 40%, в то время как

Показатель	Группы				Норма
	Первая	Вторая	Первая	Вторая	
	При поступлении		Перед родоразрешением		
Центральная зона	3,157±0,28	3,646±0,24	4,388±0,32*	5,410±0,29*	4,87-10,95
Парацентральные зоны	4,369±0,19	2,873±0,27	4,320±0,11	4,902±0,28*	3,33-9,66
Периферические зоны	3,107±0,23	2,850±0,25	3,375±0,22	5,275±0,27*	1,22-8,69

*Разница достоверна к предыдущему исследованию (p<0,05).

Беременным ежедневно проводили общепринятые лабораторные исследования (биохимический и клинический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи); определяли плодово-плацентарную гемодинамику доплерометрическим методом, внутриплацентарный кровоток (центральная, две парацентральные и две периферические зоны) с 3D-реконструкцией на ультразвуковом приборе Voluson 730 (Kretz-Tekhnik); измеряли показатели центральной гемодинамики эхокардиографическим методом на ультразвуковом сканере Fucuda-2000 (Япония); выполняли исследование мозгового кровотока с помощью поликардиографа 6-NEK-4 (Германия) с реоплетизмографической приставкой РПГ2-02.

в группе с применением Стабизола и нимодипина лишь у 10% беременных сохранялся гипокинетический тип кровообращения, что, скорее всего, было обусловлено наличием сопутствующего сахарного диабета I типа у этих пациенток. Преобладающим типом гемодинамики в данной группе стал эукинетический тип кровообращения.

Выявленные гемодинамические изменения сопровождались снижением мозгового кровотока у всех беременных (табл. 1). На фоне традиционной терапии он не достигал нормальных значений, тогда как во второй группе при применении Стабизола и нимодипина мозговой кровоток нормализовался.