

Х.Х. Хапий, В.А. Петрухин, Ю.С. Подольский, А.Ф. Лопатин, И.Х. Хапий, Э.Л. Петровская, Д.А. Хисматуллин,  
ГУ «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»

# Новые направления интенсивной терапии эклампсии и эклампсической комы

Гестоз и особенно тяжелые его формы являются главной причиной летальности в акушерской практике. Только в 2003–2004 гг. гестоз стал причиной смертности в стационаре в 15,9 и 18% случаев соответственно. Основные причины летальности при осложненных формах гестоза связаны с эклампсией. Так, в Великобритании среди перенесших эклампсию летальность достигает 10%; среди родившихся детей у матерей с гестозом неврологический дефицит составляет 40%, перинатальная смертность — до 10%. Важность проблемы лечения гестоза связана с тем, что в последние десятилетия сохраняется перманентный рост частоты гестозов и в настоящее время достигает 20%. О неблагоприятной ситуации в акушерстве свидетельствует и показатель материнской смертности, который составляет 11,8 на 100 тыс. живорожденных. И эта ситуация сохраняется с 1982 г. Частота эклампсии в развитых странах составляет 1 на 2 тыс. родов, в развивающихся странах — 1 случай на 100–700 родов. При этом летальный исход наблюдается в 0,8%, наступление коматозного состояния — в 1,2%, церебральная смерть — в 0,4% случаев. Даже в такой благополучной стране, как Великобритания, общая летальность при эклампсической коме достигает 25–50%.

Осложнения тяжелых форм гестоза (эклампсия и эклампсическая кома) сопровождаются высокой смертностью, так как, несмотря на накопленный опыт, неизвестны предикторы развития гестоза и разноречивы данные о механизмах развития эклампсии и эклампсической комы.

Так, большинство авторов в качестве причин развития судорог называют локальные спазмы сосудов головного мозга, тромбоз мозговых вен, гипоксию мозга ишемическо-аноксического генеза, другие — острые повреждения мозга. Эти разногласия можно объяснить, зная причину самокупирования эклампсических судорог без каких-либо неврологических последствий.

Также неизвестна причина развития эклампсической комы, хотя никто не исключает наличия отека головного мозга при данной патологии. При этом непосредственной причиной развития комы при тяжелых формах гестоза одни исследователи считают гипоперфузию мозга, другие — вазодилатацию, и клиницисты в конце концов остановились на том, что причиной эклампсической комы является отек головного мозга как следствие реперфузионного синдрома. Можно задуматься о том, что при искусственном создании реперфузионного синдрома в миокарде (в случае позднего стентирования коронарных сосудов при инфаркте миокарда) кардиомиоциты погибают, и найти оправдание тому, что некоторые клиницисты рекомендуют при тяжелых формах гестоза мощную гипотензивную терапию, в то время как хорошо известно о том, что

кровоток мозга определяется соотношением среднего артериального давления (САД) и внутричерепного давления. При этом в литературе нет никаких данных о характере изменений при эклампсии и эклампсической коме перфузионного и метаболического баланса головного мозга и о связи нарушения церебрального перфузионного давления и мозгового кровотока.

Результат — отсутствие патогенетически обоснованной интенсивной терапии, которая бы учитывала преобладающие гемодинамические и метаболические нарушения, включая перфузионные и метаболические нарушения в тканях головного мозга.

## Дизайн исследования

**Клинические наблюдения.** Исследования основаны на анализе лечения 191 родильницы, которые были распределены на две группы. В первую группу вошли 140 пациенток, у которых использовалась общепринятая терапия, в основе которой лежало применение гипотензивных средств на фоне инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов (свежемороженая плазма — СЗП, альбумин, НАЕС 200/05, НАЕС 130/042, реополиглюкин). Во второй группе (51 родильница) использовали СЗП, альбумин, НАЕС 450/06 (Стабизол®) с последующей заменой через трое суток на НАЕС 200/05. Принципы интенсивной терапии, разработанные в МОНИКИ, которые обеспечили снижение летальности при эклампсической коме до 4,8%, подробно описаны в опубликованных работах.

## Методы исследований

**Клинико-лабораторные и специальные методы исследования.** Всем родильницам в день поступления, кроме общепринятых методов исследования, для объективной оценки имеющихся гемодинамических и метаболических нарушений назначили ряд специальных методов и компьютерную томографию.

С целью обеспечения доступа в центральную вену и контроля венозного давления, а также для проведения интенсивного лечения производили пункцию и катетеризацию одной из подключичных вен по методике Сельдингера.

**Показатели центральной гемодинамики (ЦГД) и транспорта кислорода.** Показатели ЦГД изучали прямым методом с катетеризацией правых отделов сердца плавающим катетером Сван-Ганса с последующим автоматическим расчетом МОС, САД, УО, СИ, ОПСС с помощью монитора фирмы Baxter модели SOM2P 22/240 (Германия). С 2009 г. показатели ЦГД изучаются неинвазивным методом с помощью эхокардиографии. Мониторинг артериального давления, насыщение гемоглобина кислородом и ЭКГ осуществлялись с использованием аппаратов «Кардекс» (Россия), «Nischen-Koden» (Япония).

Для оценки взаимосвязи ЦГД, газообмена и степени обеспечения тканей кислородом рассчитывали общее содержание кислорода в артериальной, смешанной и оттекающей от мозга крови.

Пробы крови брали из бедренной артерии, смешанную венозную кровь — из правого предсердия, а для определения снабжения мозга кислородом пробы брали из верхней луковичи внутренней яремной вены (v. jugularis).

Расчет проводили по формулам:  
 $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) / 1000 + (0,0032 \times PaO_2)$  (мл/л), где:

- 1,39 — константа Гюфнера;
- 0,0032 — коэффициент Баузена;
- Hb — содержание гемоглобина в крови, %.

$C(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2$ , где:

—  $C(a-v)O_2$  — артериально-венозная разница объемного содержания кислорода, мл/л.

$KЭO_2 = C(a-v)O_2 / CaO_2 \times 100\%$ , где:

—  $KЭO_2$  — коэффициент экстракции кислорода, %.

$IDO_2 = СИ \times CaO_2$ , где:

—  $IDO_2$  — мл/мин/м<sup>2</sup>.

$IVO_2 = СИ \times C(a-v)O_2$ , где:

—  $IVO_2$  мл/мин/м<sup>2</sup>.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) измеряли радиоизотопным методом с использованием йод<sup>131</sup> альбумина на аппарате УРИ-7 (СССР) с последующим расчетом по венозному гематокристу объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и глобулярного объема (ГО).

Коллоидно-осмотическое давление крови (КОД) определяли с помощью аппарата «COLLOID OSMOMETER», модель 4420 фирмы «WELKOR» (США).

Ликворное давление измеряли аппаратом «ИИнд», модель 500/75, ООО «Тритон-ЭлектроникС» (Россия).

Исследование мозгового кровообращения и метаболизма. Измерение регионарного мозгового кровотока проводилось неинвазивным (ингаляционным) радиоизотопным методом с применением радиофармпрепарата Хе<sup>133</sup> по методике V.D. Obrist и соавт. на видеоизменном аппарате КПРДИ-1 (СССР) по шести зонам: лобной, теменно-височной и затылочной справа и слева (Рац. предл. № 205 от 28.12.84 и № 218 от 25.03.85, принято МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского МЗ РСФСР).

Кислородно-газовая смесь Хе<sup>133</sup> с удельной активностью 5 мКи/л находилась в спирографе, которая через загубник подавалась больной. Для проведения исследования у больных на ИВЛ использовали видеоизмененный аппарат ИВЛ «ВДОХ» (Рац. предл. № 204 от 18.12.84) с подсоединением замкнутого контура аппарата к пациентке через назо-трахеальную или трахеостомическую трубку. Перпендикулярное расположение датчиков прибора КПРДИ-1, прижатие их к коже головы родильницы, применение методики одноминутного насыщения кислородно-газовой смесью Хе<sup>133</sup> позволяло свести к минимуму вклад экстрацеребральной компоненты в кривую клиренса Хе<sup>133</sup> из тканей мозга. Кривую

клиренса записывали в течение 10 минут, ее расчет производили с помощью стохастического и двухкомпонентного методов. При применении стохастического метода рассчитывали регионарный общий мозговой кровоток (рМК) по формуле:

$рМК = K \times (H/A)$ , мл/100 г/мин, где:

- K — парциальный коэффициент Хе<sup>133</sup> для всего мозга в зависимости от уровня гемоглобина;
- H — высота кривой клиренса;
- A — площадь под кривой.

Расчет по двухкомпонентному методу основан на существовании в мозге двух разных видов кровотока: быстрого, наблюдающегося в коре и в подкорковых ганглиях, и медленного, соответствующего кровотоку в белом веществе. Подобная кривая клиренса с биэкспоненциальной функцией графически может быть разложена на две компоненты при переводе ее на полулогарифмическую масштабную сетку с определением времени полувыведения отдельно для быстрой и медленной компоненты. Расчет регионарных значений быстрой (рМКб) и медленной (рМКм) компоненты мозгового кровотока производили по формулам:

$рМКб = 100 \times Kб \times (0,693 / Tб1/2)$ ,

мл/100 г/мин,

$рМКм = 100 \times Kм \times (0,693 / Tм1/2)$ ,

мл/100 г/мин, где:

- Kб и Kм — парциальные коэффициенты Хе<sup>133</sup> соответственно для серого и белого вещества мозга в зависимости от гемоглобина;
- Tб1/2 и Tм1/2 — время полувыведения соответственно для быстрой и медленной компоненты.

В связи с отсутствием у больных в эклампсической коме сохраняющихся при динамическом исследовании межрегионарных различий в кровообращении мозга, выходящих за пределы физиологических колебаний (10%), мы в данной работе проанализировали средние значения для всего мозга: общего мозгового кровотока (МК), быстрой (рМКб) и медленной (рМКм) компоненты в мл/100 г/мин.

Концентрацию гемоглобина (Hb, в г/%) и его насыщение кислородом (HbO<sub>2</sub>, в %) измеряли на гемоксиметре OSM<sub>2</sub> фирмы «Радиометр» (Дания). Пробы крови брали пункционно из бедренной артерии и внутренней яремной вены.

Рассчитывали:

- общее содержание кислорода в артериальной (мл/100 мл):

$CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times (HbO_2a / 100)) + (0,0031 \times PaO_2a)$

и в венозной крови (правое предсердие и v. jugularis):

$CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times (HbO_2b / 100)) + (0,0031 \times PvO_2b)$

- разницу по содержанию кислорода между артерией и внутренней яремной веной (мл/л):

$ABP = CaO_2 - CvO_2$ ;

- коэффициент экстракции мозгового кислорода (в %):

$KЭO_2 = [(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2]$ ;

- скорость поглощения мозгом кислорода (мл/100 г/мин):

$СПМО_2 = (ABP \times OMK) / 100$ .

Исследования проводили в динамике: при поступлении (1–2-е сутки после первого судорожного приступа) — 1 этап; через 2–3-е суток после поступления — 2-й этап; при выходе из коматозного состояния — 3-й этап; перед переводом из реанимационного отделения — 4-й этап.



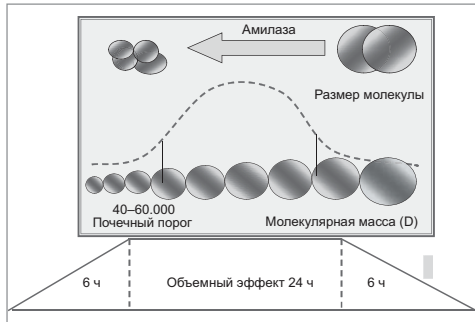


Рис. 1. Объемный эффект стабизола

**Обоснование к применению препаратов Стабизол® и Нимодипин у родильниц в эклампсической коме**

Общепринято считать, что основным недостатком НАЕС 450/06 (Стабизол®) является его кумуляция в плазме. Однако длительная кумуляция в плазме способствует поддержанию КОД, близким к нормальным величинам для родильниц (18-19 мм рт. ст.). Более того, экспандерные свойства данного препарата менее выражены по сравнению с другими НАЕС. Это его свойство положительно сказывается у пациентов с гестозом в связи с наличием генерализованного артериолоспазма с развитием гипертензионного синдрома. Положительным фактором также служит

длительная циркуляция в плазме (до 30 ч) с сохранением достаточного для родильниц коллоидно-осмотического давления. По мере расщепления амилазы крови величина его молекул (рис. 1) приближается к почечному порогу 40-60 тыс. Дальтон.

Существенным достоинством препарата является минимальное поступление в интерстиций на фоне имеющегося эндотелиоза, что обусловлено большой молекулярной массой и достаточно разветвленной цепочкой. Объем вводимого препарата не превышает 20 мл/кг. Незначительное увеличение ОЦК в связи с минимальным экспандерным эффектом препарата Стабизол® позволяет исключить применение мощных гипотензивных средств, что способствует минимальным изменениям САД при использовании мягких гипотензивных препаратов. Снижение САД не более 10-15% от исходного позволяет сохранить ЦПД на уровне, близком к исходной величине. В то же время такое снижение САД обеспечивает предупреждение такого тяжелого осложнения эклампсии и

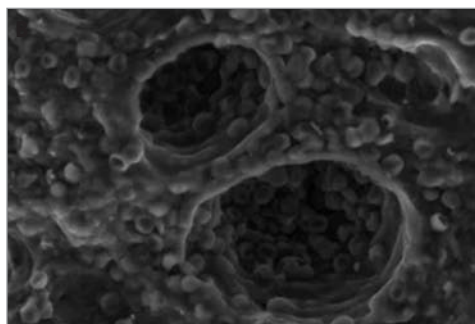
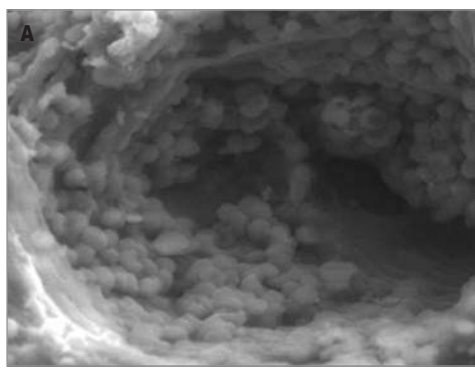


Рис. 2. Фрагмент эндометрия при гестозе  
А – нарушение строения стенки сосуда. СЛ эритроцитов. СЭМ. Ув. × 3000. В – лечение препаратом Стабизол®. Сосуды полнокровны со стазом эритроцитов. СЭМ. Ув. × 2000.

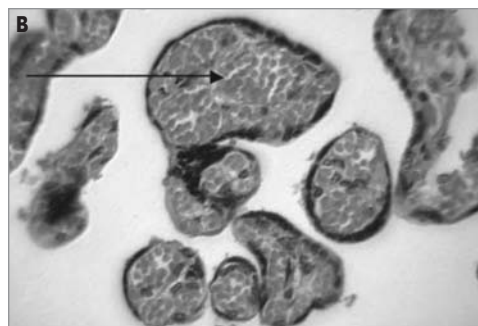
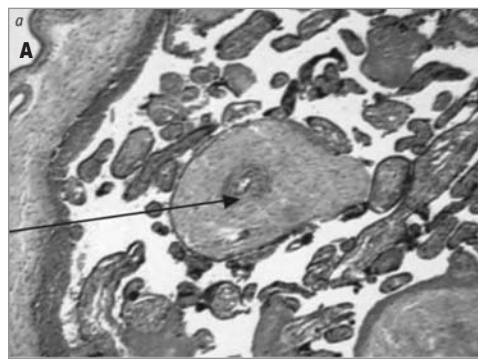


Рис. 4. Фрагмент плаценты на фоне гестоза  
А – при обычном лечении. Стволовые ворсинки склерозированы, терминальные – склерозированы, фибриноидно измененные, полнокровные. СМ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 400. В – при лечении препаратом Стабизол®. Четко выражено полнокровие терминальных ворсинок, что является компенсаторным процессом. СМ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 400.

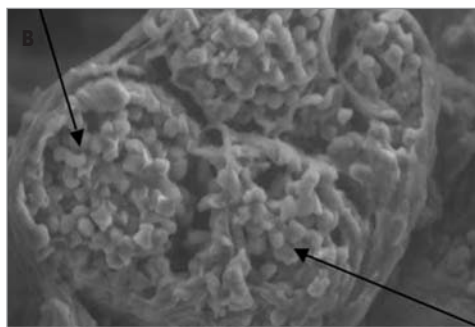
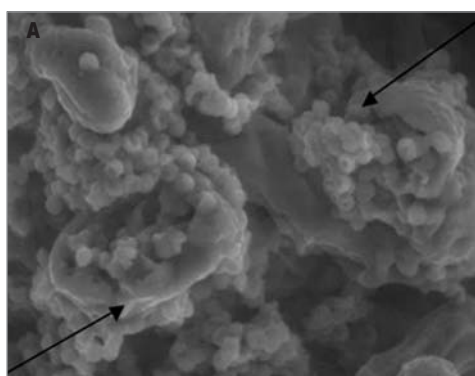


Рис. 3. Фрагмент плаценты при течении беременности на фоне гестоза  
А – обычная терапия. В – на фоне терапии с применением 6% гидроксипропилированного крахмала (Стабизол®). СЭМ. Ув. × 2000.

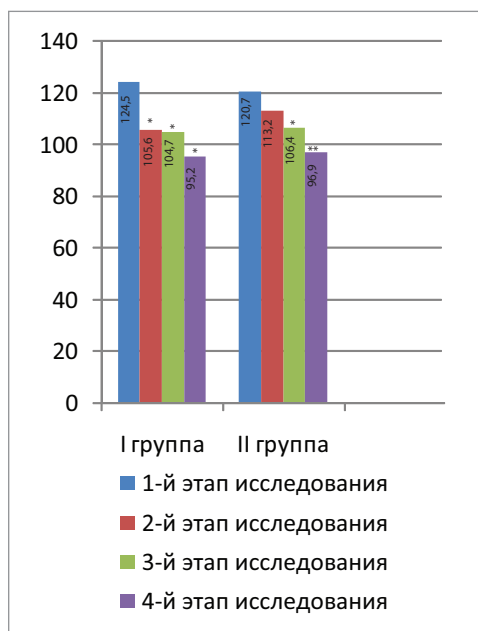


Рис. 5. Динамика САД у родильниц в эклампсической коме при применении стандартного (I группа) и предложенного интенсивного лечения (II группа)  
\*Разница достоверна к исходному исследованию (p<0,05). \*\*Разница достоверна к предыдущему исследованию (p<0,05).

Таблица. Приоритетные направления базисного лечения эклампсической комы	
Мероприятия (направления)	Приоритетность
Обеспечение адекватной оксигенации крови	1
Противосудорожная терапия	1
Повышение МК, рМКб	1
Ликвидация гиповолемии и профилактика ДВС	1
Гипотензивная терапия	2,1
Повышение транспорта O <sub>2</sub>	2,1
Ликвидация гипергидратации	2
Снижение СР ПОЛ и повышение АОЗ	2
Нейровегетативная стабилизация ЦНС	2,1
Мембрано-стабилизирующая и иммунная терапия	2
Профилактика нозокомиальной инфекции	3
Нутритивная поддержка	3
Контроль динамики сокращения матки	3
Специальный уход	3

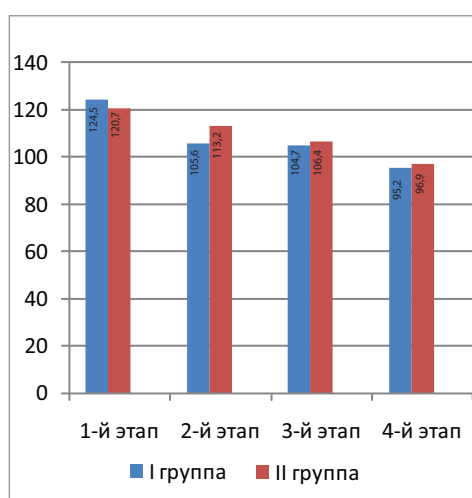


Рис. 6. Сравнительная динамика нормализации САД при применении стандартного (I группа) и предложенного интенсивного лечения (II группа) на этапах исследования между группами

эклампсической комы, как кровоизлияние в мозг. Кроме того, сохранение ЦПД, близкого к исходному, позволяет сохранить мозговой кровоток близким к критической величине (38 мл/100 г) и предупреждает дальнейшее его снижение. Кроме того, Стабизол® обеспечивает профилактику нарушений микроциркуляции в плаценте (рис. 2-4).

Существенное значение для обеспечения выхода пациенток из коматозного состояния имеет правильный выбор приоритетных направлений интенсивной терапии, обеспечивающих нормализацию метаболических процессов в головном мозге (табл.).

Основой нормализации метаболических процессов в головном мозге является высокая оксигенация, противосудорожная терапия, повышение кровотока по серому веществу головного мозга, ликвидация гиповолемии и профилактика диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Основа повышения мозгового кровотока – широкое внедрение нимодипина, обладающего прямым церебральным эффектом. Препарат широко используется в профилактике и лечении ишемии мозга. Он избирательно действует на кальциевые каналы и блокирует трансмембранное поступление кальция в цитоплазму нейронов; обладает высокой чувствительностью к специфическим рецепторам клеточных элементов интракраниальных сосудов и нервных клеток, чем и объясняется его

влияние на кровоснабжение мозга; уменьшает гипоксические проявления мозга; увеличивает кровоток в участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением; обладает слабым гипотензивным действием.

Для патогенетического обоснования адекватности предложенного комплекса интенсивного лечения особого внимания заслуживает значение изменений САД в динамике восстановления МК, рМКб и СПМО<sub>2</sub>. Так, при применении стандартного комплекса интенсивного лечения (рис. 5) САД ко 2-му этапу исследования достоверно снизилось (p<0,05), тогда как снижение этого показателя (p<0,05) при применении предложенного комплекса интенсивного лечения наблюдалось только к 3-му этапу исследования. Сравнение динамики САД между группами на этапах восстановления показало (рис. 6), что уже на 2-м этапе исследования при применении стандартного лечения его величина была достоверно ниже исходной, тогда как достоверное снижение этого показателя во второй группе наблюдалось к 3-му этапу исследования.

Важность сохранения достаточно высокого САД, как указывалось выше, обусловлена тем, что оно имеет прямое значение для сохранения эффективного кровотока в головном мозге. Поэтому стремление к значительному снижению САД при эклампсической коме не логично. Сравнение динамики САД между группами на этапах восстановления показало, что в первой группе на 2-м этапе САД было достоверно ниже исходного, тогда как достоверное снижение этого показателя во второй группе наблюдалось к 3-му этапу наблюдения. Важность сохранения достаточно высокого САД обусловлена тем, что оно имеет прямое отношение к сохранению эффективного кровообращения в головном мозге. Поэтому стремление к снижению САД не только не обосновано, но и ошибочно. Внедрение в клиническую практику приоритетных направлений и новых технологий лечения позволило снизить летальность при эклампсической коме с 15,9 до 4,8%.

Список литературы находится в редакции.

«Трудный пациент», № 11, т. 8, 2010 г.