

М.А. Репина

ЭКЛАМПСИЯ

Ошибки акушерской тактики





Репина Маргарита Александровна —

доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивно-го здоровья женщин Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург (ранее СПб МАПО). Заслуженный деятель науки РФ.

Свыше 50 лет осуществляет лечебную, педагогическую и научную деятельность. Заместитель главного редактора журнала «Акушерство и женские болезни», член правления научного общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

За работу в области родовспоможения (главный акушер-гинеколог городского управления здравоохранения г. Ленинграда) награждена орденом «Знак Почёта».

Автор 400 научных работ, из которых более 15 монографий.

М.А. Репина

ЭКЛАМПСИЯ

Ошибки акушерской тактики

СПЕЦИАЛЬНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКИХ КНИГ



Москва
2014

УДК 618.4-089
ББК 57.16
Р41

Репина М.А.

Р41 Эклампсия. Ошибки акушерской тактики / М.А. Репина. — М.: «СИМК», 2014. — 248 с.: ил.

ISBN 978-5-91894-037-2

Агентство СІР РГБ

Руководство посвящено одной из важнейших проблем акушерской практики — гестозу и его наиболее тяжёлым формам: преэклампсии и эклампсии. Рассмотрены вопросы номенклатуры, классификации и клиники этого осложнения беременности. Значительное внимание уделено подходам к ведению беременных женщин: возможностям и длительности выжидательного наблюдения, показаниям к родоразрешению, поддерживающей терапии. В специальном разделе «Семинар» проанализировано клиническое течение случаев преэклампсии и эклампсии, детально разобраны вопросы акушерской тактики.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, анестезиологов, врачей общей практики, а также обучающихся в системе последиplomного образования, студентов старших курсов медицинских вузов и факультетов.

УДК 618.4-089
ББК 57.16

ISBN 978-5-91894-037-2

© Репина М.А., 2014
© Оформление. ООО «МК», 2014
© ООО «МК», 2014

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.

Оглавление

<i>Список сокращений</i>	4
<i>Предисловие</i>	6
Глава 1. Гестоз-преэклампсия (нерешенные вопросы)	8
Глава 2. Вопросы патогенеза	15
Глава 3. Клиника гестоза-преэклампсии	22
3.1. Общие вопросы	22
3.2. Артериальная гипертензия и повреждения мозга.....	30
3.3. Нарушение функции почек	39
3.4. Преэклампсия и функция печени	60
Глава 4. Синдром ДВС в патогенезе и клинике преэклампсии-эклампсии	74
Глава 5. Преэклампсия: наблюдение, тактика родоразрешения, лечение	106
5.1. Наблюдение, тактика родоразрешения.....	106
5.2. Медикаментозная терапия преэклампсии-эклампсии.....	127
5.2.1. Общие вопросы	127
5.2.2. Подходы к коррекции артериальной гипертензии.....	128
5.2.3. Инфузионная терапия и водно-электролитный баланс.....	135
5.2.4. Противосудорожная терапия	140
5.2.5. Выжидательная терапия при начальных (легких) формах гестоза	144
Глава 6. Семинар	153
<i>Литература</i>	227

Список сокращений

АДГ	— антидиуретический гормон
АДФ	— аденозиндифосфат
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АПТВ	— активированное парциальное тромбопластиновое время
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФС	— антифосфолипидный синдром
γ-АМК	— гамма-аминомасляная кислота
БТШ	— бактериально-токсический шок
ГБ	— гипертоническая болезнь
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	— доверительный интервал
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗРП	— задержка развития плода
ИАЖ	— индекс амниотической жидкости
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИМТ	— индекс массы тела
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
КСБП	— конечная стадия болезни почек
КТ	— компьютерная томография
КТГ	— кардиотокография
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛЖ	— левый желудочек
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МКБ	— международный классификатор болезней

МКБ	— мочекаменная болезнь
МНО	— международное нормализованное отношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— материнская смертность
МТГФР	— метилентетрагидрофолат редуктаза
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НС	— нервная система
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОГТТ	— оральная глюкозотолерантная проба
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПМ	— относительная плотность мочи
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОРДСВ	— острый респираторный дистресс-синдром взрослых
ОТ	— объем талии
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАИ-1	— ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
ПВ	— протромбиновое время
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПЖ	— правый желудочек
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
РДС	— респираторный дистресс-синдром новорожденных
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
РФМК	— растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	— систолическое артериальное давление
СЗП	— свежзамороженная плазма
СКВ	— системная красная волчанка
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ССС	— сердечно-сосудистая система
ТПП	— тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ТФ	— тканевой фактор
ФРСЭ	— фактор роста сосудистого эндотелия
ХБП	— хроническая болезнь почек
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦПД	— церебральное перфузионное давление
ЭР	— эритроцит
ЭКГ	— электрокардиография
ЭХО-КГ	— эхокардиография
FDA	— food and drug administration (управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
MNM	— maternal near miss (случаи, близкие к материнской смерти)
NO	— оксид азота
OR	— рецепторы к окситоцину
PAI-1	— ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
RR	— сравнительный риск
t-PA	— тканевой активатор плазминогена
u-PA	— урокиназный активатор плазминогена
VR	— рецепторы к вазопрессину

Предисловие

Книга посвящена клиническому разбору случаев преэклампсии и эклампсии с оценкой их клинического течения и врачебной тактики. Многолетний опыт работы с врачами акушерами-гинекологами в рамках преподавателя института усовершенствования врачей показал целесообразность и большую необходимость подобных клинических разборов с акцентом на значение правильного и своевременного диагноза той или иной патологии и правильного выбора акушерской тактики. Именно эти аспекты лежат в основе клинического мышления, без которого нередко оказываются малополезными самые современные диагностические методы.

Не случайно с целью облегчения решения клинических задач в настоящее время разрабатывают и внедряют в практику алгоритмы, стандарты помощи при различных патологических состояниях с поэтапной клинико-лабораторной градацией их тяжести и указанием необходимого объема помощи на каждом этапе.

Предмет обсуждения — преэклампсия, эклампсия, осложнение беременности, в котором сконцентрированы все проблемы акушерства. Гестоз является не только непосредственной причиной МС, но и индуктором многих других осложнений — кровотечений, послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний, полиорганной дисфункции, которые могут в конечном итоге привести к смерти.

Осложнение сопровождается множеством нерешенных вопросов и проблем от спорной номенклатуры (гестоз, преэклампсия, гипертензивные расстройства и др.) до спорных вопросов классификации его тяжести, патогенеза, тактики ведения беременности и родов, состояния здоровья женщин, перенесших осложнение.

Понятны сложности, связанные с выведением больной из критического состояния, очевидна меньшая эффективность лечения тяжелого осложнения по сравнению с его профилактикой. Гестоз в полной мере относится к состояниям, при которых своевременный диагноз и помощь, адекватная его тяжести, защищают от развития критической ситуации.

Несмотря на все имеющиеся сложности, следует отметить, что внимание к проблеме гестоза, внедрение новых алгоритмов тактики ведения все же способствуют заметному снижению МС от этого осложнения.

Возникает вопрос: насколько реально сведение МС от гестоза к нулевым показателям? Каким должен быть оптимальный алгоритм помощи, практически исключающий ошибки и сбои в акушерской тактике при ведении беременности и родов у беременных с гестозом?

Серьезной проблемой своевременной помощи при гестозе становится отказ от дородового наблюдения в связи с беременностью.

Так как своевременный диагноз гестоза невозможен без динамического медицинского наблюдения, это осложнение является и социальной проблемой. Поэтому особое значение приобретает второй компонент, влияющий на показатель материнской смертности от гестоза, — это квалифицированное совместное участие врачей акушеров и анестезиологов, которое обеспечивают специализированные акушерские стационары высокого риска. Как показывает анализ материнской смертности, в таких стационарах она крайне низкая или фактически отсутствует.

Название книги «Эклампсия. Ошибки акушерской тактики» не означает, что обсуждаемые ошибки диагноза и врачебной тактики имели решающее значение в развитии неблагоприятного исхода того или иного случая. Все представленные материалы касаются самых тяжелых случаев преэклампсии с крайне тяжелыми, преимущественно необратимыми изменениями в жизненно важных органах и системах.

Тем не менее, разбор ошибок ведения, даже не имеющих влияния на исход того или иного случая, является школой для врача. Именно эта идея и заложена в основу настоящей книги.

Гестоз-преэклампсия (нерешенные вопросы)

Основная концепция осложнения беременности, длительно определявшегося как поздний токсикоз или токсемия, была сформулирована на рубеже XIX и XX столетий.

В более раннее время умели диагностировать только заключительный этап осложнения — эклампсию. Как и кровотечения, преэклампсия остается одной из главных проблем акушерской науки и практики.

Преэклампсию (гестоз) отличают достаточно высокая частота встречаемости (3–14% к общему числу родов) и непредсказуемость клинического течения [296; 109; 43]. Частота эклампсии значительно ниже. В развитых странах мира она составляет 1,6–10 случаев на 10 000 родов [65, 209, 364].

По данным некоторых авторов, частота эклампсии составляет 1:2000 родов, и в половине случаев приступы эклампсии развиваются на фоне недоношенной беременности, а в каждом пятом — до 31 недели беременности. Развитие эклампсии ранее срока доношенной беременности связано с наибольшим числом осложнений у матерей и плодов [128].

Материнская смертность, связанная с преэклампсией-эклампсией, остается серьезной проблемой во всех без исключения странах мира [281, 330, 228]. В развитых странах мира 10–15% потерь в структуре материнской смертности связаны с преэклампсией-эклампсией [138]. В США эклампсия и ее осложнения являются главной причиной материнской смертности, составляя 16–18% в ее структуре [67]. Аналогичны данные Shennan A.H. et al. (2012), согласно которым «гипертензивные состояния» регистрируются в 17,8% случаев прямых материнских смертей с тенденцией к увеличению их частоты [309].

По данным ВОЗ (2005), в структуре материнской смертности кровотечения составляют 25%, преэклампсия (эклампсия) — 12%, разделяя частоту с инфекцией и внебольничным абортom (13%).

Показатель летальности от эклампсии у беременных, получающих регулярное наблюдение в территориальных центрах, колеблется от 0 до 1,8% и остается высоким в развивающихся странах.

Согласно опубликованным данным, в Канаде с 2003 г. до 2009 г. отмечено пять летальных исходов на 1481 случай эклампсии (летальность от эклампсии 0,34%). Осложнения, послужившие причиной смерти: ОПН, эмболия, ОРДСВ, шок [209].

По данным, опубликованным на два десятилетия раньше, в Мексике от эклампсии погибли 138 из 990 женщин, летальность 13,9% [212].

Осложнения сопутствуют эклампсии в 70% случаев. Это ПОНРП, синдром ДВС, острая почечная недостаточность, тяжелые повреждения и разрыв печени, внутрисерепные кровоизлияния, аспирационная пневмония, отек легких, после родовые кровотечения, преходящая слепота, наконец, остановка кровообращения и дыхания. Наиболее частая причина смерти — геморрагические и ишемические инсульты [255].

Очевидно, что снижение материнской смертности вследствие преэклампсии-эклампсии возможно только при условии своевременного диагноза этого осложнения и своевременного оказания медицинской помощи. Так как осложнение развивается в течение определенного, иногда достаточно длительного периода времени, своевременный диагноз возможен при условии правильной оценки разных клинических стадий этого состояния. Иными словами, возникает вопрос относительно классификации и единой номенклатуры этого осложнения.

В последние два десятилетия среди разных международных вариантов номенклатуры наибольшую поддержку получили «преэклампсия» и «гипертензия, индуцированная беременностью» (гестационная гипертензия).

Эта номенклатура была закреплена в МКБ-9 («преэклампсия» с подразделением на легкую и тяжелую стадии) и в МКБ-10 («гипертензия, индуцированная беременностью»).

Представляется абсолютно неприемлемой номенклатура «гипертензия, индуцированная беременностью», как не отражающая клиническую картину осложнения, в котором значительное место принадлежит протеинурии и отечному синдрому вплоть до анасарки.

Номенклатура «преэклампсия» при всей точности определения сути осложнения вступает в противоречия с классификацией степеней его тяжести. Между тем понимание клинической стадии заболевания и, следовательно, выполнение необходимого алгоритма помощи является главным фактором снижения материнской смертности вследствие преэклампсии-эклампсии.

В нашей стране принята номенклатура «гестоз».

Появление этой номенклатуры связано с работой ассоциации ОПГ-гестозов (Базель, Швейцария). Название означает «осложнение беременности, проявляющееся отеками, протеинурией, гипертензией». То есть авторы хотели подчеркнуть, что речь идет не о любом осложнении беременности (гестоз), а только о том, которое сопровождается указанной клиникой [283].

К названию «ОПГ-гестоз» предложено определение каждого симптома:

- ♦ отеки — чрезмерная прибавка массы тела. Это прибавка более 500 г в неделю, или более 2000 г в месяц, или более 13 кг в течение беременности;
- ♦ протеинурия — белок в суточной моче более 0,05% по Esbach или положительный тест на бумажных полосках;

- ◆ гипертензия — АД 140/90 мм рт.ст. и более или САД на 30 и ДАД на 15 мм рт.ст. выше по сравнению с исходным.

Авторами также разработаны две классификации ОПГ-гестоза.

1. *Симптоматическая классификация*

- Моносимптомный гестоз
- Полисимптомный гестоз (комбинация двух или трех симптомов)
- Угрожающая эклампсия (объективные и субъективные симптомы)
- Эклампсия

2. *Патогенетическая классификация*

- Сочетанный гестоз
 - а) фоновые заболевания сосудов
 - б) фоновые заболевания почек
- Преходящий (эссенциальный) гестоз: нет признаков после родов
- Неклассифицируемый гестоз

Очевидна малая пригодность представленных классификаций для практических целей. Трудно понять взаимосвязь симптоматической и патогенетической классификации, сложно увязать позиции этих классификаций с конкретным клиническим диагнозом.

Номенклатура «ОПГ-гестоз» не была признана и не используется на международном уровне, но нашла поддержку в нашей стране.

Можно по-разному относиться к приемлемости и целесообразности использования номенклатуры «гестоз» для обозначения одного из самых опасных осложнений беременности, но нельзя согласиться с чехардой его определений, существующей в нашей стране. Так, термин «гестоз» одновременно с созданием российской ассоциации гестозов был признан в стране на рубеже XX и XXI веков. Этот термин одновременно с классификацией степеней тяжести осложнения еще раз поддержан на форуме «Мать и дитя» в 2005 г. (Москва). Но учетная форма МЗ и СР РФ, введенная в 1999 г. («Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам», утверждены постановлением Госкомстата РФ № 49 от 20.06.1999), **не использует этот термин и содержит номенклатуру** «гипертензивные расстройства». Согласно учетной форме, в графу 010–016 (класс XV) следует включать все случаи с «отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами во время беременности, родов и в послеродовом периоде». Иными словами, в графу предложено вносить не число осложнений беременности гестозом, а число симптомов, которые могут относиться к огромному разнообразию состояний и заболеваний, то есть могут быть следствием как соматической патологии, так и гестоза. Таким образом, требование «включать все случаи» привело к размытости и недостоверному увеличению непонятого по сути показателя, который дает представление о числе беременных с указанными симптомами независимо от их причины, но не о числе беременностей, осложненных гестозом.

Следует еще раз подчеркнуть неудачную подмену номенклатуры «преэклампсия», определявшей название осложнения в МКБ-9, на номенклатуру «гипертензивные состояния» в МКБ-10. Принятая в Российской Федерации номенклатура «гестоз» проигнорирована в учетной форме.

Еще больше запутывает ситуацию графа «в том числе преэклампсия-эклампсия». Учитывая преимущественное использование в общемировой литературе

термина «преэклампсия» для обозначения осложнения в целом, независимо от его тяжести, в представлении специалистов нашей страны он имеет такое же общее обозначение, как термины «поздний токсикоз» или «гестоз». Разночтения отражаются на учете частоты тяжелых форм гестоза, то есть случаев «тяжелой преэклампсии», выделяемых согласно международной классификации. Кроме того, в предложенной форме нет требования отдельного учета случаев эклампсии.

Результатом недостаточно продуманной учетной формы является отсутствие в последние годы в нашей стране представления об истинной частоте гестоза и его тяжелых форм. Показатель графы 010–016 нередко достигает 30% и более, тогда как общая частота осложнения под номенклатурой «поздний токсикоз», то есть до введения настоящей формы, находилась в пределах 9–13%.

Согласно обширным данным литературы, частота всех случаев гестоза, включая легкое течение осложнения и тяжелые случаи, не превышает 8–15% к общему числу родов [79, 272].

Внимание к вопросам учета осложнений имеет не столько теоретический, сколько практический интерес, так как позволяет правильно выстраивать профилактику связанной с ними заболеваемости и смертности. Поэтому представление об истинной динамике частоты гестоза и его тяжелых форм — важный фактор в снижении МС от этого осложнения.

На Всероссийском форуме «Мать и дитя» (2005) была утверждена классификация гестоза, разработанная Г.М. Савельевой (табл. 1).

Таблица 1

Классификация гестоза

(утверждена Всероссийским форумом «Мать и дитя», 2005 г., Москва)

По клинической форме	Чистый — развивается у соматически неотягощенных пациентов
	Сочетанный — развивается на фоне экстрагенитальных заболеваний
	Неклассифицированный — информация для диагноза недостаточна
По степени тяжести	Легкой степени — длительность течения 1/2 недели. Требуется лечение
	Средней тяжести — длительность течения 3/4 недели. Необходимо лечение и решение о возможности пролонгирования беременности
	Тяжелой степени — длительность течения более 4 недель. Необходимо быстрое и бережное родоразрешение
	Преэклампсия (наличие неврологических симптомов) — критическое состояние, необходимо неотложное лечение и родоразрешение
	Эклампсия — немедленные интенсивная терапия, реанимация, родоразрешение

Для определения степени тяжести гестоза Г.М. Савельевой предложена оценка основных симптомов в баллах (табл. 2).

Таблица 2

Определение степени тяжести гестоза
(Индекс тяжести гестоза)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	Нет	Конечности или дополнительные прибавки веса	Конечности, брюшная стенка	Общий отек
Протеинурия, г/л	Нет	0,033–0,132	0,132–1,0	≥ 1,0
САД, мм рт.ст.	< 130	130–150	> 150 – < 170	≥ 170
ДАД, мм рт.ст.	< 85	85–90	> 90 – < 110	≥ 110
Срок начала гестоза	Нет	36/40 нед.	30/35 нед.	24/30 нед.
ЗРП	Нет	Нет	На 1/2 нед.	На 3 и более нед.
Фоновые болезни	Нет	Беременность: нет обострения	Беременность: обострение	Беременность: обострение

Индекс тяжести гестоза:

- ◆ до 7 баллов — легкое течение;
- ◆ 8–11 баллов — среднетяжелое течение;
- ◆ 12 и более баллов — тяжелое течение.

Презеклампсию определяют как мультисистемное осложнение с развитием симптомов после 20 недель беременности, непредсказуемым и прогрессивным течением: при невыраженных клинических признаках возможен быстрый переход к тяжелому состоянию.

В США пороговые для преэклампсии критерии артериальной гипертензии в 1990 г. были обозначены как повышение САД на 30 мм. рт.ст. и ДАД на 15 мм рт.ст. по сравнению с исходным. В 2000 г. рабочая группа отказалась от этого определения из-за его низкой чувствительности и прогностической ценности (30% деления обоих показателей), а также из-за недостаточной связи с нежелательными исходами беременности [204, 71].

В качестве нового порога взят показатель АД ≥ 140/90 мм рт.ст. [279].

Критерии для диагноза преэклампсии (гестоза)

1. САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. после 20 нед. беременности у женщин без предшествующей артериальной гипертензии.
2. Протеинурия ≥ 0,3 г (≥ 300 мг) в суточном сборе мочи, или отношение белок/креатинин ≥ 0,3 мг / 1 г (> 30 мг/ммоль), или ответ 1+ при измерении с помощью полосок.

Дополнительные критерии для диагноза при отсутствии протеинурии:

- ◆ Число тромбоцитов < 100 × 10⁹/л.
- ◆ Креатинин сыворотки крови > 95 мкмоль/л (> 1,1 мг / 100 мл).
- ◆ Концентрация трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) двукратно превышает норму.

Наличие одного или более симптомов, указанных ниже, является основанием для диагноза тяжелой преэклампсии.

1. САД ≥ 160 мм рт.ст., ДАД ≥ 110 мм рт.ст.
2. Тромбоцитопения < 100 × 10⁹/л.

3. Нарушение функции почек: креатинин сыворотки крови > 95 мкмоль/л.
4. Нарушение функции печени: некупируемые боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота при отсутствии других причин и/или концентрация АЛТ, АСТ двукратно превышает норму.
5. Нарушения зрения и функции ЦНС: фотопсия, скотома, кортикальная слепота, сильная и персистирующая головная боль, изменение сознания.
6. Отек легких.

Критерии для диагноза преэклампсии и оценки его тяжести закреплены в международных рекомендациях «Преэклампсия и тяжелая преэклампсия», 2010 [270].

«Преэклампсия и тяжелая преэклампсия», 2010 (Preeclampsia and severe preeclampsia, Guideline, 2010)

1. АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 нед. беременности и в течение 7 дней после родов.
2. Плюс один или более симптомов после 20 нед. беременности:
 - протеинурия ≥ 300 мг / 24 ч или отношение протеин/креатинин ≥ 30 мг/ммоль;
 - почечная недостаточность — креатинин плазмы ≥ 90 мкмоль/л или олигурия;
 - поражение печени — повышение концентрации АЛТ, АСТ и/или сильный болевой синдром в эпигастрии /правом верхнем квадранте живота;
 - неврологические нарушения — судороги (эклампсия) гиперрефлексия с клонусом, сильная головная боль с гиперрефлексией, персистирующие нарушения зрения (скотома и др.);
 - гематологические нарушения — тромбоцитопения, синдром ДВС, гемолиз;
 - задержка развития плода.

Отеки не включены в диагностический лист, так как наблюдаются и при физиологической беременности. Однако быстрое нарастание генерализованного отека может быть маркером клинического ухудшения течения преэклампсии.

Отказ от признания отеков объясняется следующими обстоятельствами:

- 1) учет отеков как «субъективного фактора», нередко сопутствующего физиологической беременности, затрудняет правильную оценку тяжести осложнения;
- 2) преэклампсия не всегда сопровождается отеками («сухая преэклампсия»), и преобладание в клинике осложнения артериальной гипертензии представляет собой гораздо более высокий риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В рекомендациях особо отмечено, что раннее распознавание с быстрым лечением снижает материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Кроме номенклатуры «преэклампсия», в международной литературе широко используется диагноз «гестационная гипертензия». Под гестационной гипертензией подразумевают повышение артериального давления без протеинурии. Основания для диагноза гестационной гипертензии: АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 нед. беременности с его нормализацией в течение 3 месяцев после родов.

Выше отмечено, что введение номенклатуры «гестационная гипертензия» представляется неоправданным событием, которое запутывает и без того слож-

ную ситуацию, связанную со своевременным диагнозом крайне опасного осложнения.

Хорошо известно, что далеко не всегда клинические проявления классической триады гестоза развиваются одновременно. В одних случаях начало заболевания протекает в отечно-нефротической форме, в других случаях манифестным симптомом является артериальная гипертензия. Но с утяжелением патологического процесса присоединяются другие симптомы, которые в дальнейшем могут оказаться главными факторами, осложняющими течение преэклампсии-эклампсии.

Не произошло никаких изменений в клинике преэклампсии-эклампсии в последние десятилетия. Она осталась такой же, которая была известна врачам с момента развития акушерской науки и практики.

Современные поколения женщин репродуктивного возраста не страдают вновь возникшим осложнением — «гестационной гипертензией», но всегда была и сохраняется в настоящее время моносимптомная клиника гестоза, не менее опасная, чем его полисимптомное течение.

Вместе с тем диагноз «гестационная гипертензия» не вызывает такой высокой настороженности и тревоги со стороны врача, как диагнозы «гестоз» и «преэклампсия».

Сторонники диагноза «гестационной гипертензии» отмечают, что у 15–25–50% беременных в дальнейшем развивается преэклампсия и особенно часто такое развитие событий регистрируется до 30 нед. беременности [299].

В процессе наблюдения 748 беременных с «гестационной гипертензией» развитие преэклампсии отмечено в 46% (343 случая), в том числе тяжелой — в 9,6% (72 случая). Исход «гестационной гипертензии» в преэклампсию сопровождался более низким весом плодов и увеличением числа рождения детей, маленьких к сроку [61].

Представленные данные, с нашей точки зрения, свидетельствуют не о переходе одного осложнения в другое («гестационная гипертензия» в преэклампсию), а о прогрессировании осложнения, изначальные проявления которого были моносимптомными.

Вопросы патогенеза

В настоящей работе, посвященной клиническим аспектам тяжелого гестоза — преэклампсии и эклампсии, не запланировано подробное обсуждение вопросов патогенеза этого осложнения. В то же время необходимо отметить, что сложные аспекты патогенеза гестоза (преэклампсии) остаются предметом многих исследований, размышлений и споров.

На фоне нерешенных вопросов неоспоримым достижением является признание значительной роли нарушений функции эндотелия как причины гестоза. По существу гестоз можно обозначить как состояние острого поражения сосудистой системы с начальным проявлением в бассейне маточно-плацентарного кровотока.

Представляя собой активно функционирующую ткань, эндотелий обеспечивает выделение многих вазоактивных компонентов, активаторов и ингибиторов разных этапов коагуляционного каскада и фибринолиза, участвует в иммунных реакциях и метаболических процессах организма. Поэтому о нарушении функции эндотелия можно судить по активности и концентрации продуктов, поставляемых эндотелием, которые относят к «маркерам эндотелиальной дисфункции» [286, 166]. К числу таких маркеров принадлежат оксид азота, фибронектин, тромбомодулин, тканевой фактор, тканевой активатор плазминогена и его ингибиторы, фактор Виллебранда, многие другие компоненты, а также циркулирующие клетки слущенного эндотелия [30, 244, 286]. О значении некоторых из перечисленных выше маркеров в регуляции сосудистого тонуса и системы гемостаза свидетельствуют следующие данные.

Оксид азота, или эндотелиальный релаксирующий фактор, представляет собой газообразную молекулу с очень коротким периодом полураспада. Биосинтез оксида азота происходит в клетках эндотелия, но также и в нейтрофилах, макрофагах, ЦНС. Является мощным вазодилататором и антиоксидантом, блокирует агрегацию тромбоцитов, оказывает цитотоксический эффект в отношении многих микроорганизмов, влияет на секрецию гормонов в гипоталамусе и др. У бере-

менных с преэклампсией отмечены значимые нарушения биосинтеза и метаболизма оксида азота [155].

Фибронектин — гликопротеин с молекулярной массой до 440 кДа, обладающий выраженной способностью к адгезии. Этим объясняется его участие в образовании тромбов и заживлении ран при повреждении сосудистой стенки. Содержится в большинстве тканей и жидкостей организма. Фибронектин относят к наиболее ранним и информативным маркерам дисфункции эндотелия у беременных с преэклампсией [156, 121].

Концентрация фибронектина в сыворотке крови повышается раньше, чем появляются клинические симптомы преэклампсии: уже в сроке 20 нед. беременности его концентрация в 2,5 раза выше в случаях, в дальнейшем осложнившихся гестозом, по сравнению с таковой при физиологическом течении беременности [327].

Фактор Виллебранда — гликопротеин, синтезируемый эндотелием, субэндотелиальной соединительной тканью, мегакариоцитами (α -гранулами тромбоцитов). Его относят к семейству адгезивных белков. Он является важным участником гемостатического процесса, связываясь с другими белками, в частности, с фактором VIII, и обеспечивая процесс адгезии (прилипания) тромбоцитов в областях повреждения сосудистой стенки.

Показано, что к концу физиологической беременности концентрация фактора Виллебранда в сыворотке крови возрастает, свидетельствуя о повышении тромбогенного потенциала. Однако нарушение соотношения между тромборезистентностью и тромбогенным потенциалом в пользу последнего имеет приспособительный характер, связанный с необходимостью адекватного гемостаза в ответ на неизбежную кровопотерю во время родов [2].

Тромбомодулин — рецептор клеток эндотелия для тромбина. Обеспечивает инактивацию тромбина и стимулирует протеин S (кофактор антикоагулянта протеина C). Экспрессия тромбомодулина происходит на клетках эндотелия, тромбоцитах, мегакариоцитах, тканевых макрофагах, нейтрофилах и на клетках синцитиотрофобласта. Определение растворимого фрагмента тромбомодулина является свидетельством повреждения эндотелия. Повреждение эндотелия снижает антикоагулянтную защиту, связанную с функцией тромбомодулина, и, возможно, способствует торможению реакции фибринолиза [13].

Тканевой фактор (старые названия — тромбопластин, тромбокиназа) относят к трансмембранным гликопротеинам (фрагмент клеточной мембраны). Экспрессирует активированный эндотелий. Тканевой фактор активирует ферментный каскад свертывания крови по внешнему пути, взаимодействуя с фактором VII. Дисфункция эндотелия усиливает экспрессию тканевого фактора.

Кроме того, при дисфункции эндотелия увеличивается число циркулирующих микровезикул (пузырьков, отделяющихся от клеток эндотелия при их активации или апоптозе), несущих на своей поверхности тканевой фактор [15].

Важным компонентом функции эндотелия является его участие в сохранении жидкого состояния крови в герметичном сосудистом русле, с одной стороны, и образовании защитного тромба в месте повреждения сосудистой стенки — с другой.

При дисфункции эндотелия баланс между его тромборезистентностью и тромбогенным потенциалом нарушен. Повышена продукция эндотелина, тромбоксана A₂ и снижена продукция оксида азота, простациклина. Эти изменения относят к одному из главных механизмов усиления адгезии и агрегации тромбоцитов [19].

Активация функции тромбоцитов приводит к формированию тромбоцитарных агрегатов и тромбоцитарно-фибриновых тромбов, затрудняющих периферическую циркуляцию крови, включая маточно-плацентарный кровоток.

Первичные нарушения маточно-плацентарного кровотока могут быть следствием чрезмерной инвазии трофобласта в спиральные артерии миометрия, которые становятся системой «высокого сопротивления», замедляющей кровоток, индуцирующей микротромбоз и развитие инфарктов плаценты [327]. Патологический процесс облегчают свойственная беременности тенденция к гиперкоагуляции, наследственные и приобретенные формы тромбофилии.

Известна связь преэклампсии с аутоиммунным антифосфолипидным синдромом (АФС), в котором антитела к фосфолипидам, активируя эндотелий, тромбоциты, моноциты, способствуют избыточной продукции тканевого фактора и тромбосана А2. В результате резко повышается гемостатический потенциал с риском развития тромбозов. Наиболее часто в случаях АФС у беременных регистрируют привычное невынашивание, потерю плодов, преэклампсию, тромбозы [146, 288].

В контролируемом исследовании показано, что у беременных с гестозом концентрация фактора Виллебранда повышается параллельно с нарастанием его тяжести, что свидетельствует об усилении тромбогенного потенциала.

Концентрация другого маркера эндотелиальной дисфункции — тканевого активатора плазминогена (индуктор образования плазмина) — также повышается в случаях нетяжелых форм гестоза. Тяжелое течение (преэклампсия) сопровождается снижением концентрации тканевого активатора плазминогена. Лечение клофелином и магния сульфатом не оказывает влияния на их концентрацию, но способствует значительному снижению числа десквамированных клеток эндотелия в циркулирующей крови. Авторы полагают, что защитный эффект магния сульфата и клофелина на эндотелий связан с вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, то есть не является специфическим, но в конечном итоге улучшает перфузию тканей [2].

Нарушение функции эндотелия, первично связанное с маточно-плацентарным руслом, в дальнейшем принимает системный характер с отрицательным эффектом в отношении других органов и систем (печень, почки, легкие, ЦНС). Проявление осложнения после окончания формирования плаценты (20 нед.) фактически отражает накопление своеобразной «критической массы» повреждения сосудистой системы до стадии клинических проявлений (артериальная гипертензия, нарушение функции органов).

Генерализация нарушений микрососудистого русла — многофакторный процесс с участием разных звеньев системы иммунитета, продуктов метаболизма, многих других факторов, с активацией коагуляционного каскада, развитием хронической гипоксии, хронической формы синдрома ДВС, прогрессирующим затруднением условий системного кровотока, развитием и углублением тяжести органной дисфункции с разной степенью включения органов в патологический процесс.

Иными словами, не вызывает сомнения факт главной компоненты патогенеза гестоза — острого повреждения сосудистой системы. Поэтому гестоз, преэклампсию можно охарактеризовать как острое заболевание сосудистой системы разной продолжительности, которое может быть устранено (а в части случаев лишь компенсировано) только с устранением беременности.

По сути, гестоз, преэклампсия — это демонстрация извращенного, неадекватного ответа на беременность, развивающуюся на фоне внутренних и/или внешних блокаторов адаптации организма к новому состоянию.

В патогенезе гестоза, преэклампсии тесно переплетено участие индукторов его развития и мишеней для поражения: мишени становятся индукторами усиления тяжести процесса, индукторы превращаются в мишени, образуя порочный круг состояния, принимающего необратимый характер.

Выполнено огромное число научных исследований, посвященных причинам развития гестоза: обсуждены и продолжают обсуждаться вклад иммунной системы, влияние гемокоагуляционных, метаболических и других нарушений, фоновых заболеваний, наследственности, внешних воздействий и др.

При исследовании больших блоков данных выделяют рейтинги влияния разных факторов на осложнение беременности преэклампсией-эклампсией.

Так, в анализ данных из нескольких стран Африки, Латинской Америки и Карибских островов (700 больниц) включено наблюдение 878 680 беременных, у 42 530 из которых развилась преэклампсия, а у 1872 — эклампсия [131].

Рейтинги факторов сравнительного риска (СР) развития указанных осложнений выглядят следующим образом: первая беременность (СР = 2,38), многоплодная беременность (СР = 2,10), хроническая гипертензия (СР = 1,99), гестационный диабет (СР = 1,93), возраст старше 35 лет (СР = 1,67), пороки развития плода (СР = 1,26), беременная не живет с отцом будущего ребенка (СР = 1,21).

Другими авторами отмечены отрицательное влияние избыточного веса и ожирения: ИМТ = 26–29 кг/м² и более [132].

В связи с увеличением популяции женщин, страдающих ожирением (более 30%), этот фактор приобретает все большее значение [64]. Другими значимыми факторами признают подростковый возраст и возраст старше 34 лет, многоплодие, осложнение преэклампсией прошлых беременностей [128].

В целом группы риска по развитию преэклампсии включают:

- 1) возраст менее 18 и более 40;
- 2) первая беременность;
- 3) преэклампсия в собственном, семейном анамнезе или у матери полового партнера;
- 4) малый вес беременной к моменту ее рождения;
- 5) большой интервал между беременностями;
- 6) отягощенный акушерский анамнез: ЗРП, мертворождение, ПОНРП;
- 7) многоплодная беременность;
- 8) необъяснимая ЗРП, водянка плода при настоящей беременности;
- 9) избыточный вес беременной;
- 10) прегестационный или гестационный диабет;
- 11) болезни сосудистой системы, хроническая гипертензия;
- 12) хронические болезни почек;
- 13) антифосфолипидный синдром или наследственные формы тромбофилии;
- 14) дисплазии соединительной ткани.

Показано, что сравнительный риск развития преэклампсии в случае новой беременности при ее раннем начале и тяжелом течении в собственном анамнезе достигает 7,19, при наличии преэклампсии в семейном анамнезе — 2,9 [131].

Наличие антифосфолипидных антител повышает риск развития преэклампсии до 9,72. Риски находятся в пределах 1,96–2,9 при беременности в возрасте 40 лет и старше, первой беременности и многоплодии [131].

В течение ряда лет обсуждаются генетические причины преэклампсии. Преэклампсия-эклампсия встречается почти в четыре раза чаще по линии родственниц первой линии, имевших то же осложнение [95, 103].

С начала 1980-х годов опубликовано большое число работ, в которых развитие преэклампсии связывают с дефицитом кальция. Основное число таких работ было опубликовано в период 1987 по 1997 гг. и 14 из них включены в метаанализ с выводом, что добавки кальция ведут к снижению АД и снижают частоту развития гестоза [83]. Патогенетического обоснования эти исследования не имеют. Напротив, доказан факт, что при беременности, осложненной гестозом, снижается экскреция кальция. В обширном рандомизированном исследовании (4589 беременных женщин), выполненном одновременно с указанным метаанализом, опровергнуты данные о преимуществах назначения кальция для профилактики преэклампсии [177]. Несмотря на это, в течение ряда лет проводится необоснованная пропаганда назначения кальцийсодержащих препаратов с целью профилактики развития преэклампсии.

Поскольку преэклампсия сопровождается повышением агрегации тромбоцитов и, следовательно, повышением концентрации тромбксана А₂, оказывающего вазопрессорный эффект, для профилактики и даже лечения осложнения рекомендуют назначение аспирина [120, 262]. Рекомендации касаются случаев нетяжелого гестоза, и отмечено отсутствие эффекта в случаях средней тяжести и тяжелого течения осложнения [301]. Возможно, что отсутствие ответа на применение аспирина связано с его свойством необратимой блокады циклооксигеназы, энзима, участвующего в системном биосинтезе чрезвычайно эффективного вазодилататора простаглицлина.

Представленные примеры свидетельствуют, как мало исследован и малоизвестен патогенез преэклампсии и насколько сомнительны попытки ее профилактики, основанные на сегодняшнем уровне понимания этой проблемы.

В разнобразии причин развития преэклампсии-эклампсии несомненно значение фоновой экстрагенитальной патологии. Более того, высокая частота фоновых экстрагенитальных заболеваний при развитии гестоза, сохранение «симптомов» после окончания послеродового периода заставляют предполагать, что гестоз — это состояние извращенной, нарушенной адаптации к беременности исходно больного организма. Развитие преэклампсии является свидетельством определенной несостоятельности организма, его неготовности к нагрузке беременностью.

Известными индукторами гестоза являются болезни почек, сосудистой системы. Несомненно также большое влияние метаболических нарушений, состояния инсулинорезистентности, диабета 1-го и 2-го типов, наследственных и приобретенных тромбофилических состояний.

Имеется очень высокая зависимость осложнения беременности преэклампсией и фоновой экстрагенитальной патологией.

Показано, что в 50% случаев раннего развития гестоза (до 24 нед.) предшествующие беременности также сопровождалась преэклампсией. Тяжелое течение преэклампсии в новой беременности отмечено в 21% случаев. У 55% женщин

преэклампсия наслоиась на хроническую гипертензию и достоверно чаще по сравнению с контролем наблюдалась микроальбуминурия [159].

Риск развития преэклампсии у пациенток с фоновыми нарушениями углеводного обмена составляет 3,56 [131].

Вероятная причина — связанное с диабетом поражение почек и сосудов, повышение инсулина плазмы, инсулинорезистентность, нарушение метаболизма липидов [119].

Таким образом, любая экстрагенитальная патология негативно влияет на течение беременности, а беременность, в свою очередь, негативно влияет на фоновую патологию.

Беременность проявляет, обостряет течение фоновых заболеваний. Принятое представление, что с окончанием беременности прекращается патологический процесс, свойственный преэклампсии, пересматривается. Напротив, растет число данных, свидетельствующих о высокой частоте выявления и ухудшения течения заболеваний, не диагностированных до наступления беременности, осложненной преэклампсией-эклампсией. Ретроспективный анализ показал, что значительное число женщин, перенесших преэклампсию-эклампсию, погибает в течение следующих 13–15 лет вследствие декомпенсации фонового заболевания [82, 344, 355].

Растет число данных относительно связи развития преэклампсии с некоторыми формами генетических полиморфизмов и мутаций факторов системы гемостаза.

К представленным выше данным можно добавить сообщения о связи мутации фактора V Лейден с ранним развитием и тяжелым течением преэклампсии [196, 45].

В исследовании, включившем 166 беременных женщин, имевших моно- или мультигенные полиморфизмы в генах протромбина, фибриногена, ПАИ-1, мембранного тромбоцитарного гликопротеина IIIa и МТГФР, осложнение беременности преэклампсией отмечено в $44,7 \pm 5,4\%$ случаев, ПОНРП — в $17,6 \pm 4,1\%$ случаев, ЗРП — в $45,9 \pm 5,4\%$ случаев. Частота осложнений была выше у пациенток с мультигенными формами полиморфизмов, а также при их сочетании с варикозной болезнью [28].

Аналогичны данные Facchetti F. et al. (2009), которые выявили наследственные и приобретенные формы тромбофилии у 60 из 172 беременных с преэклампсией в анамнезе (34,9%). Обнаружены мутации фактора V Лейден и протромбина (G20210A), недостаточность протеина C, протеина S, антипротромбина, гипергомоцистеинемия, волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела [151].

Возрастает значение экстрагенитальной патологии не только как индуктора преэклампсии-эклампсии, но и как самостоятельной причины материнской смертности.

Показатель материнской смертности в том или ином регионе страны, мира с очевидностью отражает состояние не только акушерской помощи, но и медицинской службы в целом. О проблемах и успехах в этом направлении наглядно свидетельствует структура материнских потерь и динамика этой структуры в определенном временном интервале.

Например, в Ленинграде (Санкт-Петербурге) за последние 25 лет (1988–2012 гг.) отмечены значимые изменения структуры материнской смертности (МС) с одновременным значительным снижением показателя в целом. Общий показа-

тель МС в 1988 г. (год начала расчета всех случаев МС на 100 000 живорожденных) составлял 48,0, а к 2012 г. снизился до 17,5 на 100 000 живорожденных детей.

Характерные изменения произошли и в структуре МС: наметилась тенденция к сокращению доли акушерских кровотечений, резко снизилась доля абортов, крайне редки случаи разрыва матки и тем более летальных исходов от этой патологии, наметилась четкая тенденция к снижению числа МС вследствие преэклампсии-эклампсии. Вместе с тем наблюдается возрастающее значение сепсиса и экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности (табл. 3)

Таблица 3

Структура материнской смертности в Санкт-Петербурге, 1988–2012 гг.

(% ± m% к общему числу случаев)

Причины	1988–1990	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010	2011–2012
Кровотечение	16,7 ± 3,9	7,4 ± 2,5	5,3 ± 2,9	6,9 ± 3,3	5,7 ± 3,2	16,0 ± 7,3
Разрыв матки	1,1 ± 1,0	3,7 ± 3,3	1,7 ± 1,7	1,7 ± 1,7	3,8 ± 2,6	0
Преэклампсия	7,8 ± 2,8	9,2 ± 0,9	17,5 ± 5,0	3,4 ± 2,4	9,4 ± 4,4	0
Аборт	41,1 ± 5,2	33,3 ± 0,9	14,0 ± 4,6	10,3 ± 4,0	9,4 ± 4,4	0
Сепсис	10,0 ± 3,2	6,5 ± 0,9	17,5 ± 5,0	19,0 ± 5,1	13,2 ± 4,6	12,0 ± 6,5
Эктопическая беременность	3,3 ± 1,9	7,4 ± 0,9	7,0 ± 3,4	10,3 ± 4,0	1,9 ± 1,9	8,0 ± 5,4
Экстрагенитальные заболевания	16,7 ± 3,9	28,7 ± 0,8	28,1 ± 5,9	43,1 ± 6,5	50,9 ± 6,9	44,0 ± 9,9
Осложнения анестезии	3,3 ± 1,9	3,8 ± 0,9	3,6 ± 2,4	3,5 ± 2,4	3,8 ± 2,6	8,0 ± 5,4
ТЭЛА	0	0	5,3 ± 2,9	1,7 ± 1,7	1,9 ± 1,9	12,0 ± 6,5

Таким образом, улучшение качества акушерской помощи при беременности и во время родов привело к сокращению влияния прямых причин на общий показатель смертности, но, соответственно, увеличилось значение непрямых причин.

Заслуживает внимания факт определенного изменения структуры экстрагенитальных заболеваний. В последние десятилетия не встречаются такие причины материнской смертности, как врожденные и приобретенные пороки и другая тяжелая патология сердца. Однако появились другие, ранее почти не встречавшиеся причины: церебральные аневризмы с осложнениями в виде субарахноидальных или внутримозговых кровоизлияний, тяжелые варианты дисплазии соединительной ткани с тотальным поражением аорты, магистральных сосудов и клапанов сердца (кистозный медианекроз), подвздошных и брыжеечной артерий.

Увеличилось число материнских смертей, связанных с запущенными злокачественными образованиями разных локализаций, включая опухоли мозга. В структуре МС растет число случаев смерти вследствие генерализованных форм туберкулеза, гнойно-септических заболеваний, как правило, индуцированных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД. Этих причин фактически не было до 2000 г.

Отдельную и увеличивающуюся группу составляют пациентки с ТЭЛА, ассоциированной с АФС, мутациями генов протромбина (G20210A), фактора V Лейден, МТГФР (С677Т) и др.

Клиника гестоза-преэклампсии

3.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Обязательное условие профилактики материнской смертности — регулярное наблюдение во время беременности. Именно регулярный контроль состояния пациенток, течения и развития беременности, то есть выполнение всего комплекса мер, которые сегодня получили статус перинатального акушерства, позволяет своевременно выявить осложнения беременности, обеспечить адекватное развитие плодово-плацентарного комплекса, сохранить жизнь и здоровье матери и плода.

К сожалению, именно этот период оказывается преимущественным временем для выявления той или иной серьезной соматической, эндокринной и другой экстрагенитальной патологии, о наличии которой пациентки либо ранее не знали, либо в связи с которой не были хорошо обследованы и подготовлены к беременности.

Достаточно молодой возраст и отсутствие выраженных клинических симптомов болезни, как правило, исключают (ограничивают) обращение женщин репродуктивного возраста за медицинской помощью вплоть до наступления беременности.

Но беременность — не лучшее время для обследования и лечения соматических и других заболеваний из-за ограничения использования многих диагностических процедур, вмешательств и медикаментов в связи с их возможным отрицательным влиянием на состояние и развитие плода. Поэтому врачи акушеры-гинекологи сталкиваются с большими трудностями в диагностике и лечении фоновых заболеваний у беременных женщин. Кроме того, при беременности иногда сложно оценить причину появления тех или иных симптомов, то есть определить, относятся ли они к осложнению, связанному с беременностью, или к фоновому заболеванию.

Выше отмечено, что гестоз далеко не всегда сопровождается единообразная клиническая картина, включающая в себя три обязательных признака, описанных еще в XIX веке и известных как триада Цангемейстера (отеки, протеинурия, артериальная гипертензия). Многочисленные данные отечественной и зарубежной литературы отвергают это опасное представление, являющееся одной из основных причин запоздалого диагноза и недооценки тяжести осложнения.

По данным Савельевой Г.М. и соавт. (2010), артериальная гипертензия выше 160/100 мм рт.ст. встретилась лишь в 25,5% случаев эклампсии, а в остальных находилась в пределах 130/90–150/100 мм рт.ст. и ниже. Протеинурия не была подтверждена в 25% случаев эклампсии. Выявлены большие различия в тяжести отечного синдрома, характере субъективных симптомов. Наличие всех трех симптомов отмечено только в 58,8% случаев [32].

Проспективное исследование всех случаев эклампсии, произошедших в Великобритании в 1992 г. (383 случая, частота 4,9 на 10000 родов), показало, что в 38% случаев приступы развились до того, как появились и были диагностированы протеинурия и артериальная гипертензия [128].

Учитывая нередкость отсутствия всех трех классических симптомов преэклампсии, предлагают новые названия этого осложнения. К ним можно отнести номенклатуру «артериальная гипертензия», «атипическая преэклампсия», что вряд ли оправдано. К «атипической преэклампсии» относят случаи с отсутствием одного или более симптомов, подчеркивая факт частоты развития таких вариантов в сроки до 20 нед. беременности [319].

Анализ случаев преэклампсии-эклампсии по Ленинграду (Санкт-Петербургу) также свидетельствует о многообразных вариантах течения гестоза и прежде всего о значимом влиянии возраста на его клинические проявления. Так, для юных и очень молодых беременных женщин характерна стертость, малая выраженность клинических симптомов гестоза, протекающего преимущественно в форме отеков и патологических прибавок веса.

В клинической картине у молодых преобладают следующие особенности:

- 1) большинство женщин отягощено психологическими, эмоциональными и социальными проблемами, связанными с работой, учебой, беременностью вне брака, сложными семейными отношениями;
- 2) к началу беременности у них часто наблюдается дефицит массы тела (ИМТ = 15–16,5 кг/м²), что обычно связано с алиментарными и социальными факторами;
- 3) характерна железодефицитная анемия, о чем свидетельствуют клинические признаки, низкая концентрация гемоглобина, показатели обмена железа;
- 4) к началу и в процессе беременности наблюдается артериальная гипотензия (АД 90/55–100/60 мм рт.ст.); значительное повышение артериального давления, как правило, происходит на заключительных этапах осложнения (преэклампсия);
- 5) отличительная черта — отечный синдром и значительные неравномерные прибавки веса с их нарастанием к концу беременности (общая прибавка до 17–18 кг);
- 6) на протяжении беременности стерты признаки нарушения функции почек — непостоянна и незначительна протеинурия, характерна стойкая

гипостенурия, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови остаются нормальными вплоть до заключительных этапов;

- 7) манифестация преэклампсии обычно сочетается с началом родовой деятельности; такое сочетание характерно как для срочных, так и для частых в этой группе преждевременных родов; это обстоятельство заставляет полагать, что утяжеление течения гестоза может индуцировать досрочное спонтанное прерывание беременности;
- 8) развитие клинической картины преэклампсии у молодых беременных женщин стремительно — появляются жалобы на нарастание болей в эпигастрии, сильную головную боль, нарушения зрения; резко повышается артериальное давление (180/110–210/140 мм рт.ст.) и нарастает степень протеинурии (1,65–8,3 г/л); другие симптомы — тахикардия, тахипноэ, иногда спутанность сознания, вначале нерезкое повышение концентрации мочевины, креатинина;
- 9) мало выражены признаки нарушения маточно-плацентарного кровообращения; это же подтверждают соответствие росто-весовых показателей гестационному возрасту новорожденных, достаточно высокая оценка детей по шкале Апгар и отсутствие перинатальных потерь;
- 10) характерна предрасположенность, своеобразная «готовность» к развитию приступов эклампсии, частота которой преобладает у молодых женщин по сравнению с пациентками старшего возраста; очевидная причина этому — плохая адаптация сосудистой системы мозга, функционирующей в режиме ауторегуляции, к большому диапазону колебаний артериального давления; доказательством служит частота тяжелых повреждений мозга на фоне приступов эклампсии: внутримозговые кровоизлияния с прорывом крови в систему желудочков, деструкция мозговых структур и др.

У беременных старшего репродуктивного возраста на первый план часто выступает фоновая экстрагенитальная патология (болезни почек, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, диабет 2-го типа, ожирение и др.).

О длительности и тяжести фоновой патологии нередко свидетельствует неблагоприятный акушерский анамнез, в котором присутствуют указания на преэклампсию, индуцированные преждевременные роды, оперативное родоразрешение по экстрагенитальным показаниям и др.

Течение беременности у этих пациенток характеризуют следующие особенности:

- 1) артериальная гипертензия — исходные показатели АД 140/90–150/90 мм рт.ст.; в процессе беременности повышение до 160/100–175/100 мм рт.ст.;
- 2) маточно-плацентарная недостаточность:
 - начиная со II триместра — клиника угрозы невынашивания беременности;
 - нарушения плодово-плацентарного кровотока;
 - задержка развития плодов по данным УЗ скрининга;
 - отставание росто-весовых показателей плодов от гестационного возраста при рождении;
 - высокая перинатальная смертность и неонатальная заболеваемость;
 - высокая частота развития ПОНРП.

В группе женщин старшего репродуктивного возраста чаще развиваются HELLP-синдром, клинический синдром ДВС с массивной кровопотерей, синдром мультиорганной недостаточности смешанного генеза (фоновое заболевание, преэклампсия, геморрагический шок и сепсис).

Учитывая значение экстрагенитальной патологии как индуктора развития гестоза, представлялось целесообразным в сравнении двух временных периодов оценить клинические особенности течения осложнения, сопутствующие фоновые факторы, особенности акушерской тактики и ее влияния на снижение частоты летальных исходов вследствие гестоза. С этой целью выполнен анализ 57 случаев материнских смертей вследствие преэклампсии за 1966–1984 гг. (19 лет) и 18 случаев (один из них зарегистрирован в статистике МС от кровотечений) за 1996–2012 гг. (17 лет).

Данные о частоте МС от преэклампсии представлены в табл. 4.

Таблица 4

Динамика материнской смертности от преэклампсии
(Ленинград — Санкт-Петербург, 1981–2012)

Показатели	1981–1985	1986–1990	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010	2011–2012
Умерли от преэклампсии, число	15	15	10	10	2	5	0
МС от преэклампсии на 100 000 живых детей	4,3	4,5	5,3	6,1	0,98	2,0	0

Анализ материалов, связанных с материнской смертностью вследствие гестоза, показал высокую частоту типичных для него осложнений — эклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ДВС-синдрома с массивной кровопотерей, HELLP-синдрома и воспалительных заболеваний в послеродовом периоде. В подавляющем большинстве случаев отмечено сочетание различных осложнений, взаимно усугублявших тяжесть состояния пациенток.

Сравнение частоты встречаемости тех или иных осложнений не показало достоверных различий: тяжесть совокупных общеклинических проявлений гестоза на протяжении отмеченных лет в целом не изменилась (табл. 5).

Исключение составляют гнойно-воспалительные осложнения: их частота достоверно увеличилась в последние годы, что связано как с увеличением продолжительности периода жизни после родоразрешения, так и с длительным применением ИВЛ. Основными гнойно-воспалительными заболеваниями оказались пневмонии, как правило, двусторонние, иногда сливные и абсцедирующие.

В то же время изменение тактики родоразрешения ограничило частоту развития эндометрита, сепсиса и бактериально-токсического шока. Таких осложнений не отмечено в группе пациенток 1996–2012 гг. (см. табл. 5).

Исследование фоновой патологии как индуктора развития гестоза выявило значимые различия в оценке соматического статуса при жизни (беременность) и на аутопсии. Выводы получены в результате сравнения данных, в которых учтены только случаи с обращением в женские консультации в связи с беременностью.

Таблица 5

Осложнения преэклампсии в группах погибших

Показатели	1966–1984 гг. (n = 57)		1996–2012 гг. (n = 18)		P
	Число случаев	% ± m%	Число случаев	% ± m%	
Эклампсия	36	63,1 ± 6,4	14	77,8 ± 9,8	н/д*
ПОНРП	12	21,0 ± 5,4	6	33,3 ± 11,1	н/д
HELLP-синдром	17	29,8 ± 6,0	4	22,2 ± 9,8	н/д
Воспалительные осложнения	19	40,4 ± 6,9	13	72,2 ± 10,5	< 0,01
В том числе сепсис	4	8,5 ± 4,1	0	0	< 0,01
В том числе септический шок	2	4,2 ± 2,9	0	0	< 0,01
В том числе перитонит	2	4,2 ± 2,9	1	5,5 ± 5,4	н/д
В том числе пневмония	11	23,4 ± 6,2	12	66,7 ± 11,1	< 0.01

* н/д — недостоверно.

1) *Высокая отягощенность экстрагенитальной патологией в целом.* Фоновая патология (хронический тонзиллит, тонзиллэктомия, наблюдение ревматолога, кардиолога, болезни печени и желчного пузыря, бронхо-легочные и другие болезни) была отмечена у 93,5% беременных женщин группы 1966–1984 гг. Приобретенные пороки сердца, хронический тонзиллит фактически не встретились в группе 1996–2012 гг. Однако в этой группе отмечено более чем двукратное увеличение частоты ожирения: $27,8 \pm 10,6$ против $12,3 \pm 4,3\%$ случаев. Как известно, ожирение всегда манифестирует нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность), а также многие другие нарушения метаболизма. Поэтому ожирение является базовым критерием в диагнозе метаболического синдрома. Пациентки с ожирением и метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития гестоза.

Степени ожирения необходимо учитывать согласно классификации ВОЗ (1997), основанной на учете индекса массы тела (табл. 6).

Таблица 6

Классификация ожирения по ИМТ
(ВОЗ, 1997)

Варианты массы тела	ИМТ	Риск сопутствующей патологии
Низкая масса тела	< 18,5	Низкий. Повышен риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25–29,0	Повышен
Ожирение I	30,0–34,5	Высокий
Ожирение II	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III	40,0	Чрезвычайно высокий

Номенклатура «метаболический синдром» была официально утверждена ВОЗ в 1999 г. Определение подразумевает развитие в организме многофакторной патологии в виде взаимосвязанных состояний и нарушений, объединенных в один па-

тологический комплекс, усиливающий отрицательный вклад каждого отдельного фактора. В их числе лидируют ожирение с увеличением висцерального жира, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, дислипидемия, окислительный стресс, инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, гиперкоагуляция, гипергомоцистеинемия.

В настоящее время имеется несколько вариантов сходных критериев диагноза «метаболический синдром». Последний из них предложен международной федерацией по диабету (The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006). Диагноз метаболического синдрома устанавливают на основании ожирения, которое оценивают по окружности талии как признака висцерального ожирения (у женщин более 80 см) и наличия любых двух других признаков, отмеченных ниже.

Критерии диагноза метаболического синдрома (Консенсус МФД, 2006)

Ожирение (ОТ > 80 см) + два других параметра:

- ◆ триглицериды 1,7 ммоль/л и более или лечение дислипидемии;
- ◆ ЛПВП 1,0 ммоль/л и менее или лечение дислипидемии;
- ◆ гипертензия: САД 130 мм рт.ст., ДАД 85 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- ◆ глюкоза сыворотки крови 5,6 ммоль/л и более или диагностированный диабет.

В критериях диагноза, принятых Всероссийским научным обществом кардиологов и пересмотренных в 2009 г., даны фактически те же параметры, но с дополнительной оценкой концентрации ЛПНП плазмы и необходимостью выполнения орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ). Эти рекомендации представлены в табл. 7.

Таблица 7

Критерии диагноза метаболического синдрома (Всероссийское научное общество кардиологов, 2009)

Параметры	Показатели
Центральное ожирение (+)	ОТ ≥ 80 см, ИМТ ≥ 30
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7
ЛПВП, ммоль/л	≤ 1,2 (женщины)
ЛПНП, ммоль/л	≥ 3,0
Гипертензия, мм рт.ст.	АД ≥ 130/85
Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)	Натошак ≥ 6,1, через 2 ч ≥ 7,8 — ≥ 11,1 ммоль/л

Целесообразность учета не просто ожирения, но наличия метаболического синдрома у беременных женщин очевидна, так как это позволяет обратить внимание на сопутствующие ожирению дислипидемию с риском атеросклеротических повреждений, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию с вторичным поражением почек и другую патологию.

Согласно данным, вошедшим в настоящий анализ, атеросклероз с поражением многих сосудов, включая аорту и венечные артерии сердца, был отмечен

в части случаев в возрасте 22–30 лет и старше, в том числе у женщин, не имевших избыточного веса.

Еще более значимым представляется влияние нарушений углеводного обмена на осложнение беременности преэклампсией. Однако состояние углеводного обмена, кроме диабета 1-го типа, не было учтено ни в одном случае.

Между тем у 13 из 46 женщин прошлой (28,3%) и у 11 из 18 (61,1%!) настоящей групп имелись убедительные признаки нарушений углеводного обмена по типу инсулинорезистентности, диабета 2-го типа или гестационного диабета.

Помимо ожирения об этом свидетельствовали:

- 1) концентрация глюкозы плазмы натощак (7,2–12,0 ммоль/л!);
- 2) повторяющаяся глюкозурия (выше 8–9 ммоль/л);
- 3) рождение в прошлом крупных плодов.

При беременности реабсорбция глюкозы снижается. Это может приводить к умеренной глюкозурии, но она, как правило, не имеет постоянного характера.

В части случаев обращал на себя внимание анамнез, характерный для синдрома поликистозных яичников: чередование опсоменореи с аменореей до 4–6 мес., гирсутизм, длительное первичное бесплодие. Наличие поликистозных яичников в нескольких случаях было подтверждено на аутопсии.

Между тем хорошо известна ведущая роль инсулинорезистентности в генезе поликистозных яичников. Отмеченные симптомы не получили соответствующей оценки, как и пропущенные случаи гестационного диабета.

Диабет — это сосудистая патология: глюкоза в повышенных концентрациях крайне токсична для сосудистого эндотелия. Гестоз — следствие нарушения функции эндотелия, то есть связь между этими двумя событиями очевидна.

2) Еще один вывод из анализа данных соматического анамнеза: *неполное выявление главных индукторов преэклампсии* — гипертонической болезни и болезней почек. Частичное объяснение этому — отсутствие обращения в женские консультации в связи с беременностью и сложности первичного выявления заболеваний во время беременности. Результат — течение беременности на фоне недиагностированного заболевания.

Так, патология ССС в основном была представлена гипертонической болезнью или артериальной гипертензией вследствие поражения клубочкового аппарата почек. Подтверждением хронической артериальной гипертензии являлась гипертрофия левого желудочка (толщина стенки от 1,2 до 2,0 см) соответственно в 12 из 45 (26,7%) и 9 из 18 (50,0%) протоколах. В большинстве случаев также отмечены значимое увеличение массы сердца (от 290–340 до 450–495 г), расширение его полостей, гипертрофия правого желудочка.

Очевидно, что случаи выраженной гипертрофии левого желудочка и кардиомегалии не должны были пройти мимо внимания терапевтов женских консультаций, тем более что часть пациенток отмечала жалобы на головные боли еще до наступления беременности, а в случаях прижизненного осмотра окулиста у них диагностировали ангиопатию, гипертоническую ангиоретинопатию.

Но, как видно из представленных данных, большая часть диагнозов хронической артериальной гипертензии была пропущена, ЭКГ обследование, как правило, отсутствовало, повышение АД расценивали только как симптом гестоза.

Осмотры терапевтов включали диагнозы «вегето-сосудистая дистония» и «вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу», то есть некие штампы,

изъятые в настоящее время из терапевтической практики как маскирующие истинную, иногда серьезную патологию.

Помимо артериальной гипертензии в ряде случаев были пропущены прижизненные диагнозы хронических заболеваний почек и печени, например стеатогепатоз, недооценена другая патология.

Наряду с фоновой патологией неблагоприятную роль в развитии тяжелых форм гестоза играют низкий социальный статус и беременность вне брака. Эти два фактора, по сути, определяют обращение или необращение беременной в женскую консультацию.

Учитывая значение диспансерного наблюдения для своевременного диагноза осложнений беременности и своевременной помощи при их развитии, отказ от обращения в женскую консультацию в связи с беременностью следует расценивать как факт, осложняющий возможность максимального снижения материнской смертности.

Начало клинических проявлений, характерных для гестоза, удалось установить соответственно в 51 и 15 случаях прошлой и настоящей групп (табл. 8).

Таблица 8

Начало клинических проявлений гестоза

Сроки беременности	1966–1984 (n = 51)	1966–2012 (n = 15)
До 20 недель	20 (39,2 ± 6,8%)	10 (66,7 ± 12,1%)
21/26 недель	19 (37,2 ± 6,8%)	5 (33,3 ± 12,1%)
27/30 недель	7 (13,7 ± 4,8%)	0
31/32 недели	5 (9,8 ± 4,1%)	0

В подавляющем большинстве повышение артериального давления, протеинурия, жалобы на отеки, периодическую головную боль и/или головокружения отмечены до 20 нед. беременности. Часть пациенток сообщали о повышении АД и головных болях, беспокоивших еще до наступления беременности. В 19 (37,1%) и 5 (27,8%) случаях соответственно в прошлой и настоящей группах появление первых симптомов гестоза относилось к 21/26 нед. беременности (чаще к 21/23 нед.).

Выявление первых симптомов в 27 недель и позже (до 31/32 нед.), отмеченное в 12 случаях, вероятно, преимущественно связано с перерывом в наблюдении или их запоздалым диагнозом.

То есть анализ позволяет сделать вывод о том, что изменения, патогномичные для гестоза, всегда начинаются рано, вскоре после завершения процесса плацентации. Стертость, «смазанность» или выраженность симптомов гестоза, отражающих разную степень «участия» того или иного органа, той или иной системы, представляют собой разные варианты клинических проявлений одного патофизиологического процесса с одинаково высокими рисками последствий для матери и плода.

Несмотря на схожесть симптомов гестоза (преэклампсии), клиническая картина отличалась большим разнообразием. В части случаев преобладали большие прибавки веса и рано развивался отечный синдром, пациентки предъявляли жа-

лобы на затрудненное носовое дыхание, выраженные отеки конечностей и др. При выполнении кесарева сечения обнаруживали асцит (500–1000 мл).

Анасарка с выпотом в гидроторакс (40–80 мл), двусторонним гидротораксом (150–300 мл), асцитом отмечена в каждом четвертом протоколе прошлой и каждом втором протоколе вскрытия настоящей группы погибших. Фактически постоянными диагнозами являлись отек легких, отек оболочек и ткани мозга. В одном случае в связи с тяжелым отеком мозга у больной была выполнена двусторонняя декомпрессионная трепанация черепа.

Следует отметить определенное несоответствие между развитием анасарки и состоянием почек. В подавляющем большинстве случаев анасарка, безусловно, являлась сигналом тяжести повреждения почек. Но в 4 случаях развитие анасарки не было связано с выраженным нарушением функции почек и, напротив, многие случаи ОПН и хронической почечной патологии на заключительных этапах не сопровождалась развитием анасарки.

Отечный синдром чаще развивался до появления значимой протеинурии. Начальные изменения в анализах мочи характеризовались гипостенурией как самым частым лабораторным признаком нарушения функции почек. В динамике обследования относительная плотность оставалась в пределах 1006–1015, иногда достигала 1016–1017.

В части случаев, преимущественно в I и II триместрах, отмечены признаки острого воспалительного процесса мочевыделительной системы (лейкоцитурия, пиурия) с последующим постепенным или быстрым развитием протеинурии.

Начальные стадии гестоза, не сочетавшегося с фоновой патологией почек, всегда сопровождалась невысокими степенями протеинурии (до 0,33–0,66 г/л).

В то же время показатели протеинурии 1,0–1,3 г/л всегда означали переход в тяжелую стадию гестоза.

Проявлением тяжести состояния являлось развитие отека легких, патогенез которого в случаях преэклампсии включает в себя много факторов. Имеют значение нарушение функции миокарда, изменение проницаемости капилляров с разницей онкотического давления плазмы и гидростатического давления в легочных сосудах, гиперволемиа, связанная с избыточными инфузиями на фоне тяжелой недостаточности функции почек.

3.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА

Физиологическая беременность характеризуется значительным снижением периферического сосудистого сопротивления.

Это связано с рядом причин:

- 1) воздействие прогестерона на тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки;
- 2) развитие резистентности к ангиотензину II, норэпинефрину (норадреналин);
- 3) увеличение синтеза оксида азота (NO), индуктором которого является релаксин, продуцируемый желтым телом, а при беременности — плацентарными структурами и децидуальной тканью дополнительно.

С релаксином как индуктором NO связывают дилатацию системного и почечного кровотока. В эксперименте показано, что блокада биосинтеза NO способствует развитию у беременных животных системной гипертензии и повышению сопротивления почечных сосудов со снижением почечного кровотока [122].

За счет снижения сосудистого тонуса уже в первом триместре беременности несколько меняются параметры функции сердца: уменьшаются преднагрузка и постнагрузка, как следствие — увеличивается частота сердечных сокращений.

Беременность сопровождается увеличением сердечного выброса. Осложнение беременности гестозом, которому сопутствует повышение сосудистого тонуса, дополнительно увеличивает сердечный выброс: для снабжения тканей кислородом необходимо преодоление повышенного сосудистого сопротивления и нарушений системного кровотока.

Увеличение сердечного выброса резко повышает потребности миокарда в кислороде. Эти потребности, как и потребности других органов и тканей, остаются необеспеченными: к гипоксии тканей в случаях преэклампсии приводят не только тяжелые изменения структуры и качества кровотока, но и внеклеточный (межуточный) и альвеолярный отек со снижением сатурации крови кислородом.

Активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы приводит к задержке жидкости и увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) на 35–50%. В большей степени увеличивается объем плазмы, тогда как объем эритроцитов (глобулярный объем) возрастает лишь на 20–25% и зависит от функции костного мозга, находящегося в состоянии гиперплазии.

Как следствие, с начала II триместра беременности снижаются относительное число (концентрация) эритроцитов, концентрация гемоглобина и показатель гематокрита.

Повышение продукции альдостерона обеспечивает контроль водно-электролитного баланса. Задержка определенных количеств натрия под влиянием альдостерона стимулирует увеличение объема внеклеточной жидкости, что отражается на динамике веса, облегченном развитии периферических отеков.

Снижение периферического сосудистого сопротивления влияет на параметры артериального давления: систолическое АД снижается на 5–10, а диастолическое — на 10–15 мм рт.ст. (табл. 9). Снижение АД происходит к концу I триместра беременности. В поздние сроки АД часто возвращается к исходным показателям, свойственным состоянию вне беременности.

Таблица 9

Состояние гемодинамики во время беременности

Показатели	Физиологическая беременность
АД	Снижается на 8–12 мм рт.ст.
Объем циркулирующей крови	Увеличивается на 35–50%
Частота сердечных сокращений	Увеличивается на 10–15 уд/мин
Сердечный выброс	Повышается на 25–50%
Периферическое сосудистое сопротивление	Снижается на 30–35%
Онкотическое давление плазмы	Снижается на 10–15%
Осмоляльность плазмы	Снижается на 10–15%

Увеличение периферического сосудистого сопротивления и заметное снижение минутного сердечного выброса наблюдается в случаях преэклампсии. Показатели гемодинамики всегда хуже у пациенток, не получивших соответствующего лечения [346].

Дифференциальный диагноз хронической артериальной гипертензии, индуцированной фоновой патологией (ХБП, ГБ и др.), и гипертензии как симптома гестоза всегда является достаточно сложным вопросом. Ответу на этот вопрос не только не помогают, но очень мешают надуманные классификации гипертензивных расстройств при беременности. Типичный пример одной из многих: 1) хроническая гипертензия, 2) преэклампсия-эклампсия, 3) преэклампсия-эклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию, 4) гестационная гипертензия.

Как правило, авторы классификаций предлагают оценивать различия в хронической и гестационной гипертензиях после родов: если гипертензия сохраняется после родов — значит, хроническая; если артериальное давление нормализуется — гестационная гипертензия. Такая запоздалая оценка совсем не помогает выбору правильной тактики ведения беременности. Что же касается беременности, осложненной артериальной гипертензией, то динамический контроль АД в этом случае обязателен не только в послеродовом периоде, но и в дальнейшей жизни.

Более важным является исключение или подтверждение диагноза хронической патологии как причины артериальной гипертензии у беременной женщины.

Предложены следующие параметры дифференциального диагноза.

1. Срок беременности 20 нед.: повышение АД до 20 нед. относят к хронической гипертензии, связанной с экстрагенитальным фоном, после 20 нед. — к клинике гестоза.
2. Возраст: хроническая гипертензия чаще наблюдается у женщин старшего возраста.
3. Лабораторные ориентиры:
 - а) концентрация креатинина, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ, гематокрита нормальная в случаях хронической гипертензии и повышена при гестозе;
 - б) концентрация альбумина плазмы нормальная при хронической гипертензии и снижена при гестозе;
 - в) число тромбоцитов нормальное при хронической гипертензии и снижено при гестозе;
 - г) протеинурия менее 30 мг / 100 мл характерна для хронической гипертензии, а более 30 мг / 100 мл — для гестоза.

Очевидна недостаточная надежность предлагаемых параметров как показателей, подтверждающих или исключающих фоновое экстрагенитальное заболевание.

1. Согласно собственным данным артериальная гипертензия в сроке беременности до 20 нед. отмечена у 12 из 53 беременных обеих групп, находившихся на учете в женских консультациях. Однако повышение АД уже в начале 2-й половины беременности (21/24 нед.) отмечено еще у 13 женщин, а изменения в сердце, патогномичные для артериальной гипертензии, в целом были выявлены в 21 случае.

В связи с этим представляется, что срок беременности 20 нед. трудно признать даже условным ориентиром для диагноза хронической гипертензии. Это условие также предполагает обязательность контрольного осмотра в сроке 20 нед., что не всегда возможно.

2. В 10 случаях (34,5%) гипертрофия ЛЖ (толщина 1,2–2,0 см) как патологоанатомическое доказательство хронической артериальной гипертензии отмечена у погибших в возрасте 17–25 лет, еще в 5 случаях (17,2%) — у погибших в возрасте 26–30 лет. То есть половина беременных с хронической артериальной гипертензией находилась в молодом и оптимальном для репродукции возрасте.
3. В связи с разнообразием причин, индуцирующих развитие хронической гипертензии, вряд ли можно ее исключить или подтвердить только по предложенным выше лабораторным параметрам.

Таким образом, отмеченные факты затрудняют первичное выявление гипертонической болезни во время беременности, если она не была диагностирована ранее. Определенную помощь в этом вопросе могут оказать ЭХО-КГ, ранний (то есть еще в начале беременности) осмотр окулистом, кардиологом.

Учитывая высокие риски для матери и плода, связанные с артериальной гипертензией, опасную частоту наложения преэклампсии на гипертоническую болезнь или хроническую гипертензию, индуцированную другой патологией, в первую очередь, патологией почек, даже к незначительному повышению АД при беременности необходимо относиться очень серьезно.

Следует четко понимать, что любое небольшое превышение АД сверх принятых норм является очень тревожным симптомом, свидетельством извращенной реакции сосудистой системы на беременность. Поэтому все случаи артериальной гипертензии, впервые выявленные при беременности, являются показанием к выполнению ЭКГ, ЭХО-КГ, осмотрам соответствующих специалистов.

Печальный опыт свидетельствует о недопустимости ограничения обследования в таких случаях только осмотрами терапевтами поликлиник с шаблонными диагнозами «вегето-сосудистая дистония».

Анализ материалов также позволяет поставить под сомнение целесообразность выделения нескольких степеней тяжести гестоза с учетом цифр АД: такой подход фактически исключает внимание персонала к «начальной» артериальной гипертензии. Между тем случаи эклампсии при невысоких показателях артериальной гипертензии совсем не редки. Примеры представлены в разделе акушерского семинара.

Как правило, при оценке АД в процессе беременности забывают еще о таких важных аспектах, как состояние артериальной гипотензии, свойственное юным и очень молодым женщинам, и снижение системного сосудистого сопротивления в ответ на гормональную перестройку организма беременной. Поэтому правильный ориентир для оценки сосудистого тонуса у беременных — не абсолютные цифры АД, а их отношение к исходным показателям (первый осмотр в первом триместре).

Хорошим ориентиром является среднее АД с увеличением показателя на 20–25 мм рт.ст. по отношению к исходному в первом триместре.

$$\text{МАД} = (\text{САД} + 2\text{ДАД}) / 3$$

МАД = медиана, среднее АД; САД = систолическое АД; ДАД = диастолическое АД.
Например: исходное АД 90/60 мм рт.ст.

$$\text{МАД} = (90 + 120) / 3 = 70 \text{ мм рт.ст.}$$

АД в динамике беременности 120/80 мм рт.ст.

$$\text{МАД} = (120 + 160) / 3 = 93 \text{ мм рт.ст.}$$

Повышение АД в случаях преэклампсии фактически всегда сопровождается состоянием гиперрефлексии (повышение возбудимости НС), то есть характерным свидетельством вовлечения в клинический процесс ЦНС.

Полагают, что комбинация физиологических изменений, свойственных беременности, и патофизиологических процессов, характерных как для фоновой патологии, так и для осложнений, развивающихся в ее процессе, предрасполагает к развитию инсультов.

У женщин репродуктивного возраста беременность представляет повышенный риск развития инсульта. Показатель инсультов достигает 11–34 случаев на 100 000 беременностей, значительно чаще осложнение возникает в послеродовом периоде [114].

Отмечена высокая вероятность серьезного поражения мозга при септической инфекции, которая во многих случаях завершает неблагоприятный исход преэклампсии-эклампсии. При МРТ у больных сепсисом определяют множественные ишемические инсульты, повреждения серого и белого вещества головного мозга, другие изменения, связанные с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Наличие таких изменений ухудшает прогноз [306].

В исследовании, посвященном динамике летальности от эклампсии, выполненном в Индии, отмечено осложнение родов «гипертензивными состояниями» в 14,3% и эклампсией в 0,7% родов. Материнская смертность от «гипертензивных состояний» составила 30,6% в ее структуре с тенденцией к снижению (25,3% в 1985–1989 гг. и 5,7% в 2001–2005 гг.). Отмечена высокая летальность от эклампсии (15,4%). Эклампсия во время беременности привела к летальному исходу в 32,7%, в послеродовом периоде — в 9,9% случаев [96].

Наряду с увеличением частоты госпитализаций беременных женщин, связанных с «гипертензивными расстройствами» (с 67,2 в 1998 г. до 81,4 на 1000 родов в 2006 г.), выявлено увеличение их осложнений развитием цереброваскулярных нарушений [195].

Согласно данным Wateman et al. (2006) внутричерепные кровоизлияния, связанные с патологией беременности (преэклампсия-эклампсия, синдром ДВС) или сопутствующими состояниями при беременности (табакокурение, гипертоническая болезнь, старший возраст), отмечены в 423 случаях на семь миллионов родов [63].

При беременности встречаются две категории повреждений мозга:

- 1) тромбозы/ишемия (артериальные и венозные инфаркты);
- 2) внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния [237].

Оба варианта повреждений мозга преимущественно связаны с преэклампсией-эклампсией:

- ◆ главные причины внутричерепных кровоизлияний: аневризмы артерий мозга, артериовенозные мальформации, преэклампсия-эклампсия;
- ◆ главные причины тромботических/ишемических инфарктов мозга: пороки сердца, тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки, преэклампсия-эклампсия.

Полагают, что преэклампсия может быть маркером риска ранних поврежденных мозга у женщин, предрасположенных к развитию сердечно-сосудистых и церебрососудистых заболеваний. Осложнение беременности эклампсией связывают с дальнейшим развитием повреждений белого вещества мозга, повышающих риск деменции. При МРТ 39-ти пациенток, выполненной через 6,4 года после родов, осложненных эклампсией, повреждения белого вещества мозга обнаружены значительно чаще (OR 3,3, 95% CI 1,05–10,6), чем в контрольной группе женщин, обследованных после неосложненных родов [58].

МРТ, выполненная непосредственно после приступов эклампсии, в 25 из 27 случаев выявила вазогенный церебральный отек с вовлечением подкорковых отделов белого и прилегающих отделов серого вещества в теменно-затылочных областях. В части случаев изменения, патогномоничные для инфаркта (цитотоксический отек консистенции церебрального инфаркта) персистировали до 6/8 нед. Авторы полагают, что именно прогрессирующий отек, а не вазоспазм в наиболее тяжелых случаях приводят к появлению фокальных областей гипоперфузии с развитием инфарктов [362].

При компьютерной томографии (КТ) 43 женщин с неврологическими осложнениями преэклампсии-эклампсии у 27 обнаружен отек мозга, тяжесть которого коррелировала с продолжительностью приступов эклампсии. У погибших женщин (семь случаев) данные КТ и нейрпатологические данные коррелировали. Эти данные наиболее часто включали внутричерепные кровоизлияния (четыре случая), ишемические повреждения мозга и фибриноидный некроз [280].

На аутопсии, выполненной вскоре после смерти от эклампсии, у 50% погибших в течение 2 дней после приступов отмечены петехиальные кровоизлияния в коре с наиболее частым расположением в задних долях мозга. Диффузный отек мозга и обширные кровоизлияния встречались реже. Для случаев послеродовой эклампсии характерным был церебральный венозный тромбоз [308].

Согласно разным данным гистопатологические изменения структур мозга при эклампсии включают ангиопатию, капиллярные кровоизлияния (петехии), ишемические повреждения, микроинфаркты и очаги фибриноидного некроза.

В анализе 28 случаев мозговых инсультов, связанных с преэклампсией, 53,6% которых закончились смертью, а все остальные — фактически тяжелой инвалидизацией, отмечен преимущественный риск повышения систолического АД [231].

По данным авторов, основным вариантом повреждения мозга был геморрагический инсульт (25 случаев). Перед развитием приступа систолическое АД в 95,8% повышалось до 160 мм рт.ст. и более, в то время как диастолическое АД оставалось достаточно низким. Показатели ДАД 105–110 мм рт.ст. и выше были отмечены соответственно лишь у пяти и трех пациенток.

Сделан вывод, что в отличие от систолической гипертензии диастолическое АД не повышается так значительно в случаях преэклампсии-эклампсии, сопровождающихся развитием инсульта. Лишь три пациентки получали перед началом

приступа антигипертензивные препараты, что, видимо, объясняется невысокой диастолической гипертензией в большинстве случаев. Авторы справедливо отмечают необходимость применения антигипертензивных препаратов при повышении систолического АД до 155–160 мм рт.ст.

Действительно, артериальная гипертензия — главный индуктор субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияний и, следовательно, значимая причина материнской смертности, связанной с преэклампсией-эклампсией.

Согласно данным собственного анализа геморрагический инсульт явился непосредственной причиной смерти каждой третьей или почти каждой третьей женщины в обеих анализируемых группах (табл. 10).

Таблица 10

Частота эклампсии и геморрагического инсульта в анализируемых группах

Показатели	1966–1984 гг., n = 57*		1996–1912 гг., n = 18		P
	N	% ± m%	N	% ± m%	
Эклампсия	36	63,1 ± 6,4	14	77,8 ± 9,8	н/д
Геморрагический инсульт	14*	31,1 ± 6,9*	5	27,8 ± 10,5	н/д
ГБ по состоянию сердца	12*	26,7 ± 6,6*	9	50,0 ± 11,8	н/д

* Аутопсия 45 протоколов

Мозговой кровоток потребляет 15% минутного сердечного выброса. Артериолы мозга обладают способностью уменьшаться в диаметре при снижении и увеличиваться при повышении системного артериального давления. Такой вариант ауторегуляции сосудистого тонуса обеспечивает практически постоянное состояние мозгового кровотока при изменениях системного (систолического) АД в пределах от 50 до 160 мм рт.ст. [36].

Потеря ауторегуляции мозгового кровообращения и вазоспазм как следствие повышения системного АД способствуют нарушению перфузии с развитием внутриклеточного и внеклеточного вазогенного отека, локальных очагов ишемии и инфарктов. Развивается гипертензионная энцефалопатия. Признаком нарушения ауторегуляции мозгового кровотока является головная боль.

Таким образом, возможности ауторегуляции тонуса мозговых сосудов ограничены пределами колебаний АД. Для молодых женщин фактической нормой является состояние артериальной гипотензии, поэтому острое и значимое повышение артериального давления, тем более выше указанных пределов, способствует острому нарушению мозгового кровообращения. Результат — развитие судорожных приступов (эклампсия) и внутричерепных геморрагий.

Кровоизлияния характеризовались захватом разных отделов мозга, но чаще — области варолиева моста с прорывом в систему желудочков. Отмечены сочетанные субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния, массивные кровоизлияния в правое (чаще) и левое полушария головного мозга, с разрушением лобной и височной долей и другие.

В подавляющем большинстве случаев кровоизлияния сопровождались вторичной дислокационной ишемией и появлением колликационных тотальных или ограниченных очагов некрозов, представляющих собой очаги размягчения,

расплавления тканей мозга (*colliquato* — разжижение). Иногда в сочетании с кровоизлияниями, но чаще в других случаях отмечены субтотальные и очаговые некрозы гипофиза, очаговые некрозы (очаги размягчения тканей мозга) по типу ишемического инсульта. Другими типичными состояниями были множественные выпадения нейронов, отек тканей и дислокация головного мозга.

Достоверно чаще колликвационные некрозы и другие изменения тканей мозга отражены в протоколах аутопсии последних лет, что, вероятно, связано с улучшением возможностей патологоанатомического исследования.

В 16 из 50 общих случаев эклампсии, то есть у каждой третьей пациентки, приступы судорог (от одного до пяти) осложнились геморрагическим инсультом. Одинаково неблагоприятными для исходов эклампсии были беременность и родовой акт: в обоих периодах приступы эклампсии у каждой третьей женщины закончились субарахноидальным или внутричерепным кровоизлиянием (табл. 11).

Таблица 11

Периоды развития эпизодов эклампсии и геморрагического инсульта

Показатели	1966–1984, n=57		1996–2012, n=18		Всего, n= 75	
	Всего	Осложнены инсультом, число случаев	Всего	Осложнены инсультом, число случаев	Всего	Осложнены инсультом, число случаев
Приступы эклампсии, число эпизодов в разные периоды	38	12	14	4	52	16
Приступы во время беременности, число	27	10	12	3	39	13
Приступы в родах, число	8	2	1	1	9	3
Приступы п/родов, число	3	0	1	0	4	1
Инсульт без эклампсии, число случаев		2		2		4

У части женщин имелось повторение приступов в разные периоды: беременность — роды, беременность — послеродовой период, роды — послеродовой период.

Приступы эклампсии после родов (ранний — первые 24 часа послеродового периода) во всех случаях были связаны с родами через естественные родовые пути. Полученные данные заставляют обратить особое внимание на чрезвычайный риск родов через естественные родовые пути у пациенток с преэклампсией.

У 4 женщин субарахноидальные или внутричерепные кровоизлияния произошли без приступов эклампсии, все связаны с послеродовым периодом. Во всех этих случаях роды проходили через естественные родовые пути, были осложненными, у троих рожиц протекали на фоне общего тяжелого состояния, обусловленного преэклампсией.

Отмеченные данные свидетельствуют, что роды через естественные родовые пути на фоне тяжелой преэклампсии являются дополнительным индуктором тяжелых мозговых нарушений.

Напряжение родовым актом:

- 1) провоцирует развитие эклампсии во время родов и в первые часы послеродового периода;
- 2) повышает риск исхода приступа эклампсии в геморрагический инсульт;
- 3) повышает риск развития субарахноидального или внутричерепного кровоизлияния без приступа эклампсии.

Известна связь геморрагического инсульта с хроническими болезнями почек. Связь ХБП с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями, как правило, объясняют сопутствующей артериальной гипертензией. Но доказаны и другие предвестники инсультов.

В частности, определено прогностическое значение микроальбуминурии в случаях развития субарахноидальных кровоизлияний [333]. Авторами показано, что степень микроальбуминурии и повышение соотношения микроальбумин/креатинин — значимые предикторы неблагоприятного неврологического исхода болезни почек.

Возвращаясь к артериальному давлению как к предвестнику эклампсии, в том числе осложненной инсультом, следует отметить различие данных собственного анализа с данными, представленными выше [231].

Лишь в трех случаях эклампсия и геморрагический инсульт развились на фоне систолического АД 130–140 и диастолического АД 80–90 мм рт.ст., в подавляющем большинстве случаев состояние сосудистого тонуса отражали показатели САД 170–210 мм рт.ст. и ДАД более 100–130 мм рт.ст. В трех случаях эклампсии, осложненной геморрагическим инсультом, систолическое АД соответствовало 230–260 мм рт.ст.

Значительное повышение ДАД отмечено чаще, чем резкое повышение САД: у четырех женщин перед развитием геморрагического инсульта показатели ДАД достигали 140–160 мм рт.ст. В этих случаях развитие внутричерепного кровоизлияния происходило как на фоне приступов эклампсии, так и без судорожных приступов.

После эпизода геморрагического инсульта АД оставалось высоким, но всегда имело динамику к снижению по сравнению с показателями до развития осложнения (табл. 12).

Тенденция к снижению АД быстро прогрессировала в случаях, где после развития кровоизлияния продолжительность жизни была короткой.

Следует также подчеркнуть большую лабильность и динамичность показателей с их колебаниями в пределах 30–40 мм рт.ст., особенно характерными для систолического АД, как до, так и после приступов эклампсии и развития внутричерепных кровоизлияний. Возможное, хотя и неполное объяснение этому — применение антигипертензивных препаратов.

Таблица 12

Динамика АД в случаях эклампсии и мозгового инсульта

Показатели	Эклампсия	Инсульт
<i>Перед развитием осложнения</i>		
САД, мм рт.ст.	189,1 ± 17,2	192 ± 19,3
ДАД, мм рт.ст.	112,5 ± 11,6	116,4 ± 7,2
<i>После развития осложнения (первые часы)</i>		
САД, мм рт.ст.	158,6 ± 10,5	130,2 ± 11,6
ДАД, мм рт.ст.	102,8 ± 8,7	99,2 ± 5,4

Улучшение возможностей диагностики поражения мозга при осложнении беременности преэклампсией-эклампсией повышает шансы снижения связанной с ними летальности. Полагают, что развитие внутричерепных гематом, представляющих опасность для жизни, является показанием к их немедленной эвакуации.

Абсолютными показаниями для хирургического вмешательства считают клиническое ухудшение течения при гематомах в мозговых долях или любое церебральное кровотечение объемом более 3 см. Хирургическому лечению также подлежат состояния компрессии мозговых структур или гидроцефалия, связанные с обструкцией системы желудочков, мальформации.

3.3. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В структуре экстрагенитальной патологии беременных женщин хронические болезни почек (ХБП) занимают одно из первых мест. Их отрицательное влияние на течение беременности хорошо известно. ХБП снижают фертильность, индуцируют невынашивание беременности разных сроков, развитие плацентарной недостаточности и гипотрофии плода, других осложнений беременности, увеличивают перинатальную смертность и неонатальную заболеваемость. При осложненном течении беременности всегда следует иметь в виду вероятность неблагоприятного фона в виде ХБП.

Но главный вклад болезней почек, безусловно, связан с осложнением беременности преэклампсией-эклампсией. Именно в случаях ХБП наблюдается более раннее развитие и более тяжелое течение гестоза с развитием хронической и острой недостаточности плаценты, нарушений мозгового кровообращения, значительным повреждением печени, проблемами гемостаза, риском дальнейшего ухудшения функции почек вплоть до необратимого состояния. Значительно хуже в этих случаях и исходы для плода.

При наложении гестоза на ХБП фактически невозможно определить, в какой мере прогрессивное повышение артериального давления, выраженность протеинурии, азотемии и других симптомов связаны с утяжелением течения гестоза, а в какой — с утяжелением патологического процесса в почках. Поэтому тактику ведения всегда определяет общая клиническая ситуация.

Дифференциальный диагноз, как правило, учитывает время появления первых симптомов (протеинурия, отеки, артериальная гипертензия) с ориентацией

на срок 20 недель беременности. Выше отмечена условность и недостаточная информативность такого деления: более позднее появление указанных симптомов не исключает хронической патологии почек.

В качестве других параметров дифференциального диагноза предлагают учет степени азотемии: в случаях преэклампсии без фоновой патологии почек азотемия не достигает таких высоких пределов, которые характерны для болезней почек. В то же время очевидно, что никто не может назвать четких границ азотемии между двумя указанными состояниями.

Также предлагают учитывать, что азотемия в отсутствии протеинурии и/или гипертензии не характерна для преэклампсии, но может быть при хронической почечной патологии. Недостаточность такого подхода также очевидна: если нет протеинурии и артериальной гипертензии, то, следовательно, нет и преэклампсии.

Более надежными параметрами для дифференциального диагноза преэклампсии и ХБП являются тромбоцитопения и ухудшение функции печени. Но и в этом случае есть ряд исключений. Одним из них является ХБП с развитием тромботической микроангиопатии (гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия с развитием осложненного гипертонического криза).

Поэтому очевидна большая условность таких диагностических различий. Неслучайно многие авторы полагают, что точный дифференциальный диагноз может быть только ретроспективным. Если протеинурия сохраняется более 12 нед. после родов, это свидетельствует о хронической болезни почек и не характерно для преэклампсии.

Между тем ретроспективная оценка не может помочь диагнозу, необходимому во время беременности, и далеко не всегда достаточна для уточнения причины протеинурии.

В свете концепции, согласно которой преэклампсия — это осложнение беременности, развивающейся в организме, исходноотягощенном какой-либо патологией, симптомы нарушения функции тех или иных органов и систем могут сохраняться и прогрессировать после родов. У женщин, перенесших преэклампсию, протеинурия и артериальная гипертензия могут персистировать более 12 нед. и даже 2 лет после родов [72].

Более того, показано, что преэклампсия является фактором риска развития конечной стадии болезни почек. Такая связь получена при сравнении медицинского регистра деторождений с 1967 г. и норвежского почечного регистра с 1980 г., содержащего сведения относительно всех больных с диагнозом конечной стадии болезни почек (КСБП).

Частота КСБП с развитием через 17 ± 9 лет после первой беременности составила 3,7 на 100 000. Осложнение преэклампсией первой беременности повышало частоту КСБП до 4,7 на 100 000, осложнение второй беременности повышало частоту до 6,7 на 100 000.

Преэклампсия при двух или трех беременностях увеличивала частоту КСБП до 15,5 на 100 000. Увеличение рисков развития КСБП также было связано с рождением маловесных и недоношенных детей [344].

Комментируя представленные данные, справедливо отмечают, что преэклампсия наряду с ХБП является маркером высокого риска развития КСБП [170].

Современные тенденции к унификации стандартов диагноза и лечения в разных разделах медицинской практики, включая нефрологию, способствовали созданию и внедрению концепции хронической болезни почек.

Концепция «Улучшение основных исходов хронических болезней почек», предложенная рабочей группой в 2002 г. (KDIGO, 2002), получила развитие в последующие годы с определением критериев и классификации ХБП [192].

Выделены два взаимосвязанных критерия ХБП:

- 1) повреждение почек на протяжении 3 мес. и более, проявляющееся структурными или функциональными нарушениями со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- 2) скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл / 1,73 м²/мин в течение 3 мес. и более с наличием или без повреждения почек.

С учетом СКФ выделено пять стадий ХБП.

В акушерской практике встречаются две ситуации:

- 1) развитие гестоза (преэклампсия) на фоне хронической патологии почек;
- 2) осложнение беременности гестозом без фонового повреждения почек.

Хорошо известно значение высоких степеней протеинурии как показателя преэклампсии и предиктора эклампсии. Но, согласно собственным данным, у 38,7% женщин, погибших вследствие преэклампсии-эклампсии, протеинурия как до родоразрешения, так и на заключительных этапах жизни не достигала высоких цифр.

Выраженные степени протеинурии были более характерны для наложения гестоза на тяжелую фоновую патологию почек. Выше отмечено, что в процессе длительного течения гестоза степень протеинурии оставалась незначительной у юных и молодых первородящих женщин, если у них не было ХБП.

Отсутствие выраженной протеинурии у 10% женщин с клиническими и/или морфологическими данными преэклампсии отметили Thornton et al. (2010). В большом исследовании Sibai (1990) протеинурия вплоть до развития приступа эклампсии отсутствовала у 20% беременных женщин [313].

Беременность также ухудшает течение почечной патологии. Неблагоприятные исходы обычно развиваются в двух направлениях:

- 1) обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов вплоть до развития уросепсиса, что характерно для тубулоинтерстициальных заболеваний (инфекции мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, пузырно-уретеральный рефлюкс и др.); помимо общей клиники, характерной для воспалительного процесса, симптомами таких заболеваний являются пиурия, появление в осадке лейкоцитарных и зернистых цилиндров, клеток канальцевого эпителия, протеинурия ниже нефротического уровня (менее 3,0 г / 24 ч);
- 2) нарастание симптомов почечной недостаточности с развитием нефротического синдрома: выраженные отеки (анасарка), протеинурия нефротического уровня (более 3,0 г / 24 ч); такая клиника характерна для болезней клубочков или всей паренхиматозной ткани почек (клубочки + канальцевый аппарат).

Другие симптомы поражения гломерул — высокая артериальная гипертензия, гематурия, наличие в осадке эритроцитарных цилиндров. Отмечено, что осложнение почечной патологии артериальной гипертензией приводит к более быстрому ухудшению функции почек при беременности [208].

Фоновые заболевания гломерул (мембранопролиферативный гломерулонефрит, фокальный гломерулосклероз, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.) — это факторы высокого риска развития не только преэклампсии-эклампсии, но и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, синдрома ДВС, HELLP-синдрома, факторы риска ухудшения функции почек во время беременности и после перенесенных родов.

В целом риск неблагоприятных исходов зависит скорее от степени тяжести болезни почек, чем от причины, то есть характера заболевания. Важным предиктором состояния почек при беременности является креатинин.

При исходной концентрации креатинина 124–168 мкмоль/л ухудшение функции почек в процессе беременности отмечено в 40% случаев. Конечная стадия болезни почек развилась в течение 12 мес. после родов у 10% пациенток [184].

Если течение беременности сопровождается высокой артериальной гипертензией, то риск необратимых изменений функции клубочков достигает 50%, [185].

Полагают, что беременность может предрасполагать к развитию болезней почек, возникающих именно в этот период. Чаще это гломерулонефриты, интерстициальные и волчаночные нефриты, ОПН [57]. Поэтому очевидно значение динамического контроля в процессе беременности степени азотемии, протеинурии, АД, отеков, мочевого осадка и других показателей.

Какова истинная частота болезней почек у беременных женщин?

Как правило, в клинической практике ориентируются на скудные данные соматического анамнеза, нередко плохо известного самим пациенткам. Имеет значение стертость и даже отсутствие симптомов при наличии компенсированной почечной патологии, а также сходство некоторых симптомов при разной патологии, включая гестоз. Поэтому принципиальное значение для диагноза имеет выбор методов исследования функции почек и качество работы службы лабораторной диагностики.

В акушерской практике возникает еще одна проблема: ограниченность диагностических возможностей во время беременности. В результате при неточных сведениях пациентки относительно ее соматического статуса первичное выявление хронической болезни почек во время беременности очень затруднено, а в ряде случаев практически исключено.

С целью уточнения значения хронических болезней почек в неблагоприятных исходах беременности проведен анализ всех случаев материнской смертности за 2006–2011 гг. по Санкт-Петербургу. Различные формы фоновой почечной патологии выявлены в 38,5% случаев. Клинический и патологоанатомический диагнозы почечной патологии совпали в 17 случаях. В восьми случаях патология диагностирована только на аутопсии, в том числе в связи с отсутствием обращения пациенток за медицинской помощью вплоть до развития критического состояния.

Обращает на себя внимание низкий социальный уровень почти половины женщин, у которых патология почек на аутопсии признана сопутствующей или непосредственной причиной смерти (15 из 25 умерших). У семи был выявлен ВИЧ и ВИЧ в стадии СПИД (28,0%), у шести — наркомания и гепатит С (24,0%), еще две страдали хроническим алкоголизмом (8,0%).

Сопоставление клинических и патологоанатомических данных позволяет сделать несколько выводов.

«Хронический пиелонефрит» являлся самым частым прижизненным диагнозом патологии почек у беременных женщин.

Изменения, свойственные беременности, предрасполагают к развитию пиелонефрита. Происходит дилатация чашечно-лоханочной системы, расширение мочеточников и снижение их перистальтики, снижение тонуса и неполное освобождение мочевого пузыря. Нередко развивается (усиливается) некомпетентность везикоуретерального клапана с развитием рефлюкса и стазом мочи в коллекторах (резервуар для бактерий). При беременности часто проявляются нарушения углеводного обмена (гестационный диабет), повышается частота глюкозурии. Но отмеченные процессы, как правило, облегчают развитие острого заболевания.

Что же такое «хронический пиелонефрит»? Индуцированный везикоуретеральным рефлюксом хронический восходящий инфекционно-воспалительный процесс чашечно-лоханочной системы и почечной паренхимы с исходом в склероз (нефросклероз)? Самый частый и не всегда достаточно обоснованный диагноз хронической болезни почек у беременных женщин, за которым нередко скрыты другие, более тяжелые процессы?

Проведенный анализ позволил заключить, что во многих случаях диагнозы «хронический пиелонефрит», «гестационный пиелонефрит» не отражают характера и тяжести повреждения почек.

Прижизненно в случаях диагнозов «хронический пиелонефрит», «обострение хронического пиелонефрита» имелись разные сочетания таких клинических проявлений, как постоянная гипостенурия, нерезкая и непостоянная протеинурия, периодическая лейкоцитурия или пиурия, бактериурия.

В ряде случаев наблюдалась значительная скудность мочевого осадка, что характерно для нефросклероза. В части случаев диагностированы сопутствующие ИППП.

Характерной была умеренная анемия, сохраняющаяся на протяжении беременности, несмотря на проводимое лечение. Также часто отмечены отечный синдром и большие прибавки веса. Наблюдались фоновые нарушения углеводного обмена вплоть до диабета 1-го типа и периодическая глюкозурия. В посевах мочи в разных титрах определяли уропатогены (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др.)

Диагноз «хронический пиелонефрит» сопутствовал беременности преимущественно с ранних сроков, некоторые пациентки получили лечение в дневном или больничном стационаре, в том числе в связи с «обострением хронического цистита». УЗ исследование почек выявляло гидроуретеронефроз, пиелоуретероэктазию, гидронефроз, пиелозктазию.

Ни у одной из 10 пациенток этой группы не было наложения гестоза, но частыми осложнениями беременности были многоводие, преждевременные роды.

В восьми случаях непосредственная причина смерти не была связана с почечной патологией.

У пяти из 10 пациенток развился острый восходящий гнойный пиелонефрит, который осложнился уросепсисом в двух случаях (непосредственная причина смерти). В остальных восьми случаях патология почек отмечена в сопутствующем диагнозе.

На аутопсии степень поражения почек всегда была больше отмеченной в клиническом диагнозе. Прижизненный диагноз «хронический пиелонефрит» менял-

ся на посмертный «пиелонефритический нефросклероз», «интерстициальный нефрит», «пиелoureтеронефроз».

Морфологические данные включали множественные рубцы и рубчики на поверхности и разрезе почек, расширение лоханок. Почки, как правило, были дряблыми, бугристыми, на разрезе бледными. В части случаев отмечены склероз, уплотнение, белесоватость стенок лоханок, тусклая, расслоенная воспалительными инфильтратами слизистая оболочка, а также расширение мочеточников с утолщением, уплотнением их стенок. Процесс, как правило, имел двусторонний характер.

Гистологические изменения касались преимущественно канальцевого аппарата: эпителий разных отделов канальцевого аппарата в состоянии резко выраженной гидропической дистрофии, некробиоза и некроза. В ряде случаев часть канальцевого аппарата была представлена лишь сохранившимися базальными мембранами.

Отмечены зернистая дистрофия эпителия канальцев с множественными очагами некробиоза, некроз эпителиоцитов в корковом и мозговом слое, лейкоцитарная инфильтрация мозгового вещества, полнокровие перитубулярных пространств, обширные мононуклеарные и лейкоцитарные инфильтраты в канальцах. Перитубарно, а также в просветах канальцев и собирательных трубочек находили слущенный нефротелий, зернистые массы, скопления сегментоядерных и полиморфноядерных лейкоцитов, клеточного детрита, белковых масс, лейкоцитарных цилиндров и др.

В остальных случаях патологоанатомическими диагнозами поражения почек были *нефросклероз* (гломерулонефросклероз, артериолонефросклероз) и *нефрит* (интерстициальный, мезангиопролиферативный). Эти погибшие были включены в группу преэклампсии-эклампсии, то есть в ту основную группу, разбору которой посвящена настоящая монография.

Клиническая картина у беременных этой группы отличалась от таковой при «пиелонефрите».

У части больных имелись анамнестические указания на заболевание почек в детстве, гипертоническую болезнь с детства, эпизоды, связанные с сердечно-сосудистой патологией (инфаркт миокарда).

О состоянии инсулинорезистентности и/или диабета 2-го типа у части беременных свидетельствовали синдром поликистозных яичников с длительным бесплодием, ожирение 2–3 ст., характерный акушерский анамнез и данные обследования. Например:

Пациентка 42 лет, ожирение 2–3 ст. В анамнезе хронический пиелонефрит и гипертоническая болезнь с 32 лет, инфаркт миокарда и диабет 2-го типа в 37 лет. Беременность 4-я: 1-я закончилась срочными родами без осложнений в 21 год, 2-я и 3-я беременности в 38–40 лет закончились самопроизвольным абортom в первом триместре и преждевременными родами в 27/28 нед. с антенатальной смертью плода.

Доставлена в стационар при беременности 26/27 нед. с АД 290/160 мм рт.ст. и обширным геморрагическим инсультом. Срочно выполнена операция кесарева сечения, плод массой 970 г и длиной 37 см, 0/1 баллов, не оживлен. Перевод пациентки в отделение неврологической реанимации, где смерть через 2,5 суток после родоразрешения.

Данные аутопсии: кровоизлияние в глубокие отделы височной доли левого полушария головного мозга с прорывом крови в систему желудочков. Гипертоническая болезнь III ст. Гипертрофия миокарда левого желудочка (масса сердца 440 г, толщина стенки ЛЖ 1,5 см). Атеросклероз аорты 3–4 ст., коронарных артерий 2 ст., почечных, мозговых сосудов 2 ст. Диффузный кардиосклероз. Артериолосклеротический нефросклероз.

У всех беременных этой группы с первого триместра имелись артериальная гипертензия (АД 140/90–170/90 мм рт.ст.), раннее развитие отечного синдрома, ангиоретинопатия (осмотр окулистом), значительная протеинурия в утренней порции мочи (до 1,0 г/л), иногда выраженная или перемежающаяся лейкоцитурия, бактериурия.

Большие различия отмечены при оценке относительной плотности мочи (ОПМ). У отдельных пациенток ОПМ в динамике обследования сохранялась стойкая гипостенурия (1001–1003–1007), у других (реже) — гиперстенурия (1028–1032), которая сочеталась с глюкозурией, кетонурией, обильным мочевым осадком (гиалиновые, зернистые цилиндры, клетки плоского и почечного эпителия).

Характерными были раннее повышение уровня мочевины и креатинина плазмы (194–189 мкмоль/л), иногда выраженная гемоконцентрация (Hb 146–151 г/л, Ht 0,41–0,42 л/л, эритроциты $4,5–5,0 \times 10^{12}/л$), которая иногда сочеталась с анаркой.

Значительное ухудшение состояния у большинства беременных этой группы отмечено уже к 20/21–23/24 нед.: повышение АД до критических цифр, развитие тяжелого отечного синдрома, олигурия, протеинурия 3,5–5,5 г/л.

У пяти беременных либо дома, либо после поступления развились приступы эклампсии, в двух случаях произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Две пациентки доставлены в состоянии комы, смерть от геморрагического инсульта.

Лишь в двух случаях беременность закончилась преждевременными и срочными родами с массой плодов соответственно 1200,0 и 2700,0 г, длиной 41 и 52 см с низкой оценкой по шкале Апгар. В остальных случаях беременность мертвыми плодами 365–970 г прервалась или была прервана в сроках 21/22–26/27 нед.

Послеабортный и послеродовой периоды характеризовались активацией системы гемостаза с повышением уровня Д-димеров, снижением числа тромбоцитов, длительной кровоточивостью из матки, операционных ран, промоканием повязок и др. Смерть наступала вследствие прогрессирующей почечной (креатинин 600–700 мкмоль/л), полиорганной недостаточности и повреждения мозга.

На аутопсии находили артериолосклероз сосудов сердца, головного мозга, почек (артериосклеротический нефросклероз). Практически во всех случаях отмечены выраженная гипертрофия миокарда (масса 440,0–495,0 г при норме до 260,0 г) и увеличение толщины левого желудочка (1,5–2,0 см при норме 1,0 см).

Находили уменьшенные в размерах почки со стертой, нечеткой границей между корковым и мозговым слоями, дряблой, «атрофичной» тканью. На разрезе поверхность была синюшной или выделялось бледное корковое и интенсивно полнокровное мозговое вещество. В случаях гломерулонефрита определяли крупнозернистую поверхность почек и желтовато-сероватые ткани на разрезе.

Гистологические данные: клубочки в состоянии склероза или с очагами пролиферации эндотелия, расширение капилляров клубочков с заполнением свежими и лизированными эритроцитами, увеличение мезангиального матрикса.

Утолщение стенок артерий за счет очагового разрастания фиброзной ткани или разволокнение стенок (микроангиопатия). Эпителий канальцевого аппарата в состоянии зернистой, вакуольно-капельной дистрофии, множественные очаги некрозов эпителиоцитов с замещением соединительной тканью.

Отмеченные данные оценивали как нефросклероз (в случаях преобладания атрофических и рубцовых процессов) или нефрит (в случаях преобладания пролиферативных и деструктивных процессов во всех отделах почек).

В случаях нефросклероза или нефрита отмечалось большое сходство клинической картины преэклампсии-эклампсии и беременности, наложившейся на указанную почечную патологию.

Невольно возникает вопрос: всегда ли у беременных женщин с тяжелой ХБП клиническая картина, патогномоничная для преэклампсии-эклампсии, действительно отражает это осложнение или возможно течение тяжелой фоновой патологии почек под маской преэклампсии-эклампсии?

Исходя из анализа представленных данных, можно допустить такой вариант развития клинической картины в случаях нагрузки беременностью прогрессирующей ХБП, имеющей те же, что и преэклампсия, клинические признаки (высокая артериальная гипертензия, высокая степень протеинурии, азотемия и др.).

Очевидно, что беременность — не лучшее время для обследования с целью выявления той или иной экстрагенитальной патологии. Но реальность такова, что только очень незначительная часть женщин понимает необходимость оценки состояния своего здоровья на этапе планирования зачатия или раньше. При беременности не могут быть использованы методы исследования, связанные с лучевыми нагрузками, использованием химических веществ и препаратов в качестве диагностических индикаторов и др. Для исследования функции почек при беременности недоступны другие, кроме УЗИ (и по определенным показаниям МРТ), визуализирующие методы (внутривенная урография, КТ, радиоизотопная рентгенография).

Одним из информативных и потому главных показателей функции почек является *скорость клубочковой фильтрации*. Однако беременность фактически исключает оценку этого показателя, что связано с рядом причин. Одна из них — динамическое увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса; другая — влияние на почечный кровоток прогестерона и продуцируемого плацентой релаксина, который повышает локальный биосинтез NO и эндотелина, обеспечивая тем самым дилатацию и снижение сопротивления в афферентных и эфферентных артериолах клубочков почек. Неизбежным следствием этих изменений является увеличение почечного кровотока, объема и скорости клубочковой фильтрации [101]. Ко II триместру беременности почечный кровоток возрастает на 80–85%, тогда же достигает максимума повышение скорости клубочковой фильтрации [115].

При беременности меняются (снижаются) нормы физиологических концентраций в сыворотке крови азотсодержащих компонентов (креатинин, мочевина). Это связано в первую очередь с увеличением скорости клубочковой фильтрации

(СКФ). Имеет значение и определенная перестройка азотистого обмена в материнском организме с целью обеспечения белками (потребностью в азоте) плодово-плацентарного комплекса.

При назначении исследования функции почек необходимо также понимать информационную ценность выбираемого метода. Так, концентрация мочевины как компонента, образующегося в печени из токсичных азотсодержащих продуктов (аммиак) и выделяемого почками, зависит от функционального состояния двух органов — печени и почек. Заболевания, повреждения печени способствуют снижению биосинтеза мочевины. В этом случае концентрация мочевины не даст правильного представления о функциональном состоянии почек.

Между тем основная часть тяжелых патологических процессов в акушерской практике (преэклампсия-эклампсия, сепсис, геморрагический шок и др.) приводит к повреждению практически всех жизненно важных органов, включая печень и почки.

К повышению концентрации мочевины плазмы предрасполагают лечение препаратами глюкокортикостероидов, усиленный катаболизм белков (характерен для сепсиса).

Кроме того, в случаях тяжелого гестоза неизбежно развитие гиповолемии. Но состояние гиповолемии всегда приводит к повышению секреции антидиуретического гормона (АДГ), стимулирующего реабсорбцию не только воды, но и мочевины. Учитывая влияние многих факторов на концентрацию мочевины плазмы, очевидна низкая информативность этого показателя.

Еще один азотсодержащий продукт — *креатинин*, образуемый в мышечной ткани как главной кладовой белка, фактически полностью выделяется клубочковым аппаратом и в очень незначительных количествах — проксимальными канальцами почек. Креатинин фактически не подвергается реабсорбции, поэтому по его концентрации в сыворотке крови и моче можно определить СКФ, не прибегая к введению специальных диагностических сред (инулин и др.).

Определение скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину начато Е.М. Тареевым в 1936 г. Затем были разработаны и внедрены другие методы. Для оценки скорости клубочковой фильтрации по креатинину достаточно длительно применяли формулу Cockcroft-Gault (1976). В настоящее время предпочтение получила очень удобная, простая формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group, 1999) с калькулятором в интернете.

Как отмечено выше, при беременности определение СКФ затруднено и формула MDRD в этот период также непригодна [47]. Поэтому во время беременности особое значение приобретает определение сывороточного креатинина: даже небольшое его повышение является свидетельством значимого снижения СКФ.

Снижение почечного кровотока и СКФ, неизбежное при гестозе (на 30–40% и более), способствует повышению концентрации креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, коррелируя с тяжестью преэклампсии. В случаях преэклампсии концентрация креатинина может достигать 350 мкмоль/л и более, что является информативным показателем мониторинга состояния беременной женщины [117].

Поскольку креатинин образуется в мышечной ткани, его количество и, следовательно, концентрация в сыворотке крови и экскреция зависят от мышечной массы. Поэтому оба показателя выше у мужчин, ниже — у женщин.

Норма концентрации креатинина в сыворотке крови женщин: 55–90 мкмоль/л (0,6–1,1 мг / 100 мл). Норма экскреции креатинина у женщин: 15–20 мг/кг/сут. Норма концентрации креатинина в сыворотке крови беременных женщин: 35–70 мкмоль/л (0,4–0,8 мг / 100 мл). О нарушении функции почек при беременности свидетельствует концентрация креатинина 75,0 мкмоль/л и выше ($\geq 0,8$ –0,9 мг / 100 мл).

Известным и крайне важным показателем функции почек является *экскреция белка*.

Проницаемость клубочков избирательна в отношении размера и заряда фильтруемых частиц: молекулы радиусом $< 2,5$ нм (вода, мочевины, ионы) свободно проходят через фильтр. Фильтрация молекул радиусом 4 нм и более ограничена и представляет затруднения для отрицательно заряженных по сравнению с нейтральными или положительно заряженными частицами.

Почечный кровоток составляет 1,1 л/мин или около 20% минутного объема сердца. Средний объем ультрафильтрата в двух почках равен 120 мл / 1,73 м²/мин или 160 л/сут. Ежедневно через почки проходит 6 кг альбумина и более.

Молекула альбумина, представляющего 60% всех белков плазмы, имеет радиус 3,6 нм, но фактически не поступает в ультрафильтрат. От потери альбумина защищают два механизма: 1) небольшой диаметр гломерулярных фильтров; 2) отрицательный заряд клеток эндотелия, покрывающих поверхность базальной мембраны, которая отбрасывает альбумин, также обладающий отрицательным зарядом; поэтому ежедневная фильтрация альбумина в норме не превышает 2 г. Отфильтрованный альбумин в проксимальных канальцах подвергается разложению с почти полной реабсорбцией образованных пептидов и аминокислот [260], в связи с чем нормальная экскреция альбумина в разовой порции мочи крайне незначительна: менее 30 мг/сут или 20 мкг/мин.

Экскрецию в пределах 30–300 мг/сут определяют как микроальбуминурию. Экскрецию более 300 мг/сут определяют как макроальбуминурию (протеинурию). В настоящее время вместо терминов «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» соответственно используют определения А2 (альбуминурия 2) и А3 (альбуминурия 3) [192].

Помимо очень малых количеств альбумина плазмы в моче присутствуют и другие белки (белки канальцевого аппарата, нижних отделов мочевыделительной системы); поэтому в норме экскреция общего белка достигает 150–200 мг/сут. Полагают, что при беременности суточная потеря белка несколько увеличивается (200–300 мг/сут) за счет увеличения клубочковой фильтрации и проницаемости базальной мембраны клубочков.

Рутинный метод исследования протеинурии — определение концентрации белка в отдельной (утренней) порции мочи. Этот метод относят к грубым показателям, сопряженным с большими колебаниями экскреции белка, зависящей от постоянно меняющейся гидратации и, следовательно, меняющегося объема суточной мочи.

Широкое применение получил полуколичественный колориметрический метод с применением тестовых полосок. Полоски определяют только клубочковую протеинурию (альбуминурию).

Полагают, что определение протеинурии с помощью полосок не является очень точным тестом. Например, ответ 1+ соответствует протеинурии 300 мг / 24 ч

(верхняя граница нормы) при суточном объеме мочи один литр. Однако объем мочи в разные сутки меняется и его точная величина, как правило, не известна.

Надежность метода также ограничивает большое число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это объясняется реакциями полосок на иные, чем альбумин, белки, которые могут содержаться в моче (примесь крови и выделений, белок бактерий и др.), а также влиянием на ответ рН мочи, относительной плотности мочи, экскретируемых лекарственных компонентов и др.

При использовании полосок применяют следующую шкалу:

- ◆ отрицательный ответ — протеинурия менее 30 мг / 100 мл;
- ◆ 1+ протеинурия > 30–100 мг / 100 мл;
- ◆ 2+ протеинурия > 100–300 мг / 100 мл;
- ◆ 3+ протеинурия > 300–1000 мг / 100 мл;
- ◆ 4+ протеинурия > 1000 мг / 100 мл.

Длительное время полагали, что наиболее достоверным методом оценки степени протеинурии является исследование 24-часовой порции мочи. Этот метод относили к «золотому стандарту». В последние годы мнение на этот счет изменилось преимущественно из-за трудностей сбора суточной мочи с частыми ошибками в виде ее недосбора или избыточного сбора, что особенно часто встречается в амбулаторной практике [106].

При беременности ошибки в сборе 24-часовой мочи наблюдаются еще чаще. Вследствие гормональной перестройки (влияние прогестерона) тонус мочевых коллекторов при беременности снижен, объем увеличен, что способствует стазу мочи в нижних отделах мочевыделительной системы. Расширенные коллекторы могут содержать 200–300 мл мочи [106].

Учитывая, что суточная экскреция креатинина, зависящая от объема мышечной массы, достаточно постоянна, с 1990-х годов началось внедрение метода оценки протеинурии по отношению концентрации протеин/креатинин (мг/мг или г/г) в образце мочи.

Метод, впервые апробированный в общеклинической практике, показал высокую корреляцию ($r = 0,97$) с данными, полученными в 24-часовой пробе. Наиболее близкие результаты получены при исследовании утренней порции мочи, собранной непосредственно после пробуждения. Показана высокая точность метода у пациентов с хроническими болезнями почек [143].

Исследования у беременных женщин с расчетом экскреции креатинина к исходному весу также показали высокую точность метода при сравнении показателя протеинурии с таковым в 24-часовой порции мочи [250].

Ряд исследований, выполненных у беременных с преэклампсией, не только подтвердил высокую чувствительность (90–99%) и специфичность (96%) метода, но и позволил определить границы теста, свидетельствующие о физиологических или опасно высоких концентрациях протеинурии [107, 259, 345].

В то же время пока имеются некоторые разночтения относительно норм соотношения «белок/креатинин» у беременных женщин. Так, показателем потери белка менее 300 мг в сутки предлагают соотношение белок/креатинин: 0,13–0,15 мг / 1 мг [259].

С другой стороны, в большом исследовании показано, что при стабильной функции почек информативным показателем экскреции белка ≥ 300 мг / 24 ч яв-

ляется соотношение белок/креатинин $\geq 0,19$ г / 1 г ($\geq 0,19$ мг / 1 мг) при чувствительности и специфичности теста соответственно 90 и 70% [290].

Исследования в этом направлении продолжаются, но пока предложены следующие параметры отношения белок/креатинин в средней порции струи мочи, взятой в любое время суток.

Норма: белок/креатинин 0,15 мг / 1 мг и меньше. Такие параметры указывают на суточную потерю белка 300 мг/сут и менее (верхняя граница допустимой нормы). Протеинурия более 300 мг/сут: белок/креатинин 0,6–0,7 г / 1 г. Разница между указанными показателями требует оценки протеинурии в суточном сборе мочи.

Содружественная информативность креатинина и протеинурии как показателей повреждения почек настолько очевидна, что у женщин в случаях концентрации креатинина в сыворотке крови более 130 мкмоль/л (более 1,5 мг / 100 мл) и протеинурии более 3,0 г/л зачатие полагают допустимым только после операции трансплантации почки [180].

Степень протеинурии фактически позволяет определить характер повреждения почек. Критерием является показатель более 3,0 г / 24 ч. Фильтрация — функция гломерул, поэтому протеинурию более 3,0 г / 24 ч относят к симптому патологии клубочков (нефротический синдром).

Хотя определяющим признаком нефротического синдрома является высокий уровень протеинурии, помимо выраженной протеинурии, его характеризуют отеки, снижение концентрации альбумина в сыворотке крови (гипоальбуминемия) и развитие гиперлипидемии.

Беременность на фоне заболеваний клубочкового аппарата почек, как правило, сопровождается нефротическим синдромом [188, 278], который часто осложняется развитием преэклампсии [153].

Более низкие степени потери белка при условии нормальной функции клубочков характерны для патологии канальцевого аппарата. В этих случаях исследование отдельной порции мочи может не выявить или выявить только следовые количества белка.

Анализ мочи, самая распространенная и простая проба для оценки состояния почек, к сожалению, не всегда качественно выполняется и недостаточно учитывается. Между тем в анализе мочи важен учет всех компонентов.

Так, относительная плотность мочи (норма от 1010 до 1025) выше утром и снижается к вечеру. Относительная плотность мочи (ОПМ) отражает нарушение функции почек (постоянная гипостенурия), состояния обезвоживания, глюкозурии (1% глюкозы в моче повышает ОПМ на 0,004), протеинурии (3 г/л белка повышают ОПМ на 0,001).

Очень важна качественная *микроскопия осадка мочи*. Разный состав клеточного эпителия в осадке свидетельствует о поражении соответствующих отделов мочевыделительной системы. Клетки плоского эпителия относятся к верхнему слою выстилки мочевого пузыря, в норме единичные; увеличение их числа — свидетельство цистита. Цилиндрические и кубические клетки относятся к эпителию канальцев, лоханок, мочеточников, в норме отсутствуют; их появление указывает на воспалительный процесс в мочевыделительной системе. То же относится к переходному эпителию, появление которого патогномично для цистита, уретрита.

Эритроциты измененные, то есть освобожденные от гемоглобина, как правило, свидетельствуют о нарушениях в клубочковом аппарате. Лейкоцитурия (5–15 и более лейкоцитов) и пиурия (60 и более лейкоцитов) в поле зрения — свидетельство острого воспалительного процесса.

Важную информацию дает появление *цилиндров*. *Гиалиновые* цилиндры отражают состояние канальцев, так как представлены свернувшимся в их просвете мукопротеином, или белком Тамма—Хорсфалля, основного гликопротеина мочи, продуцируемого клетками канальцев. Гиалиновые цилиндры появляются при нефротических синдромах. *Зернистые* цилиндры также свидетельствуют о повреждении канальцев, но уже в виде более тяжелых, дегенеративных процессов. Это комплекс разрушенных клеток канальцевого эпителия с гиалиновыми цилиндрами или сывороточными белками. *Восковидные* цилиндры представляют слепки белка, свернувшегося в канальцах с широким просветом, также свидетельствуя о дегенерации эпителия, что характерно для нефротических синдромов. *Эпителиальные* цилиндры представляют собой слущенный эпителий почечных канальцев, свидетельство тяжелых дегенеративных изменений, характерных для гломеруло-нефрита, нефротических синдромов. *Лейкоцитарные* цилиндры — это конгломераты лейкоцитов, фибрина и слизи или соединения лейкоцитов и цилиндров. Их появление в осадке возможно при почечном генезе лейкоцитурии.

Нарушение функции почек всегда отражается на *электролитном составе плазмы*. Главный электролит, отвечающий за осмоляльность плазмы, — *натрий* — интенсивно поступает в ультрафильтрат при увеличении объема и скорости клубочковой фильтрации. Но одновременно происходит увеличение его реабсорбции в проксимальных канальцах почек.

Несмотря на большой расход *калия*, связанный с потребностями плодово-плацентарного комплекса и усиленным эритропоэзом, его концентрация фактически не меняется при беременности [141].

Во время беременности повышена экскреция *кальция*. Но уже со второго триместра беременности возрастает абсорбция кальция из кишки. Концентрация кальция выше в плодовом кровотоке по сравнению с материнским. Причина этому — плацентарная продукция 1,25-гидрокси-холекальциферола, который поступает в материнский кровоток.

Одновременное усиление процессов абсорбции и экскреции кальция у беременных называют состоянием «абсорбционной гиперкальциурии». При осложнении беременности гестозом экскреция кальция с мочой снижается. Вне беременности общее нормальное поступление кальция составляет 1000–1300 мг/сут. Эти нормы полагают достаточными и для беременности.

Усвоение экзогенного (пищевого) кальция происходит только в присутствии *витамина D*. Последний представлен группой биологически активных компонентов, образуемых под влиянием ультрафиолетового излучения, среди которых наиболее известны холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂). Витамин D₂ высокотоксичен в повышенных дозах. В печени происходит превращение биологических предшественников в 25-гидрокси-холекальциферол, а далее, в почках, — в 1,25-дигидрокси-холекальциферол (кальцитриол).

Содержание витамина D в организме оценивают по концентрации его метаболита 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови (табл. 13).

Таблица 13

Концентрация 25-гидрокси-холекальциферола 25(НО)D в организме

Насыщение организма витамином D	25(НО)D	
	нг/мл	нмоль/л
Дефицит	< 12–19	< 30–49 (< 37,5)
Норма	20–50	50–120
Избыток	> 50	> 120

Обзор исследований относительно обмена кальция и витамина D у беременных женщин позволил заключить, что на сегодня мало данных об эффективности и безопасности для беременности добавок витамина D даже в стандартных дозах [124].

Определенным антагонистом кальция и очень важным химическим элементом, входящим в состав организма, является *магний*. Доказано его участие во множестве биохимических реакций, высокое содержание в костной, мышечной ткани, во всех биологических средах организма. В отличие от кальция концентрация магния в плазме клеток выше, чем в плазме крови. Так, нормальные пределы концентрации магния в эритроцитах 1,65–2,65 ммоль/л, а в плазме крови 0,6–1,1 ммоль/л.

Полагают, что суточная потребность в магнии составляет 300 мг и в целом вполне удовлетворяется пищевым рационом, поскольку магний содержится фактически во всех (но преимущественно в молочных и растительных) продуктах.

Нежелательны как состояния гипермагниемии, так и состояния гипомагнемии. Развитию гипомагнемии способствуют тиреотоксикоз, нарушения функции надпочечников (гиперальдостеронизм), мальабсорбция, парентеральное питание и другие редкие заболевания. Развитию гипермагниемии способствуют болезни почек (нарушение выделительной функции), гипотиреоз, сахарный диабет (диабетическая нефропатия), некоторые другие эндокринопатии.

Магнию принадлежит важная роль в костном турновере, функциях мышечной ткани и сосудистой системы. Показано участие магния в контроле сосудистого тонуса. Магний индуцирует продукцию простагландина I₂, обладающего сосудорасширяющим действием (простаглицлин), и снижает продукцию тромбоксана, простааноида с противоположным действием, повышающего сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов.

Показано участие магния в торможении процессов атеросклероза, тромбогенеза и, напротив, увеличения рисков развития эпизодов, связанных с ИБС в случаях гипомагнемии [304].

Противодействие магния эффекту кальция хорошо известно в отношении процессов сокращения и релаксации гладкой мускулатуры, включая миометрий, а также в отношении процессов гемокоагуляции. Кальций как необходимый участник процесса гемокоагуляции усиливает агрегацию тромбоцитов, в составе комплекса протромбиназы способствует образованию фибрина, тогда как магний участвует в торможении агрегации тромбоцитов и способствует активации фибринолиза. Поэтому имеет значение сбалансированность поступления и, следовательно, содержания кальция и магния в организме. В то же время магний повышает абсорбцию кальция за счет усиления освобождения паратиреоидного гормона и усиления активности витамина D [305].

Известна связь гипомагниемии с повышением частоты самопроизвольного аборта и преждевременных родов [17, 77, 252 и др.].

В то же время опасны не только состояния гипомагниемии, но и гипермагниемии. Отмечено отрицательное влияние гипермагниемии на плод и новорожденного вплоть до развития детского церебрального паралича.

Поэтому «профилактическое» применение препаратов магния беременным женщинам без контроля его концентрации в сыворотке крови и полного исключения фоновой патологии, облегчающей развитие гипермагниемии, представляется крайне нежелательным. Практика «профилактического» назначения препаратов магния во время беременности отсутствует в развитых странах мира. Исключение составляет лечение препаратами магния состояний преэклампсии-эклампсии, что отмечено ниже.

При заболеваниях почек происходит снижение продукции *эритропоэтина*. Эритропоэтин, гормон почечного происхождения, является физиологическим стимулятором эритропоэза, активируя митоз и созревание эритроцитов. Он стимулирует потребление костным мозгом железа, меди, витамина В₁₂ и фолатов.

Роль эритропоэтина в эритропоэзе объясняет причины развития анемии при заболеваниях почек; поэтому при обследовании беременных женщин с фоновой патологией почек недостаточно выполнения только клинического анализа крови. Обязательно определение у них концентрации ферритина как единственного точного критерия резервов железа в организме при ХБП.

Согласно последним данным, полученным на большом клиническом материале и обработанным с применением уравнений линейной регрессии, определены показатели концентраций сывороточного ферритина, позволяющие оценивать резервы железа в разных триместрах беременности. О достаточности запасов железа в организме здоровых женщин репродуктивного возраста и беременных первого триместра свидетельствует концентрация ферритина сыворотки крови 63,0 нг/мл и более. В процессе беременности концентрация сывороточного ферритина снижается за счет потребления запасов железа плодово-плацентарным комплексом. Поэтому о достаточности запасов железа свидетельствует концентрация ферритина 43 нг/мл и более во II триместре, а в III триместре — 12 нг/мл и более [5].

Наконец, в программу обследования функции почек необходимо включать определение *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), являющейся цинксодержащим ферментом, представленным пятью изоформами и присутствующим фактически во всех клетках организма. ЛДГ — внутриклеточный фермент, поэтому разрушение любого типа тканей способствует ее выходу в сосудистое русло. Иными словами, ЛДГ является маркером деструкции тканей, особенно тех, где ее активность наиболее высока (миокард, почки, печень, скелетная мускулатура и эритроциты). Определение концентрации ЛДГ используют как важное свидетельство гемолиза (деструкция эритроцитов). Нормальная концентрация ЛДГ в плазме не превышает 250 ед/л.

Системные сосудистые нарушения, характерные для многих патологических состояний, включая патологию почек, всегда сопровождаются изменениями в системе гемокоагуляции. Поэтому при ХБП необходима оценка состояния гемостаза с применением информативных критериев: МНО, Д-димеры, концентрация фибриногена, число тромбоцитов.

Биопсия почек — процедура, крайне редко выполняемая при беременности. К показаниям относят резкое ухудшение течения болезни почек, смертельно опасный нефротический синдром.

По данным биопсии почек, в случаях преэклампсии происходит повреждение эндотелия сосудов клубочков (гломерулярный эндотелиоз). Определяют набухание эндотелиальных клеток клубочков с отложением в них дериватов фибриногена и пролиферацию клеток мезангия, содержащих липиды [187].

Срок для выполнения биопсии определен до 32 нед. беременности, поскольку в более поздние сроки родоразрешение уже не представляет особых проблем для плода [197].

Представляется, что не срок беременности, а риски для матери являются главным критерием допустимости продолжения беременности. Эти риски можно оценить по клинической картине, не прибегая к явно лишней при беременности биопсии почек.

В процессе проведения представленного выше анализа течения беременности на фоне ХБП были отмечены определенные упущения в наблюдении больных, главные из которых — недостаточное обследование, не всегда компетентные осмотры терапевтов и фактическое отсутствие консультаций смежными специалистами (нефрологом, окулистом, кардиологом, гематологом).

Вместе с тем в алгоритм ведения беременных с ХБП должны быть включены:

- 1) консультирование перед зачатием;
- 2) наблюдение (совместное ведение) нефролога;
- 3) наблюдение другими специалистами (по показаниям);
- 4) мониторинг функции почек (кратность 1/2 нед., реже — по показаниям);
- 5) ежедневный мониторинг АД (допустимы 120/80—140/90 мм рт.ст.);
- 6) фактическое сохранение нагрузки белками, умеренное ограничение соли с целью контроля АД;
- 7) ограничение назначения лекарственных препаратов только строгими показаниями, что диктуется не только рисками для плода, но и риском их отрицательного влияния на функцию почек.

В отличие от хронической патологии почек острая почечная недостаточность развивается быстро, сопровождаясь нарушением всех почечных функций. Острое тяжелое нарушение почечной перфузии способствует угрожаемой жизни задержке жидкости, электролитов (калий) и подлежащих экскреции метаболитов, включая продукты азотистого обмена (креатинин, мочевины).

Выделяют три варианта ОПН: преренальный, ренальный и постренальный.

Преренальный вариант связан с резким падением АД, состояниями гиповолемии и системной вазодилатации (кровотечение, геморрагический шок, септический шок).

Ренальный вариант развивается как следствие повреждения почечного эпителия и сосудистого эндотелия (токсическое воздействие, внутрисосудистый тромбоз). Причинами могут быть сепсис, гипертоническая болезнь, диабет, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, инфекционно-воспалительный процесс клубочков и канальцев, синдром ДВС, тромботическая микроангиопатия.

Постренальный вариант зависит от обтурации участков мочевыделительной системы (МКБ, опухоли и др.).

ОПН в акушерской практике, как правило, индуцируют преренальные и (реже) ренальные причины. К ренальным причинам следует отнести преэклампсию как состояние тяжелого генерализованного повреждения сосудистой системы и хронические болезни почек у беременных.

В практической работе выделение преренального или ренального вариантов является очень условным и сложным, что отмечено ниже.

Оба варианта обычно связаны с сопутствующим повреждением других органов и систем (мультиорганный недостаток). Такое сочетание совокупного повреждения почек и других органов отличается плохим прогнозом и высокой летальностью, достигающей 50–70% [320, 207, 81].

К индукторам ОПН относят многие радиоcontrastные вещества, лекарства, обладающие побочным нефротоксическим действием, способствующим развитию острого интерстициального нефрита: нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, пироксикам, парацетамол и др.), аллопуринол, ингибиторы циклооксигеназы или ЦОГ-2, многие антибиотики, особенно из группы аминогликозидов, и другие антибактериальные средства (сульфаниламиды, котримоксазол, ацикловир и др.). В эту же группу включены препараты, влияющие на сосудистый тонус (антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы АПФ и др.).

Спорным остается вопрос относительно повреждающего действия петлевых и других диуретических средств (тиазиды, фуросемид).

Избирательным повреждающим действием на почки обладают многие антибактериальные препараты. Так, все три поколения аминогликозидов (2-е — гентамицин, тобрамицин, 3-е — амикацин) в концентрациях, десятикратно превышающих таковые в плазме, содержатся в моче и эндолимфе внутреннего уха. Поэтому их избирательный высокий лечебный эффект (препарат выбора при воспалениях указанных органов) сопровождается и избирательным токсическим действием (повреждение почек, органа слуха).

Крайне неблагоприятным влиянием на почки обладает тетрациклин, с которым связан риск необратимого (смертельного) повреждения проксимальных канальцев почек.

Вряд ли допустимо применение при беременности монурала, который является производным фосфоновой кислоты, фосфомицином. Фосфоновые кислоты являются фосфорсодержащими органическими соединениями, широко используемыми в промышленности.

Этот список можно было бы значительно расширить, поэтому главным условием использования любого препарата, тем более в период беременности, должно быть знакомство с его побочными эффектами, рекомендуемыми дозами и их коррекцией при назначении пациенткам с патологией почек.

Повреждение почек в случаях развития шоковых состояний, массивного кровотечения и риск повреждающего действия лекарств, влияющих на сосудистый тонус, объясняются особенностями ауторегуляции почечного кровотока, который включает в себя 25% от объема сердечного выброса. Большую часть объема крови получает кора почек, где располагаются клубочки и извитые канальцы. Это обеспечивает хорошую перфузию плазмы и реабсорбцию первичной мочи.

Оптимальной функции клубочков помогают особенности тонуса приносящей и выносящей артериол. Афферентная (приносящая) артериола находится

под влиянием простагландинов и оксида азота, что способствует вазодилатации. Эфферентная (выносящая) артериола находится под влиянием ангиотензина II, вызывающего вазоконстрикцию. Различная резистентность приносящей и выносящей артериол создает такую скорость кровотока, которая необходима для фильтрации плазмы в клубочках. Эти условия кровотока сохраняют скорость клубочковой фильтрации даже при больших колебаниях АД и артериальной гипотензии. Пределом возможностей ауторегуляции почечного кровотока является систолическое АД 70 мм рт.ст.

Преимущественное поступление крови к клубочкам сопровождается снижением кровоснабжения других отделов почек, включая обеспечение кислородом мозгового слоя. К областям сниженного кровотока относятся петля Генле и определенные участки проксимальных канальцев.

Любые причины, приводящие к дальнейшему уменьшению кровоснабжения мозгового слоя, нарушают функцию расположенных в нем отделов канальцевого аппарата и тем самым отрицательно влияют на функцию клубочков. Например, снижение реабсорбции натрия способствует вазоконстрикции приносящих артериол, что приводит к дальнейшему снижению скорости клубочковой фильтрации.

Снижение кровотока в перитубулярных капиллярах индуцирует ишемические повреждения эндотелия и эпителия канальцев. Процесс запускает экспрессию адгезивных молекул с активацией и адгезией лейкоцитов, усиливающих обструкцию кровотока. Цитокины, выделяемые активированными лейкоцитами, и продукты окислительных процессов усиливают повреждающий эффект с развитием некроза эпителия сосудистой системы и канальцевого аппарата [157].

Выделяют несколько фаз или стадий ОПН: начальная (1–3 сут.), олигурическая (1/4 нед), восстановительная (5–10 дн.), выздоровление (1–3 мес.). Временные интервалы фаз условны, так как на них влияют фоновая патология почек и характер начального повреждения. Мультифакторные причины, характерные для акушерской практики, затягивают процесс восстановления функции почек и ухудшают прогноз в целом.

Степень тяжести ОПН может варьировать. Для оценки тяжелых (требуют диализа) или средней тяжести случаев одним из существенных показателей является концентрация креатинина. В то же время на его концентрацию влияют многие факторы: например, нарушение функции печени, связанное с гипербилирубинемией, отрицательное влияние ИВЛ на клубочковую фильтрацию [258]. Поэтому полагают, что изменения концентрации креатинина не всегда специфичны и недостаточно чувствительны в случаях небольших колебаний клубочковой фильтрации [265].

Кроме того, изменения концентрации креатинина не объясняют природы почечного повреждения (ишемия, нефротоксичные агенты) и области поражения (клубочки или канальцы). Поэтому продолжается поиск других критериев для уточнения тяжести и характера поражения почек.

С плохим прогнозом ассоциируют случаи ОПН, развивающиеся в больничных условиях [129, 99], индуцированные сепсисом [303], а также связанные с дисфункцией других органов и систем. Дисфункция других органов и систем, в свою очередь, может индуцировать развитие ОПН.

Неосложненная форма ОПН при своевременном лечении имеет хороший прогноз со смертностью от 5 до 10% [310], но при совмещении с повреждениями других органов смертность достигает 50–70% [40].

Согласно собственным материалам, основанным на представленном в книге анализе материнской смертности от преэклампсии-эклампсии в двух хронологических группах (1966–1984 и 1996–2012 гг.), клинически необратимая острая почечная недостаточность развилась в 32 из общих 75 случаев преэклампсии-эклампсии ($43,7 \pm 5,7\%$).

Осложнение сопровождалось стойкой анурией, развитием тяжелого отеочного синдрома (анасарка, отек легких, отек мозга), выраженным повышением концентрации креатинина и другими характерными признаками.

В новой хронологической группе частота регистрации ОПН оказалась в два раза выше (соответственно $42,7 \pm 5,7$ и $50,0 \pm 11,8\%$). Возможно, разница объясняется отсутствием в новой группе летальных исходов в период беременности и родов, то есть до периода регистрации ОПН.

На аутопсии чаще всего диагностировали двусторонний некронефроз (двусторонний кортикальный некроз почек).

Так как основными факторами развития кортикального некроза почек являются резкое снижение почечной перфузии (критическое снижение АД со вторичным спазмом сосудов) и ДВС-синдром (нарушения микрокровотока), представлялось целесообразным оценить их участие в генезе ОПН.

Анализ показал преимущественное влияние кровопотери на развитие ОПН, осложненной ДВС-синдромом (ПОНРП, массивное послеродовое кровотечение). ПОНРП часто развивалась уже на фоне анурии как следствия тяжелой преэклампсии и, конечно, являлась одной из наиболее частых причин массивной кровопотери, осложненной тяжелой коагулопатией.

Вместе с тем ХБП (хронический пиелонефрит с обострениями, МКБ, гломерулонефрит и др.) не являлись очень значимыми факторами в развитии ОПН.

Следует также отметить, что все случаи сепсиса или сепсиса-перитонита, не закончившиеся быстрой смертью вследствие БТШ, а имевшие определенную временную продолжительность, также сопровождалась развитием ОПН.

В подавляющем большинстве случаев недостаточность почек с ее самыми яркими начальными симптомами (генерализованный отек, олигоанурия) проявлялась как симптом тяжелой преэклампсии во время беременности еще до развития кровотечения и геморрагического шока и более чем у половины пациенток сопровождалась приступами эклампсии.

Этот факт является дополнительным свидетельством значения генерализованных нарушений микроциркуляции, сопровождающих преэклампсию, в развитии органной недостаточности.

В сложном генезе нарушений органного кровотока, включая почечный, имеют значение дисфункция эндотелия, нарушение деформируемости эритроцитов, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, повышение вязкости крови, процессы микротромбоза (синдром ДВС) и др.

Массивная кровопотеря, геморрагический шок (как и септический шок) с неизбежным развитием тяжелых нарушений центральной гемодинамики и следствием в виде длительного нарушения почечной перфузии приводят к развитию острой недостаточности изначально здоровой почки.

Поэтому понятны риски и объяснима частота острой недостаточности почек при содружественном воздействии нескольких факторов, каждый из которых является самостоятельным индуктором этой патологии.

Согласно данным анализа ОПН фактически всегда проявлялась в сочетании с поражением других органов и систем и в каждом четвертом случае сочеталась с тяжелым повреждением мозга.

Помимо обширных инсультов, другие изменения — распространенные и множественные очаговые кровоизлияния в коре и белом веществе, множественные очаги ишемии и некрозов мозговых структур, дислокационный синдром — являлись конкурентными с ОПН причинами летальных исходов.

Наиболее часто, почти в половине случаев, ОПН сочеталась с поражением печени (HELLP-синдром) и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых ($37,5 \pm 8,6$).

Анализ позволяет сделать вывод о том, что развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДСВ) встречалось чаще его регистрации, тем более несовершенной в старой хронологической группе. Всего ОРДСВ встретился соответственно в 15 и 6 случаях старой и новой групп, половина из них (10 из 21 случая в общем пуле) сочеталась с ОПН и, очевидно, в определенной степени была индуцирована гипергидратационным синдромом как следствием ОПН (табл. 14).

Таблица 14

Частота повреждений органов и систем, сочетанных с ОПН

Показатели	1966–1984	1996–2012	Итого	
	Число	Число	Число	% \pm m%*
Всего случаев ОПН	23	9	32	
HELLP-синдром	10	4	14	43,7 \pm 8,8
ОРДСВ	6	4	10	37,5 \pm 8,6
Геморрагический, ишемический инсульт	4	4	8	25,0 \pm 7,6
Сепсис	2	1	3	9,4 \pm 5,2

*Расчет по отношению к общему числу случаев ОПН

Острый респираторный дистресс-синдром, требовавший постоянной искусственной вентиляционной поддержки, двусторонние пневмонии, часто сливного характера, с абсцедированием, развитием плеврита и рецидивирующего интерстициального отека легких также оказывали отрицательное влияние на прогноз ОПН.

Перевод в соответствующие отделения и заместительное лечение ОПН (гемосорбция, плазмофильтрация и др.) получили девять больных. Как правило, перевод осуществляли поздно, только после 2–4 сут. лечения ОПН в акушерском стационаре.

В литературе, посвященной острой недостаточности почек, особое внимание уделяют непрофессиональному и затянутому по времени периоду «лечения» без участия нефрологов и запоздалым переводам в специализированные центры. Очевидна правомочность такого утверждения и в отношении акушерской практики, когда пациентки с ОПН длительное время остаются в акушерских стационарах, а их лечением занимаются не готовые к такой работе анестезиологи.

В настоящее время нет убедительных данных относительно эффективности каких либо фармакологических агентов на ранних стадиях лечения ОПН. Более

того, отмечена потенциальная опасность фармакологической или иной непрофессиональной интервенции на ранних стадиях ОПН [342, 235 и др.]. К такой интервенции относят применение петлевых или осмотических диуретиков [342], «почечные дозы» дофамина [191, 123], натрийуретические пептиды [205], препараты инсулиноподобного фактора роста-1 [175].

Показано, что применение дофамина в «почечных дозах», направленных на увеличение почечной перфузии у критических больных, то есть 1–3 мкг/кг/мин, не оказывает желаемого эффекта, но повышает летальность (69, 118). Риск применения дофамина объясняют снижением перфузии внутренних органов, депрессией внешнего дыхания, ухудшением функции почек и функции аденогипофиза с подавлением высвобождения гипофизарных гормонов [118]. Поэтому применение дофамина при ОПН не оправдано [158].

За исключением отмеченной ниже стандартной дозы фуросемида, не оправдано применение при ОПН петлевых диуретиков, которые или неэффективны [341], или связаны с увеличением смертности [236].

Полагают, что исход ОПН может улучшить быстрее устранение гиповолемии, артериальной гипотензии, нарушений дыхания, адекватная оксигенация, то есть правильное лечение кровопотери, шока, а также отказ от нефротоксичных препаратов, правильный подбор доз медикаментов, учет баланса вводимых и выводимых объемов жидкостей. Важным фактором в улучшении исходов ОПН является своевременный диагноз с включением нефрологов в процесс лечения.

Самый эффективный метод лечения ОПН — своевременно начатая заместительная терапия.

Показания к гемодиализу (непрерывному, периодическому) хорошо разработаны и сформулированы.

- 1) Как показатель избытка жидкости — отек легких с отсутствием эффекта на однократное введение стандартной дозы фуросемида (250 мг в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида).
- 2) Тяжелый метаболический ацидоз с неэффективным лечением бикарбонатом натрия.
- 3) Уремия и ее осложнения (энцефалопатия, нейропатия и др.): показатели креатинина (600 мкмоль/л и более), мочевины (35 ммоль/л и более).
- 4) Тяжелая гиперкалиемия, представляющая риск развития сердечных аритмий (концентрация калия плазмы 6,5 ммоль/л и более).

Медикаментозные методы снижения калия могут быть относительно эффективными, но сопряжены с побочными действиями. Так, введение кальция глюконата или кальция хлорида потенцирует токсичность дигоксина для сердечной мышцы. Поэтому рекомендованы разные режимы введения кальция: 10% раствор 10–20 мл болюсно в течение 2–5 мин. или на фоне одновременного 30-минутного введения 10 мл дигоксина в 100 мл 5% раствора глюкозы.

Помимо кальция применяют инсулин, обеспечивающий внутриклеточное поступление калия и (тем самым) снижение его концентрации в плазме. Если эти и некоторые другие меры не эффективны, остается гемодиализ как единственное средство удаления калия из организма.

- 5) Другие показания для гемодиализа.

3.4. ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Печень выполняет множество функций, связанных с биосинтезом необходимых организму органических веществ, метаболизмом и детоксикацией эндогенных и экзогенных компонентов, депонированием многих продуктов и др. В отличие от других органов и систем изменения в печени при физиологической беременности минимальны.

Фоновая патология печени у беременных обычно связана с паренхиматозными и гепатобилиарными процессами. Среди первых чаще встречаются гепатиты и их последствия, а также неалкогольный стеатогепатоз, который сопутствует таким состояниям, как метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность и диабет 2-го типа.

Хроническая патология гепатобилиарной системы чаще связана с нарушением пассажа и кристаллизацией желчи: холецисто-холангиты, желчнокаменная болезнь.

При беременности возможно развитие внутрипеченочного холестаза (токолитическое влияние прогестерона на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей), острого жирового гепатоза беременных, изменений, патогномичных для преэклампсии-эклампсии (HELLP-синдром).

Учитывая многообразие функций печени, диагностическая панель ее патологических состояний также предусматривает большое число параметров.

Альбумин — специфический продукт печени, составляющий свыше 50% всех белков плазмы и выполняющий множество функций: участие в гемостазе, транспорт ряда гормонов (тироксин, тестостерон, кортизол), связывание и транспорт жирных кислот, билирубина, микроэлементов, участие в иммунитете, поддержание онкотического давления плазмы и др.

Процесс образования альбумина достаточно интенсивен (до 12 г/сут). Нормальная концентрация альбумина в плазме крови — 35–50 г/л. Снижение концентрации альбумина может быть связано с острым и хроническим (цирроз) поражением печени или почек (нефротический синдром), другими патологическими состояниями.

Печень участвует в метаболизме белков и азотистом обмене. Аммиак, токсичный продукт аминокислот, появляющийся при распаде белков, преобразуется в печени в нетоксичную мочевины. Этот процесс обеспечивает вывод токсичных продуктов из организма.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) — энзим гепатоцитов, катализатор ряда биохимических реакций. В сыворотке крови содержится в следовых количествах (норма у женщин — 10–35 ед/л). Повреждение гепатоцитов любой этиологии приводит к повышению концентрации энзима в сыворотке крови.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) — энзим клеток миокарда, гепатоцитов, скелетной мускулатуры и других тканей. Норма у женщин — 10–25 ед/л. Учитывая более низкие концентрации АСТ по сравнению с АЛТ в сыворотке крови, обращают внимание на соотношение этих показателей. Показатель АСТ > АЛТ связан с более тяжелым течением ряда патологических процессов и худшим прогнозом.

Общий билирубин — продукт разрушения гема, процесс очищения которого (конъюгация) происходит в печени (результат — прямой или конъюгированный билирубин). Выделяется с желчью. Повышение концентрации общего билиру-

бина (норма 3–19 мкмоль/л) — свидетельство усиленного распада эритроцитов (гемолиз), повреждений и болезней паренхимы печени (гепатоциты) или блокады желчевыводящих путей. Незначительное повышение концентрации общего билирубина наблюдается при гипотиреозе. Норма прямого билирубина — менее 3,5 мкмоль/л. Повышение, как правило, связано с нарушением экскреции желчи.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — энзим многих тканей (кости, легкие, эндометрий, плацента), включая клетки, выстилающие желчевыводящие протоки. Норма 40–120 ед/л.

Гамма-глутамилтрансфераза, или γ -глутамилтранспептидаза (γ -ГГТ) — энзим, включенный в клеточные мембраны печени, почек, желчевыводящих путей, сердца, мозга и других тканей. Участвует в транспорте аминокислот через мембраны клеток. Более чувствительный маркер дискинезии желчевыводящих путей, чем ЩФ, норма 0–50 ед/л.

Глюкоза крови. Концентрация зависима от функции печени, которая обеспечивает процессы глюконеогенеза (образование глюкозы из неуглеводных источников), гликогенолиза (преобразование гликогена в глюкозу).

В печени осуществляется биосинтез и сохранение гликогена (углеводный запас). Инактивация инсулина также является функцией печени. При острых и тяжелых хронических болезнях печени возможно развитие гипогликемии, хотя функция биосинтеза глюкозы достаточно стабильна и нарушается в последнюю очередь.

Нарушения функции печени неизбежны в случаях преэклампсии и связаны со значительными патоморфологическими изменениями.

В результате хронического расстройства кровообращения развиваются дилатация и тромбоз внутридольковых капилляров, неравномерное и разной степени выраженности застойное полнокровие с расширением перисинусоидальных пространств.

Нарушения кровообращения способствуют формированию отека межлочечной ткани, набуханию и отеку гепатоцитов с их последующей паренхиматозной дистрофией. Морфологические изменения, нарушения гемостаза (ДВС-синдром) индуцируют кровоизлияния в ткань и под капсулу печени, которые могут быть достаточно массивными и многочисленными. Им сопутствуют некрозы тканей печени, что свидетельствует об определенной длительности патоморфологического процесса. Кровоизлияния могут стать причиной разрыва капсулы и/или ткани печени.

Продолжает пополняться число сообщений о разрывах структур печени, образовании внутривенных гематом, кровоизлияний под капсулу печени, сопровождающихся массивным кровотечением у беременных с преэклампсией.

Первое сообщение о смертельном кровотечении из печени в отечественной литературе появилось в 1914 г. По сообщению автора, паренхима печени в этом случае была фактически замещена чередовавшимися массивными участками кровоизлияний и некрозов (Колосов М.А., 1914).

В дальнейшем к отдельным сообщениям 1970-х и 1980-х годов, посвященным разрыву печени [232, 339], была добавлена частота встречаемости этой патологии. Полагают, что частота разрывов печени колеблется в пределах 1:40 000–250 000 родов [316, 354] и сопровождается высоким показателем летальности. В анализе

10 случаев разрывов печени при HELLP-синдроме с летальностью 10% и перинатальной смертностью 80% возраст беременных составил $42,5 \pm 5,9$ лет и срок беременности $35,5 \pm 4,9$ недель [51]. Материнская смертность при разрыве ткани и субкапсулярных гематом печени составляет 18–86% [238].

Разрывы обычно сопровождаются значительным увеличением массы печени [211]. Разрыву, как правило, предшествует значительное повышение (до 4000–5000 МЕ/л) концентрации аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы, что сопряжено с высоким риском смерти [89].

Развитие внутripеченочных и субкапсулярных гематом сопровождается выраженным болевым синдромом.

Данные обследования в связи с внутripеченочным кровотечением, а именно: наличие на ангиограмме множества псевдоаневризм заставляют думать, что их причиной является локальная ангиопатия [165, 359].

Описаны случаи возвратных эпизодов печеночных кровотечений при следующих беременностях. Авторы полагают, что КТ и МРТ более информативны, чем УЗИ.

В работах, выполненных еще в 1970-е годы, то есть в период, когда только подходили к изучению многих вопросов, связанных с физиологией и патологией системы гемостаза, включая синдром ДВС, было отмечено сходство факторов, повреждающих печень и почки при «токсемии беременных». Это вазоспазм и внутрисосудистые отложения фибрина.

С помощью иммунофлюоресцентного метода исследования материала, полученного при биопсии печени у беременных с преэклампсией, в ее синусоидах были найдены отложения фибрина. Этот факт был объяснен выраженным спазмом сосудов печени и почек на фоне свойственной беременности гиперкоагуляции [52].

В 1982–1985 гг. Weinstein описал **HELLP-синдром** и представил его как клинический вариант преэклампсии с преимущественным поражением печени, индуцированным тяжелыми микроциркуляторными нарушениями.

По существу HELLP-синдром является вариантом тромбоцитопенической микроангиопатии, то есть состояния, для которого характерно повреждение эндотелия и уплотнение стенок мелких сосудов с образованием тромбоцитарных тромбов.

Уменьшение просвета сосудов и повышение вязкости крови способствуют механическому разрушению эритроцитов (гемолиз) с формированием мелких фибриновых и тромбоцитарных тромбов. Потребление тромбоцитов приводит к снижению их числа (тромбоцитопения), а нарушения микроциркуляции — к развитию ишемии и повреждению органов. В результате складываются три симптома: гемолиз (микроангиопатия), тромбоцитопения и повышение концентрации АЛТ, АСТ как следствие повреждения клеток жизненно важных органов, преимущественно гепатоцитов. Отмеченные симптомы включены в название патологии: H — hemolysis, EL — elevated liver enzymes, LP — low platelet quantity (HELLP-синдром).

Описание HELLP-синдрома сделало понятной причину разрывов печени, которые, по сути, являются следствием тяжелой тромбоцитопенической микроангиопатии. Разрывы печени можно расценить как состояния осложненного HELLP-синдрома.

Клинические проявления как осложненного, так и неосложненного HELLP-синдрома: абдоминальные боли, напряжение в эпигастрии, верхнем правом квадранте живота, под грудиной, абдоминальный дискомфорт, тошнота, рвота в сочетании с другими, иногда маловыраженными симптомами преэклампсии.

Преимущественное повреждение печени в случаях HELLP-синдрома, очевидно, объясняется необходимостью конъюгации больших количеств появляющегося при гемолизе неконъюгированного билирубина (комплекс гемоглобин-гаптоглобин).

В настоящее время придают большое значение повышению концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как диагностическому критерию гемолиза. Показателем гемолиза также является повышение концентрации неконъюгированного билирубина при отсутствии других причин для гипербилирубинемии.

Патогенез HELLP-синдрома интенсивно обсуждается. Полагают, что причины повреждения печени те же, что при эклампсии, и HELLP-синдром также является осложнением, индуцированным плацентой, но с преобладанием процессов системного воспаления в сосудистом бассейне печени и более выраженной активацией системы коагуляции, чем в случаях эклампсии [70].

В свете представлений, что преэклампсия является результатом комплекса пока плохо исследованных генетических нарушений, развитие HELLP-синдрома расценивают как следствие множественных полиморфизмов генов с совместным эффектом, приводящим к недостаточности иммунной адаптации и повреждению трофобласта.

Также полагают, что осложнение беременности HELLP-синдромом зависит не только от состояния женщины перед зачатием и генотипа фетоплацентарного комплекса, но и от реакций материнского организма, направленных на адаптацию к беременности и возможность ее выносить [182].

В развитии дисфункции эндотелия значительная роль принадлежит процессам системного воспаления. Активация комплемента с высокой концентрацией активированных лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, активного фактора Виллебранда и активацией системы гемостаза способствует индукции процессов микроангиопатии с отложением тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микрососудах.

В результате ангиопатии происходит потребление тромбоцитов, разрушение эритроцитов (гемолиз), снижение портального кровотока в печени. Активация тромбоцитов и факторов системы гемостаза приводит к развитию синдрома ДВС с последующим опасным для жизни мультиорганным повреждением [41].

Роль активации комплемента в патогенезе HELLP-синдрома подтверждают данные о пролонгировании беременности с 26 до 28 нед. применением препарата экулизумаб. Экулизумаб (Eculizumab) представляет собой моноклональное антитело человека, специфически связывающееся с белком C5 комплемента. Образование связи приводит к подавлению лизиса клеток, опосредованного активацией комплемента. Поэтому показанием для применения экулизумаба являются состояния, приводящие к гемолизу (пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.).

Заслуживают внимания исследования, посвященные связи HELLP-синдрома с другой сосудистой патологией, в частности с тромбоцитопенической пурпурой и антифосфолипидным синдромом (АФС).

В исследовании 166 случаев тромбоцитопенической пурпуры (ТПП), собранных в англоязычной литературе 1955–2006 гг., отмечена достаточно высокая частота наслоения на это заболевание эклампсии и HELLP-синдрома. Материнская смертность на фоне неосложненной тромбоцитопенической пурпуры составила 26%, а в случаях наслоения эклампсии — 44,4%.

Авторы отметили факт выраженного повышения ЛДГ у пациенток с ТПП, осложненной преэклампсией с HELLP-синдромом. Повышение концентрации ЛДГ как признака гемолиза способствовало росту соотношения ЛДГ/АСТ. Это соотношение в случаях неосложненного течения заболевания составляло 13,1, а при наслоении эклампсии с процессом гемолиза (HELLP-синдром) повышалось до 29,1 [229].

В одном из ретроспективных анализов показано, что 15 из 16 случаев HELLP-синдрома развились на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС). У семи пациенток HELLP-синдром развился ранее 18 нед. беременности, 11 случаев сопровождалось развитием преэклампсии-эклампсии. У девяти пациенток о наличии АФС было известно до наступления беременности. В остальных случаях АФС впервые диагностирован при беременности, осложненной HELLP-синдромом. Помимо специфического лечения, применяемого в случаях СКВ, использовали низкомолекулярный гепарин, аспирин, иммуноглобулины [199].

В числе других причин развития HELLP-синдрома называют его связь с нарушениями углеводного обмена и функции почек. Связующее звено между этими состояниями — вазопрессиназа (окситоциназа), энзим, участвующий в разрушении окситоцина и антидиуретического гормона (вазопрессин).

При беременности в продукции вазопрессиназы участвует плацента. Продукция вазопрессиназы резко возрастает по мере созревания плаценты, начиная с 8-й недели. Пик продукции вазопрессиназы наблюдается в III триместре, высокий биосинтез остается в родах, снижение до неопределяемого уровня происходит через 2/4 нед. после родов. В инактивации (деградации) вазопрессиназы принимает участие печень.

Высокие концентрации вазопрессиназы в 4–6 раз повышают разрушение антидиуретического гормона (АДГ). Но основная функция АДГ — это обеспечение возврата воды, то есть ее реабсорбции в почечных канальцах.

Повышение концентрации энзима и, следовательно, усиленное разрушение АДГ приводят к риску развития полиурии и обезвоживания. Однако у большинства беременных концентрация в плазме АДГ (вазопрессин) остается в нормальных пределах, несмотря на усиление его разрушения: компенсация разрушения АДГ достигается его повышенной продукцией нейрогипофизом. Поэтому в большинстве случаев усиленный плацентарный биосинтез окситоциназы (вазопрессиназы) не отражается на нормальном балансе жидкости в организме беременной женщины. В отдельных случаях развивается полиурия, отмечаемая беременными, реже наблюдается клиника несахарного диабета. Показана связь указанных нарушений с изменениями углеводного обмена при беременности (преходящий диабет 1-го типа, гестационный диабет). Поэтому в случаях выраженной полиурии и жажды, наблюдаемых при беременности, следует исключать вероятность нарушений углеводного обмена.

Диагнозу помогают: 1) обнаружение высококонормального уровня натрия плазмы; при физиологической беременности его концентрация на 5 ммоль/л ниже,

чем вне беременности [116]; 2) сочетание низкой концентрации натрия с низкой осмоляльностью плазмы [80].

В ряде случаев расспрос и обследование таких пациенток свидетельствуют о наличии нарушений углеводного обмена не только во время беременности: полиурия и жажда у них отмечаются и вне беременности, состояние ухудшается с наступлением беременности [140].

Если повышение концентрации натрия остается нераспознанным и нелеченым, оно может привести к неврологическим нарушениям у матери и плода [171]. Быстрое снижение осмоляльности плазмы способствует отеку мозга. В связи с увеличенными размерами плаценты при многоплодной беременности такая возможность выше (больше циркулирующей вазопрессиназы).

Лечение включает коррекцию дефицита жидкости. В настоящее время для этих целей используют одно-двукратное введение в сутки синтетического аналога вазопрессина десмопрессина интраназально или подкожно. Не отмечено побочных эффектов на препарат у матери и плода [277]. Обязателен контроль концентрации натрия.

Таким образом, причиной нарушений водного и углеводного обмена при беременности может быть снижение концентрации АДГ (вазопрессин), разрушаемого вазопрессиназой, генерируемой в больших количествах плацентой.

Повышенные концентрации вазопрессиназы в сыворотке крови могут зависеть не только от ее продукции плацентой, но и от нарушения функции печени, теряющей способность достаточного разрушения (деградации) этого энзима.

Представленные данные позволили предположить, что повышение циркулирующего уровня вазопрессиназы как следствия повреждения гепатоцитов может быть индуктором преэклампсии, HELLP-синдрома и острой жировой атрофии печени [140].

Наряду с тенденцией разделить гестоз (токсемию беременных, поздний токсикоз) на два самостоятельных осложнения — преэклампсию и гипертензивный синдром беременных — наблюдается также стремление выделить в самостоятельное осложнение и HELLP-синдром. Такое стремление существует с момента первых публикаций, посвященных HELLP-синдрому. Различие этих состояний объясняют тем, что у 15–20% беременных с HELLP-синдромом отсутствует или протеинурия, или артериальная гипертензия [314]. Эта статистика продолжается. По данным Benedetto et al. (2011), HELLP-синдром встречается в 10–20% случаев тяжелой преэклампсии-эклампсии [70]. Согласно Abildgaard, Heimdal (2013), HELLP-синдром встречается в 0,2–0,8% всех беременностей и в 70–80% случаев преэклампсии [41]. Некоторые авторы полагают, что HELLP-синдром осложняет 0,5–0,9% всех беременностей и 10–20% случаев тяжелых случаев преэклампсии [187, 160].

Разделяя два патологических состояния, частоту HELLP-синдрома оценивают равной 0,2–0,6% [357], а частоту преэклампсии-эклампсии 5–7% от всех беременностей [220, 314]. Полагают, что частота развития HELLP-синдрома на фоне преэклампсии-эклампсии составляет 4–12%, отмечая, что в отсутствии преэклампсии-эклампсии диагноз HELLP-синдрома нередко устанавливают с опозданием [357, 162].

Возникает вопрос: почему же симптомы, тесно связанные с клинической картиной преэклампсии-эклампсии, перестали являться признаками этого ослож-

нения и переквалифицированы в «чистый» HELLP-синдром? Не правильнее ли считать HELLP-синдром вариантом клинического течения преэклампсии, тем более что в основе патогенеза обоих состояний лежат сосудистые нарушения?

Подтверждением такой точки зрения является представленный в источниках литературы перечень осложнений HELLP-синдрома, который фактически повторяет осложнения преэклампсии. Это преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с массивной кровопотерей [147], синдром ДВС [316, 125], ангиоретинопатия [325], анасарка [256], эклампсия [111], в высоком проценте случаев — внутрисерепные кровоизлияния [256, 363].

Аналогичные данные получены в другом исследовании причин материнской смертности при анализе информации из разных источников относительно 54 случаев летальных исходов, связанных с HELLP-синдромом [181]. По данным автора, причины смерти по частоте встречаемости оказались следующими: церебральные кровоизлияния — 45%, синдром ДВС — 39%, РДСВ — 28%, ОПН — 28%, сепсис — 23%, кровотечение в связи с разрывом печени — 20%, гипоксическая (ишемическая) энцефалопатия — 16%. В 51,1% случаев преэклампсии диагноз HELLP-синдрома был запоздалым [181].

Дополняют перечень осложнений высокая перинатальная смертность, высокий процент преждевременных родов [168] и показатель материнской смертности.

Согласно данным, основанным на наблюдении 442 беременностей, осложненных HELLP-синдромом, материнская смертность составляет 1,1% [316]. По данным других авторов, показатель материнской смертности в случаях HELLP-синдрома значительно выше, достигает 25% и более [144, 360, 181].

Что касается кровоизлияний в печень и под капсулу печени, то они являются частой находкой на аутопсиях погибших от преэклампсии-эклампсии. Прижизненные диагнозы кровоизлияний стали возможными с появлением новых визуализирующих методов исследования.

Так, при лапароскопии 10 пациенток с преэклампсией во всех случаях были обнаружены субкапсулярные кровоизлияния разной степени выраженности, хотя тяжесть их клинических проявлений и результатов гистологического исследования варьировала [113].

Учитывая высокую частоту повреждений печени в случаях преэклампсии-эклампсии, следует считать абсолютно неоправданным выделение HELLP-синдрома в отдельное осложнение.

Оба состояния имеют общий патогенез и тем более общую клиническую картину преэклампсии. Хорошо известно, что при кажущейся сходности клинических проявлений преэклампсии это осложнение имеет большие индивидуальные различия, в первую очередь, выражающиеся в преимущественном поражении тех или иных органов и систем. В одних случаях больше повреждается маточно-плацентарный комплекс, в других — мочевыделительная система или мозг. HELLP-синдром является манифестным признаком преимущественного повреждения печени.

Очевидно, что в основе избирательного преимущественного поражения отдельных органов на фоне общепатологического процесса, связанного с нарушением функции сосудистой системы, могут лежать многие причины. К ним относятся фоновая патология, социальные, генетические и другие факторы.

Все перечисленные осложнения с высокой частотой встречаемости отмечены и при анализе собственного представленного ниже материала.

В анализируемом материале общая частота HELLP-синдрома с учетом клинических и патологоанатомических данных составила $30,7 \pm 5,3\%$ (23 из 75 случаев). В то же время патологоанатомические данные, характерные для HELLP-синдрома, встречались несколько чаще. К ним отнесены гепатомегалия (масса 2500–2800 г) и наличие массивных сливных или очаговых кровоизлияний в ткань и под капсулу печени в сочетании с массивными распространенными очагами некрозов. При гистологическом исследовании выявляли мелкие и крупные фокусы коагуляционного (сухого) некроза гепатоцитов, коллабирование части некрозов, дисконфракцию печеночных балок, зернистость и вакуолизацию цитоплазмы.

Крупные циркуляторные некрозы располагались в паренхиме и субкапсулярных отделах. Из-за множественных очаговых и сливных кровоизлияний и/или геморрагического пропитывания ткани и многочисленных участков некрозов паренхимы печень на разрезе имела пестрый, иногда мускатоподобный, иногда глинистый вид.

Кровоизлияния в ткань и под капсулу печени в сочетании с некрозами отмечены в 36,5% аутопсий, то есть чаще, чем представленные клинические сведения, характерные для HELLP-синдрома.

В целом же изменения печени, патогномичные для преэклампсии, описаны в 59 из 63 протоколов аутопсий (93,6%). Они включали в себя признаки нарушения кровообращения, очаги паренхиматозной белковой, но значительно чаще — жировой дистрофии клеток (зернистая, капельная) и дисконфракцию гепатоцитов. Отмечена хрупкость тканей печени с легким ее разрушением, разрывами при надавливании.

В отдельных случаях картину дополнял выраженный холестатический компонент: множественные капиллярные холестазы и холестатическая пигментация цитоплазмы гепатоцитов, определяемые при гистологическом исследовании.

Реже наблюдалось интенсивно желтое окрашивание внутренних органов, желто-коричневое окрашивание ткани печени.

Случаи тяжелого поражения печени с развитием субкапсулярных и паренхиматозных кровоизлияний и некрозов ткани фактически всегда сопровождалась соответствующими клиническими симптомами.

Характерными были достаточно длительные жалобы на снижение аппетита, отрыжку горечью, тошноту, иногда рвоту, тяжесть в эпигастральной области, кожный зуд с расчесами кожи живота, конечностей и поверхности тела. Несколько позже появлялись жалобы на боли в эпигастрии, резко усиливающиеся в положении на правом боку.

При осмотрах в части случаев отмечены желтушное окрашивание видимых слизистых оболочек и кожи, болезненность при пальпации и увеличение размеров печени.

Лабораторные данные свидетельствовали о наличии гемолиза (неконъюгированный билирубин 54,5–68–138 мкмоль/л), резком повышении АСТ и особенно АЛТ (1000–3000–5000 ед/л!) и тромбоцитопении вплоть до критического уровня ($90-70-40-20 \times 10^9/\text{л}$).

У нескольких пациенток перед развитием клиники HELLP-синдрома была отмечена выраженная гемоконцентрация (Hb 146–156 г/л, Ht 0,43–0,45/л).

Высокие и запредельно высокие концентрации АЛТ и АСТ характеризовались изменением их соотношения ($АСТ/АЛТ = 616/366 - 7750/5000$ ед/л).

Следует отметить, что симптомы, свидетельствовавшие об участии печени в клинике преэклампсии, иногда оставались вне внимания персонала или их расценивали как признаки другой патологии («обострение холецистита», «острый панкреатит», «аллергическая реакция на прием витаминов» и др.).

В значительной части случаев HELLP-синдром сочетался с другими осложнениями преэклампсии-эклампсии: ОПН, $1/4$ массивных кровотечений, связанных с ПОНРП, $1/3$ массивных кровотечений в раннем послеродовом периоде, в том числе осложненных острой клиникой синдрома ДВС.

Прижизненными проявлениями синдрома ДВС у пациенток с HELLP-синдромом были мраморность кожи, очаговые и сливные кровоизлияния в местах пункций вен, раневых поверхностей (зоны оперативных вмешательств), кровоизлияния под кожу, в мягкие ткани конечностей с образованием больших экстравазатов.

Эпизоды кровоотделений (промокание повязки, окрашенная кровью моча, желудочное кровотечение и др.) иногда персистировали или возникали в следующие ближайшие дни после родоразрешения.

Выявлена высокая связь HELLP-синдрома с повреждениями мозга как обширными внутримозговыми кровоизлияниями (четыре случая), так и сочетаниями множественных мелких и точечных кровоизлияний. Мелкие кровоизлияния в коре и белом веществе мозга сочетались с неравномерным расширением и полнокровием сосудов, распространенными ишемическими изменениями нервных клеток вплоть до некрозов.

Колликовационные (влажные) некрозы в отдельных случаях имели распространенный характер, сочетались с кровоизлияниями, приводили к массивному поражению отдельных структур (субтотальный некроз гипофиза). Патологию часто дополнял распространенный отек тканей и оболочек мозга с вклиниванием структур (вклинение мозжечка в большую дуральную воронку).

У трети пациенток с HELLP-синдромом имелась ОПН. На секции находили паренхиматозную зернистую дистрофию и/или резкое гидропическое перерождение, паренхиматозную и жировую дистрофию эпителия канальцев, тяжелые дистрофические изменения в клубочках и другие изменения вплоть до некронефроза.

В то же время, несмотря на стойкую анурию, выраженный отечный синдром отмечен лишь в нескольких случаях: выпот в перикард, одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, отек поджелудочной железы, отек сетчатки. У 3 пациенток с HELLP-синдромом ОПН развилась на фоне пиелонефрита с частыми обострениями или сопутствующей мочекаменной болезнью.

Другими прижизненно или посмертно диагностированными патологическими состояниями были эндокринопатии, преимущественно нарушения углеводного обмена, выраженный атеросклероз сосудов, гипертоническая болезнь и дистрофия миокарда (кардиосклероз) с увеличением веса сердца до 340 г.

В десяти из представленных случаев HELLP-синдрома беременность была доношенной (37 и более недель), масса 11 плодов (одна двойня) составила $2877,0 \pm 153,3$ г (колебания 2000,0–4200,0 г).

В остальных случаях беременность закончена в сроках менее 36 нед., масса плодов 900,0–2200,0 г. У 8 плодов отмечена задержка развития.

Прослежены выраженные различия в перинатальной смертности, связанной с HELLP-синдромом, в старой и новой хронологических группах: в старой группе антенатально и интранатально погибли 6 плодов, в раннем неонатальном периоде — еще 3; то есть всего погибли девять из 17 детей (табл. 15).

Таблица 15

Клинико-морфологические характеристики HELLP-синдрома

Показатели	Характеристика
Клинические симптомы	Жалобы: снижение аппетита, отрыжка горечью, тошнота, рвота, тяжесть, боли в эпигастрии, вынужденное положение Симптомы: болезненность при пальпации и увеличение размеров печени, реже — расчесы кожи, иктеричность
Лабораторные данные	Резкое повышение концентрации общего билирубина, АЛТ, АСТ. Изменение соотношения АЛТ/АСТ, тромбоцитопения
Сроки окончания беременности	Доношенная беременность = 10 случаев $43,5 \pm 10,3\%$ Беременность 36 и менее нед. = 13 случаев $56,5 \pm 10,3\%$
Перинатальная смертность	Группа 1966–1984 = 9 детей из 17 ($52,9 \pm 12,1\%$) Группа 1966–2012 = 2 детей из 7 ($28,6 \pm 17,1\%$)
ЗРП	8 плодов из 24 ($33,3 \pm 9,6\%$)
Эклампсия*	11 случаев ($47,8 \pm 10,4\%$)
ПОНРП*	4 случая ($17,4 \pm 7,9$)
Массивное кровотечение*	10 случаев ($43,5 \pm 10,3\%$)
Инсульт*	4 случая ($17,4 \pm 7,9$)
ОРДСВ*	5 случаев ($21,7 \pm 8,6\%$)
ОПН*	14 случаев ($60,9 \pm 10,2\%$)

* Расчет к общему числу случаев HELLP-синдрома.

В новой группе интранатально погиб 1 плод, остальные шесть из семи детей (одна двойня) родились живыми. Оценка по шкале Апгар у 4 детей $7/8 - 3/9$ баллов, у 2 детей — $2/5$ и $3/4$ балла. Один ребенок с низкой оценкой по шкале Апгар умер в неонатальном периоде (см. табл. 15).

Значительная разница в исходах для детей, несомненно, связана с пересмотром тактики ведения беременности и родов при тяжелых формах гестоза с расширением в этих случаях показаний к оперативному родоразрешению и своевременным его выполнением.

Так, в старой хронологической группе операция кесарева сечения выполнена в 5 случаях, во всех — у беременных, находившихся в крайне тяжелом состоянии. В 11 случаях роды проведены через естественные родовые пути. Часть их была затянута на многие часы, сопровождалась повторными родовозбуждениями и/или родостимуляциями, что оказало влияние на танатогенез как матери, так и плода. Одна беременная с HELLP-синдромом погибла до начала родов.

В отличие от представленных данных, согласно которым $43,5 \pm 10,3\%$ случаев преэклампсии с сопутствующим HELLP-синдромом закончились родами при

доношенной беременности, другими авторами отмечены более ранние сроки родоразрешения. Так, по данным Sibai (1990), Magann, Martin (1999), в сроках до 37 нед. закончились 70% беременностей, осложненных HELLP-синдромом, в том числе до 27 нед. — 10% [314, 220].

Показано, что при осложнении «гипертензивного состояния» HELLP-синдромом прогноз ухудшается и даже немедленное родоразрешение в этих случаях не предупреждает летального исхода [96].

К факторам, ухудшающим прогноз преэклампсии, HELLP-синдром относят многие другие авторы [241, 361, 360].

Согласно собственным данным, продолжительность жизни пациенток с HELLP-синдромом значительно различалась после родоразрешения. Колебания времени смерти после родов (45 мин — 22 сут) зависели как от тяжести состояния к моменту родоразрешения, так и в значительной степени — от тактики родоразрешения и массивности кровопотери.

Влияние указанных событий на течение послеродового периода и время наступления летального исхода обсуждено в разделе, посвященном акушерской помощи в случаях преэклампсии.

Анализ материалов, связанных с HELLP-синдромом, позволяет сделать вывод, что синдром является одним из клинических вариантов преэклампсии с преимущественным поражением печени. В то же время, наряду с поражением печени, при HELLP-синдроме наблюдаются разные сочетания тяжелого поражения других жизненно важных органов (мозг, почки, легкие).

В генезе сочетанных повреждений лежат общие процессы эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза с ухудшением условий периферического кровотока, развитием дистрофических, некробиотических процессов, хроническими, подострыми и острыми проявлениями ДВС-синдрома.

Частота сочетанного с печенью поражения других жизненно важных органов, развитие синдрома в симптомокомплексе преэклампсии-эклампсии заставляют исключить представление о синдроме как об отдельном, самостоятельном осложнении беременности.

При знакомстве с литературой, посвященной HELLP-синдрому, обращает на себя внимание большой разброс данных, оцениваемых как следствие синдрома и иногда свидетельствующих о его несомненной гипердиагностике.

Выше отмечено, что в первых публикациях, посвященных HELLP-синдрому, полагали, что он представляет собой вариант преэклампсии с преимущественным поражением печени. Однако вскоре фактически любое повышение аминотрансфераз и особенно АСТ, снижение числа тромбоцитов стали относить на счет HELLP-синдрома и допускать возможность неполной триады в его клинической картине.

Симптомы, патогномичные для преэклампсии (тошнота, рвота, боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота, иногда принимающие спастический характер), стали связывать только с HELLP-синдромом [39].

То есть наряду с фактическим отделением HELLP-синдрома от клиники преэклампсии-эклампсии в настоящее время имеется стремление придать синдрому не только самостоятельное значение, но и повысить частоту встречаемости осложнения, диагноз которого допускается даже при отсутствии соответствующей клинической картины.

Стремление определить синдром в виде самостоятельного и часто встречающегося осложнения беременности привело не только к принятию стертых вариантов его течения с наличием одного-двух симптомов [97, 291], но и созданию классификаций тяжести, основанных исключительно на критериях лабораторной диагностики (табл. 16).

Таблица 16

Критерии HELLP-синдрома, основанные на лабораторных данных

Класс	Теннесская классификационная система, Sibai B. et al., 2004 (Tennessee Classification System)	Тройная классификационная система, Миссисипи, (Martin J.N. et al., 2006) (Mississippi Triple Class System)
1	Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ АСТ ≥ 70 ед/л ЛДГ ≥ 600 ед/л	Тромбоциты $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ АЛТ или АСТ ≥ 70 ед/л ЛДГ ≥ 600 ед/л
2	Нет	Тромбоциты ≤ 100 но $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ АЛТ или АСТ ≥ 70 ед/л ЛДГ ≥ 600 ед/л
3	Нет	Тромбоциты ≤ 150 но $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ АЛТ или АСТ ≥ 40 ед/л ЛДГ ≥ 600 ед/л

Так, диагностическими показателями HELLP-синдрома, получившими название критериев Tennessee, являются тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, повышение концентрации аспартат аминотрансферазы (АСТ) ≥ 70 ед/л и повышение концентрации ЛДГ ≥ 600 ед/л (Sibai et al., 2004).

Согласно тройным критериям Mississippi [230] выделяют три варианта HELLP-синдрома, в которых не меняется только концентрация ЛДГ (≥ 600 ед/л). При 1-й и 2-й, то есть более тяжелых степенях синдрома, концентрация АСТ и АЛТ должна составлять ≥ 70 ед/л, в 3-й (легкой) ≥ 40 ед/л.

В зависимости от степени тяжести синдрома меняется число тромбоцитов: 1-я степень $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$; 2-я степень $\geq 50 - 100 \times 10^9/\text{л}$; 3-я степень: $\geq 100 - \leq 150 \times 10^9/\text{л}$.

Представляется, что такой подход не оправдан с клинической точки зрения: лабораторные показатели могут значительно варьировать и не попадать в указанные параметры, могут зависеть от экстрагенитальной и другой сопутствующей патологии.

Ориентация только на предложенные параметры 3-го класса критериев Миссисипи будет неизбежно приводить к гипердиагностике HELLP-синдрома.

Очевидно также, что оценка любой патологии предусматривает в первую очередь клинические и затем лабораторные критерии. Отсутствие представления о клинической картине той или иной патологии затрудняет выбор правильного алгоритма помощи, не может дать истинного представления о частоте ее встречаемости, реальной частоте и рисках возможных осложнений.

В клинических симптомах HELLP-синдрома всегда имеются признаки преэклампсии: головная боль, нарушения зрения, боли в эпигастральной области тошнотой и рвотой. Не случайно указанные клинические симптомы считают лучшими предикторами осложнений HELLP-синдрома, чем лабораторные данные [90].

Не всегда понятными выглядят рекомендации ведения беременности при HELLP-синдроме: допускается пролонгирование беременности на 48 ч с одновременным введением больших доз глюкокортикостероидов — преднизолона или дексаметазона (бетаметазон). Рекомендованные дозы дексаметазона: 10 мг внутривенно каждые 12 ч [172, 293].

Понятна целесообразность однократного применения бетаметазона при недоношенной беременности (26/35 нед.) с целью защиты плода от развития РДС. Многократное (повторное) введение, напротив, может ухудшать прогноз для плода, небезопасно для матери, тем более при осложнении беременности преэклампсией. Подобная терапия представляет риск развития высокой гипертензии, опасна в связи с неблагоприятным влиянием на углеводный обмен, состояние иммунитета, повышает риск развития тромботических и гнойно-воспалительных осложнений. Поэтому целесообразность применения глюкокортикостероидов в случаях HELLP-синдрома (если в исследование попадают действительно пациентки с HELLP-синдромом) вызывает много вопросов.

Очевидно, что при диагнозе HELLP-синдрома первым пунктом в лечебном алгоритме должно стоять срочное родоразрешение, а не пролонгирование беременности на 48 ч, смысла в котором нет ни для матери, ни для плода, но увеличивается вероятность дополнительных осложнений.

Учитывая значительное число представленных в литературе наблюдений с применением дексаметазона при HELLP-синдроме, то есть сравнительно редкой патологии, логично предположить, что многие из них выполнены на «псевдоподобных» случаях. Представляется, что в большинстве таких случаев препараты глюкокортикостероидов применены пациенткам, не имевшим истинной клиники HELLP-синдрома, то есть без всяких оснований, что тем более недопустимо.

Так, в рандомизированном исследовании 25 беременных с «атипической преэклампсией, протекавшей по типу HELLP-синдрома», 12 пациенток получали внутривенно дексаметазон (20 мг/сут), а 13 были контролем. Эффективность лечения оценивали не по клиническим, а по лабораторным данным: число тромбоцитов, концентрация ЛДГ и АЛТ в плазме крови [219].

В другом исследовании эффективность и целесообразность лечения HELLP-синдрома глюкокортикостероидами (преднизолон) оценивали по концентрации провоспалительного цитокина IL-6. На основании снижения концентрации IL-6 сделан обобщающий вывод о стабилизации воспаления в эндотелии введением глюкокортикостероидов при HELLP-синдроме [293].

Ответом представленным выше данным является двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором доказано отсутствие эффекта от ведения дексаметазона в случаях HELLP-синдрома [189].

Аналогичны данные Vidaeff, Yeomans (2007), не подтвердившие эффективность применения дексаметазона при HELLP-синдроме и считающие немедленное родоразрешение золотым стандартом лечения [343].

Выше отмечен риск развития субкапсулярной гематомы, внутрипеченочного кровотечения у беременных с HELLP-синдромом. Предвестниками такого события являются клиника (резкие боли в эпигастрии, диспепсические симптомы) и значимое повышение концентрации АЛТ и особенно АСТ в сыворотке крови. Другие лабораторные критерии: быстро прогрессирующая тромбоцитопения

и признаки гемолиза (повышение концентрации общего билирубина, ЛДГ, появление обломков эритроцитов, то есть шизоцитов в мазке крови).

Своевременный диагноз гематомы печени помогают установить УЗИ, МРТ. УЗИ, выполненное на фоне болевого синдрома в правом верхнем квадранте живота и снижения АД, выявило указанные выше повреждения печени у 45% беременных с HELLP-синдромом [62].

Разрыв печени сопровождается развитием подкапсульной гематомы, которая остается интактной или изливается в брюшную полость.

Хирургическое лечение показано в случаях внутрибрюшного кровотечения, нестабильности гемодинамических показателей и продолжающегося роста гематомы. Объем оперативного вмешательства (тампонада, лигирование артерий печени, дренирование, резекция области повреждения) рекомендуют консультировать со специалистами по хирургии печени [356, 324].

У пациенток со стабильными показателями гемодинамики терапией выбора считают эмболизацию печеночных артерий [282, 163].

Объем кровопотери определяет объем инфузионной и (по строгим показаниям) трансфузионной терапии.

По показаниям (тяжелая тромбоцитопения) применяют трансфузии тромбоцитного концентрата, СЗП (снижение биосинтеза прокоагулянтов поврежденной печенью).

С целью лечения тромбоцитопении возможно непродолжительное введение дексаметазона: 10 мг дважды в сутки внутривенно с постепенным снижением дозы.

Синдром ДВС в патогенезе и клинике преэклампсии-эклампсии

Приступая к анализу клинических проявлений синдрома ДВС у погибших вследствие преэклампсии-эклампсии, следует вкратце остановиться на физиологии процесса гемостаза, то есть процесса, направленного на остановку кровотечения (сохранения объема циркулирующей крови) с помощью быстро сформированного тромба в месте повреждения. Благодаря всесторонним исследованиям отечественных и зарубежных ученых это примитивное представление в течение последних 40–50 лет превратилось в комплексное понятие системы гемостаза с определением ее широкого функционального назначения.

Одной из главных функций системы гемостаза является обеспечение динамического равновесия между свертывающими (прокоагулянтные) и противосвертывающими (антикоагулянтные) компонентами с поддержанием жидкого состояния крови. В то же время система гемостаза обеспечивает полную остановку кровотечения из сосудов небольшого диаметра, различно используя для этой цели возможности сосудисто-тромбоцитарного (тромбоциты и факторы, генерируемые сосудистой стенкой, преимущественно эндотелием) и коагуляционного (система коагуляции) компонентов.

Длительное время полагали, что факторы системы гемостаза не могут активироваться в крови, циркулирующей в условиях герметичной сосудистой системы. Однако более 50 лет назад отечественный гематолог Д.М. Зубаиров доказал постоянное физиологическое течение процессов микросвертывания крови в замкнутой сосудистой системе [14].

В настоящее время процесс образования и быстрого растворения микросвертков как условие физиологического состояния крови является общепризнанным фактом. Полагают, что стимуляторами процессов микросвертывания крови являются многие химические (например, гипергомоцистеинемия), вирусные, бактериальные и физические воздействия на эндотелий и тромбоциты. Регуляция их тромбогенных свойств осуществляется через специфические рецепторы. Доказа-

на возможность взаимодействия с этими рецепторами не только специальных молекул (тромбин, тромбоксаны, простаглицлины и др.), но и патогенных факторов.

Влияние физиологических факторов (информационные молекулы) обеспечивает дозированную индукцию процессов внутрисосудистого микросвертывания. Активация этого непрерывного физиологического процесса под влиянием патологических факторов приводит к развитию синдрома ДВС [13].

Помимо отмеченных выше патологических компонентов (инфекционные агенты, химические молекулы) активацию свертывания крови могут индуцировать повреждения и/или нарушения функции эндотелия, кровотечение, гипоксия и многие другие события. С учетом повреждающих факторов интенсивность образования микросвертков и тромбоцитарных агрегатов может варьировать в разных органах и в пределах одного органа.

Контроль проходимости сосудистого русла с растворением микросвертков осуществляет система фибринолиза, которая представлена неактивным предшественником плазминогеном и его активаторами. Последние обеспечивают превращение плазминогена в активный плазмин. Наиболее значимым активатором является тканевой активатор фибринолиза (плазминоген). Его биосинтез осуществляют клетки эндотелия при их контакте с фибриновой сетью. Помимо активаторов функцию фибринолитической системы контролируют ингибиторы (или блокаторы) активации фибринолиза. Наиболее эффективный и значимый из них — ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-типа, или plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), биосинтез которого осуществляют как клетки эндотелия, так и гепатоциты.

Активация процессов внутрисосудистого свертывания крови с образованием свертков, рассеянных в сосудах малого калибра, и обозначенная как «синдром ДВС» [233] — это только первый этап патологического процесса, имеющего определенную последовательность развития.

Следствием усиления процессов образования микросвертков с их внутрисосудистым отложением является развитие коагулопатии потребления, сопровождающейся истощением запасов прокоагулянтов, факторов антикоагулянтной, фибринолитической и калликреин-кининовой систем.

В процессе формирования фибриновых свертков от молекул фибриногена отщепляются фибринопептиды А и В, обладающие антикоагулянтной активностью. В результате отщепления фибринопептидов образуются легкорастворимые фибрин-мономеры, являющиеся источником появления растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Разрушение фибриновых свертков под влиянием плазмина (фибринолизин) сопровождается появлением продуктов деградации фибрина (ПДФ), также обладающих антикоагулянтным эффектом.

Избыточные концентрации тромбина, не связанного антитромбином и другими естественными антикоагулянтами, приводят к дальнейшему потреблению циркулирующих факторов свертывания крови, агрегации и потреблению тромбоцитов.

Одновременное усиление процессов противосвертывающей активности крови, повышение концентрации вторичных естественных антикоагулянтов способствуют появлению локальной и генерализованной кровоточивости, развитию кровоизлияний в разных органах и тканях (рис. 1).

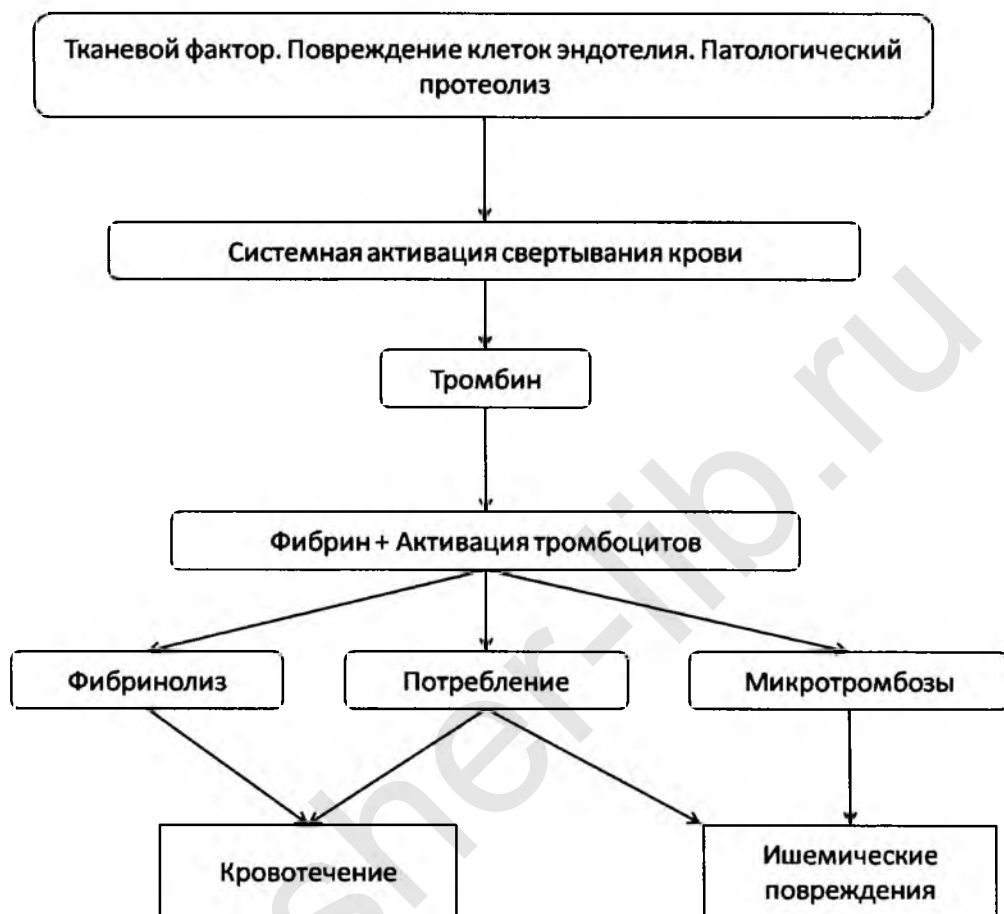


Рис. 1. Патофизиология синдрома ДВС (S. Lethagen, 2002)

Нередким продолжением нарушений гемостаза в таких ситуациях является вторичное усиление фибринолитической активности крови, патогенез которого дискутируется. Кузник Б.И. (2010) объясняет этот феномен нарушением целостности сосудистой системы или «дырчатостью» сосудистой стенки под влиянием многократного увеличения концентрации в сыворотке крови трипсина и трипсиноподобных энзимов, приводящих к «протеолитическому взрыву».

Трипсин и трипсиноподобные энзимы контролируют и поддерживают процессы коагуляции, активность калликреин-кининовой системы и другие негативные процессы с результатом в виде неуправляемости, генерализации кровотечения и дилатации сосудов.

Патогенетические механизмы синдрома ДВС, гораздо более сложные, чем представленные выше, а также варианты его клинического многообразия заставляют признать несостоятельность его названия, отражающую только часть проблемы (внутрисосудистое свертывание). Между тем на этапе начальных исследований его патогенеза были предложены названия, более точно отражающие суть патологии: тромбгеморрагический синдром, то есть название, включаю-

шее причинно-следственные связи патогенеза [22] и гипер-гипокоагуляционный синдром [20].

Согласно Мачабели М.С. (1970), тромбогеморрагический синдром включает четыре стадии: 1) гиперкоагуляция, 2) внутрисосудистое свертывание с развитием гипокоагуляции, 3) внутрисосудистое свертывание и активация фибринолиза, 4) стадия остаточных блокад и восстановления системы гемостаза или необратимых нарушений в жизненно важных органах: дистрофические и некробиотические процессы.

Согласно Кузник Б.И. (2010), гипер-гипокоагуляционный синдром включает шесть стадий.

- 1) Гиперкоагуляция без образования или с образованием быстрорастворимых внутрисосудистых сгустков. Нарушение функции органов можно выявить при дополнительной нагрузке.

Медикаментозное лечение не требуется.

- 2) Гиперкоагуляция с образованием на региональном уровне быстрорастворимых сгустков. Нарушения функции органов компенсированы, могут быть выявлены лишь с помощью биохимических исследований и функциональных проб.

Применение гепарина может улучшить течение процесса.

- 3) Гиперкоагуляция с образованием медленнолизируемых сгустков, развитием местного органного геморрагического синдрома. Нарушения функции органов имеют субкомпенсированный характер. Морфологические изменения выражаются в дистрофических процессах, развитии очаговых некрозов в органах. Коррекция достигается с помощью гепарина и плазмы как источника антитромбина, потребляемого в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

Целесообразно применение препаратов, ускоряющих лизис фибриновых сгустков.

- 4) Гиперкоагуляция с интенсивным внутрисосудистым свертыванием крови, обусловленным основным патологическим процессом. Течение заболевания тяжелое, функция органов нарушена, развивается недостаточность надпочечников, почек, печени, легких, мозга. При затяжном течении процесса появляются очаговые некрозы.

Антикоагулянтная терапия имеет неотложный характер.

- 5) Гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома, является исходом тяжелых форм заболевания или следствием быстрого поступления в кровяное русло продуктов аутолиза и других индукторов (эмболия околоплодными водами, острый гемолиз и др.). Может смениться вторичной гипокоагуляцией.

Лечение: препараты крови, включая плазму, при усилении фибринолиза — препараты-ингибиторы протеаз.

- 6) Гипокоагуляция вплоть до полного отсутствия свертывания крови. Множественные очаги геморрагии наряду с массивными некрозами. Резкое нарушение функции органов с развитием полиорганной недостаточности.

Коррекция гемостаза предусматривает введение плазмы, ингибиторов протеаз, ликвидацию ацидоза [19].

С нашей точки зрения, важным достоинством приведенной классификации является детализация последовательных этапов развития нарушений гемостаза

с исходом в два смертельно опасных состояния: необратимые нарушения функции органов и неконтролируемое кровотечение.

Однако очевидны сложности и даже невозможность выявления представленных этапов гиперкоагуляции в повседневной клинической практике, тем более в условиях ограниченной лабораторной диагностики системы гемостаза и/или при отсутствии постоянного стационарного наблюдения пациента.

В то же время отсутствие четких представлений о степени нарушений в системе гемостаза усиливает риск применения некоторых препаратов, рекомендуемых для коррекции этих нарушений. Следует также помнить, что главные усилия в лечении любой фазы синдрома ДВС должны быть направлены на устранение причины его развития, если это возможно.

В годы формирования представлений о синдроме ДВС была также предложена классификация G. Muller-Berghaus (1989), согласно которой выделены три степени тяжести:

- 1) активация системы гемостаза с компенсированным состоянием и отсутствием лабораторных признаков потребления факторов системы свертывания крови; фактическим свидетельством развития этой фазы являются продукты деградации фибрина, в число которых входят Д-димеры;
- 2) декомпенсированная активация системы гемостаза, то есть, по существу, развитие коагулопатии потребления; клинически проявляется «кровоточивостью» при пункциях вен, оперативных вмешательствах и др.;
- 3) острая форма синдрома с полной несостоятельностью системы гемостаза: «течет отовсюду».

В практической работе, как правило, любые клинические проявления патологии гемостаза обозначают диагнозом «синдром ДВС» без уточнения фазы процесса. Клинические симптомы синдрома ДВС хорошо известны и в определенной степени ассоциированы с его фазами.

Фаза усиленного диссеминированного тромбообразования: «мраморность» кожи, цианоз, появление петехиальной сыпи на коже лица, грудной клетки, других участков. Признаки нарушения функции органов: заторможенность, вялость, олиго- или анурия, боли в эпигастральной области, нарушения функции внешнего дыхания. Следует обратить внимание на сходство указанных симптомов с таковыми у беременных с преэклампсией-эклампсией.

Фаза коагулопатии потребления, повышения антикоагулянтного потенциала и фибринолиза: кровоточивость, кровотечение из раневых поверхностей, матки, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения и гематомы в органах (желудочное, в ткань и под капсулу печени и др.), кровоизлияния в кожу (от петехиальных до значительных экхимозов).

Для диагноза нарушений в системе гемостаза используют коагулограмму с большим набором информативных тестов (табл. 17).

1. Время свертывания крови (метод Ли Уайта) нецелесообразно исследовать в общеклинической практике, например, в качестве скринингового теста состояния гемостаза при наблюдении беременных женщин в женской консультации, отделении дородовой патологии и др. Время свертывания крови удлиняется лишь при глубоких нарушениях гемостаза.

2. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) — общий коагуляционный тест, так как включает оценку всего вну-

Таблица 17

Лабораторные признаки синдрома ДВС

Тесты	Изменение	Нормы
Время свертывания крови, Ли-Уайт	Удлинение	8–12 мин.
АПТВ	Удлинение	30–40 с
Протромбиновый тест по Квику	Снижение	80–100%
МНО	Удлинение	1,0
Фибриноген	Снижение	2,5–4,0 г/л
Число тромбоцитов	Снижение	150–400 × 10 ⁹ /л

треннего пути коагуляционного каскада от фактора Хагемана, активирующегося структурами травмированного эндотелия и, в свою очередь, активирующего плазменный предшественник тромбопластина, до образования растворимого фибрина. Поэтому дефицит любого фактора внутреннего пути гемостаза приведет к удлинению АПТВ.

Полагают, что АПТВ, как и протромбиновый тест, удлинится в 50–60% случаев синдрома ДВС, что связано с потреблением прокоагулянтов, ухудшением их биосинтеза за счет повреждения печени, с недостаточностью витамина К и потерей прокоагулянтов в связи с кровотечением [76, 53].

Определение АПТВ позволяет контролировать лечение гепарином. Наличие антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт и др.) также удлиняет АПТВ, что является свидетельством тенденции к тромбообразованию.

3. Протромбиновый тест по Квику — косвенный показатель, заменяющий сложный процесс определения концентрации протромбина. Основан на определении скорости образования тромбина при взаимодействии протромбина с тромбопластиновым реагентом (Quik A. et al, 1936). Более точный метод оценки активности факторов протромбинового комплекса, чем протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПИ).

В лабораториях нашей страны до недавнего времени преимущественно определяли ПИ. Он представляет собой отношение протромбинового времени (ПВ) контрольной плазмы к ПВ пациента, умноженное на 100. Нормой считается показатель 80–120%.

«ПИ» и «ПВ» относят к качественным показателям с неопределенным масштабом и низкой воспроизводимостью из-за использования нестандартизованного тромбопластина.

Учитывая значение протромбинового времени в контроле антикоагулянтной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, ВОЗ в 1983 г. была принята калибровочная модель, позволившая производить пересчет протромбинового времени, полученного в реакции с тромбопластином от разных производителей, на протромбиновое время международной нормализованной системы (International Normalized Ratio System). Таким образом, был сделан шаг к введению международного нормализованного индекса (отношения). Вместе с тем, в отличие от протромбинового времени, МНО не относят к тестам, достаточно информативным при синдроме ДВС.

4. Международное нормализованное отношение (МНО) — тест, показавший свою информативность при оценке состояния гемостаза не только как кон-

трольный критерий при длительном назначении антикоагулянтной терапии, но и в других клинических ситуациях.

Удлинение МНО (более 1): тенденция к замедлению процесса свертывания крови. Укорочение МНО (менее 1): тенденция к ускорению процесса свертывания крови.

При патологии печени МНО может удлиниться, так как нарушается продукция витамин К-зависимых прокоагулянтов (VII, X, фибриноген).

При лечении тромбозов глубоких вен и профилактике тромбоэмболий легочной артерии контрольные цифры МНО могут колебаться в пределах 2,5–4,0.

5. Д-димеры — продукты распада фибрина, которые появляются при разрушении фибринового свертка системой фибринолиза. С целью оценки активности системы фибринолиза в настоящее время еще продолжают использовать определение концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), появляющихся при их разрушении плазмином. То есть определение концентрации ПДФ — это информация о деградации как фибрина, так и фибриногена, что ограничивает специфичность метода.

Д-димеры представляют собой небольшие белковые фрагменты или мономеры, соединенные в пары перекрестными связями. В теории гемостаза Д-димеры как продукты деградации фибрина были известны давно, но для диагностических целей их определение стали использовать только с 1990-х годов.

Являясь продуктами деградации только фибрина, Д-димеры в больших концентрациях появляются в сыворотке крови при любых ситуациях, связанных с активацией системы гемостаза, образованием фибрина и его разрушением плазмином (ДВС-синдром, венозный тромбоз, ТЭЛА и др.).

Таким образом, повышение концентрации Д-димеров не является специфичным только для синдрома ДВС. Кроме того, метаболизм продуктов деградации фибрина и фибриногена происходит при участии печени, а метаболиты экскретируются почками. Поэтому нарушение функции печени и почек может способствовать повышению концентрации ПДФ, включая Д-димеры [246].

6. Фибриноген — единственный белок, который под воздействием тромбина превращается в формирующую сгусток волокнистую сеть (фибриновый тромб). В случаях коагулопатий происходит его быстрое потребление с развитием гипофибриногенемии. В то же время полагают, что определение концентрации фибриногена не всегда помогает в диагнозе синдрома ДВС [200].

Белок фибриноген является реагентом острой фазы воспаления. Поэтому, несмотря на потребление фибриногена при синдроме ДВС, в определенных случаях его концентрация может оставаться нормальной. Чувствительность метода определения концентрации фибриногена для диагноза синдрома ДВС составляет только 28%, и гипофибриногенемия определяется только в очень тяжелых случаях синдрома ДВС [201]. Это мнение подтверждают представленные ниже собственные данные.

7. Тромбоциты, безъядерные дисковидные клетки крови диаметром 2,5–4,0 мкм, представляющие собой отшнуровки цитоплазмы из костномозгового источника — мегакариоцитов. На мембране тромбоцитов расположены специфические рецепторы, обеспечивающие их адгезию («слипание») с коллагеновыми структурами субэндотелия и другими белками, обладающими адгезивными свойствами (фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген и др.).

В целостной сосудистой системе и условиях ненарушенного микрокровотока циркулируют преимущественно неактивные формы тромбоцитов (рис. 2, цв. вкл.).

Процесс адгезии сопровождается структурными и биохимическими изменениями тромбоцитов, их дисковидная форма меняется на округлую, появляются выступы цитоплазмы. В результате дискоциты приобретают форму дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов (рис. 3, цв. вкл.).

При осложнении беременности гестозом наблюдается выраженное усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, о чем свидетельствует снижение числа дискоцитов и повышение, иногда значительное, числа их активированных форм с образованием агрегатов. Изменения на уровне тромбоцитарного звена гемостаза проявляются достаточно рано, уже при нетяжелом течении гестоза [25].

В цитоплазме тромбоцитов присутствуют образования, именуемые плотными тельцами и α -гранулами. Плотные тельца содержат аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат (АТФ), ионы кальция, серотонин. В составе α -гранул — фибриноген, 4-й фактор тромбоцитов, фактор V, фактор Виллебранда, PAI-1, тромбоцитарные факторы роста и другие компоненты. Процесс активации тромбоцитов сопровождается реакцией высвобождения с выделением указанных компонентов на закрытую ими поврежденную поверхность или в кровоток и обеспечивающих процесс агрегации тромбоцитарных клеток.

Активированные тромбоциты ускоряют коагуляционный каскад за счет скопления анионных фосфолипидов на наружной поверхности их мембран, а также за счет реакции высвобождения с поступлением в сосудистую систему содержащихся в их цитоплазме прокоагулянтов.

Тромбоцитопения, зависящая от усиленного потребления тромбоцитов, характерна для многих заболеваний и патологических состояний. Потребление тромбоцитов связано с их агрегацией, которую индуцирует тромбин. Поэтому снижение числа тромбоцитов всегда свидетельствует о генерации тромбина и, следовательно, об активации коагуляционного каскада.

Синдром ДВС уже на самых ранних своих этапах неизбежно сопровождается прогрессивным снижением числа тромбоцитов. Поэтому контроль тромбоцитов в процессе беременности представляется особенно важным: динамическое снижение их числа (свидетельство потребления) даже в условиях сохранения гемостатического уровня позволяет своевременно заподозрить развитие синдрома ДВС как патофизиологического компонента преэклампсии.

С целью объективного выявления изменений в системе свертывания крови при синдроме ДВС Международным обществом по тромбозу и гемостазу предложена оценочная шкала, включающая в себя всего четыре показателя: 1) число тромбоцитов, 2) концентрация продуктов деградации фибрина, 3) протромбиновое время, 4) концентрация фибриногена.

Для диагноза синдрома ДВС предусматривается использование и клинической, и лабораторной информации.

Оценочная шкала для диагноза синдрома ДВС. Международное общество по тромбозу и гемостазу (Taylor et al., 2001; Toh and Hoots, 2007)

Оценочная система для явного ДВС

Оценка рисков: имеется ли у пациента фоновая патология, которая может быть связана с синдромом ДВС?

Если да: продолжить

Если нет: не используйте этот алгоритм

Назначьте основные коагуляционные тесты (протромбиновое время, число тромбоцитов, фибриноген, маркеры, связанные с фибрином)

Оценка результатов

- ◆ Число тромбоцитов ($> 100 \times 10^9/\text{л} = 0$; $< 100 \times 10^9/\text{л} = 1$; $< 50 \times 10^9/\text{л} = 2$).
- ◆ Повышение концентрации маркеров фибрина (Д-димеры, продукты деградации фибрина): нет повышения = 0; умеренное повышение = 2; резкое повышение = 3.
- ◆ Удлинение протромбинового времени (ПВ): $< 3 \text{ с} = 0$; > 3 , но $< 6 \text{ с} = 1$; $> 6 \text{ с} = 2$.
- ◆ Концентрация фибриногена ($> 1 \text{ г/л} = 0$; $< 1 \text{ г/л} = 1$).

Подсчет:

≥ 5 – соответствует явному синдрому ДВС. Повторять исследование ежедневно;
 ≤ 5 – можно предполагать неявный синдром ДВС. Повторение исследования в течение следующих 1–2 дней.

У беременных женщин баланс в системе свертывания крови протекает с известным напряжением коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического потенциала, что связано с требованиями беременности, окончание которой сопровождается неизбежной кровопотерей.

Исследования последних лет показали, что с началом беременности значительная роль в поддержании высокого коагуляционного потенциала принадлежит париетальной децидуальной ткани, то есть ткани, в которую превращен эндометрий за пределами плодного яйца.

Именно эта часть децидуальной оболочки обеспечивает сохранение гемостаза и профилактику кровотечения на локальном уровне во время имплантации, формирования маточно-плацентарного кровообращения с агрессивным участием синцитиотрофобласта даже в третьем, последовом периоде родов [210].

Париетальная децидуальная ткань, как и многие другие типы клеток организма, экспрессирует тканевой фактор (старое название — тромбопластин), который обладает функцией активации ферментного каскада гемостаза по внешнему пути. Однако повышенная экспрессия тканевого фактора децидуальной тканью во время беременности может облегчать развитие синдрома ДВС.

Состояние беременности, связанной с резким увеличением гемостатического потенциала, снижением сосудистого сопротивления, увеличением объема циркулирующей крови и другими изменениями, предрасполагает к развитию синдрома ДВС. Риск усиливают фоновые заболевания, особенно фоновая патология сосудистой системы, почек, нарушения углеводного обмена, неизбежно связанные с развитием дисфункции эндотелия.

Эндотелий в виде непрерывного слоя клеток вместе с подлежащим субэндотелием и другими слоями, составляя сосудистую стенку, одновременно является активным метаболическим и эндокринным органом, участвующим в поддержании сосудистого тонуса, контроле системы гемостаза, реологии крови и проходимости сосудистого русла.

В условиях замкнутой сосудистой системы эндотелий, представляющий собой поверхность, обладающую антикоагулянтными свойствами, обеспечивает

нормальную циркуляцию компонентов крови. Но эндотелий также продуцирует сосудосуживающие субстанции (эндотелин и др.), прокоагулянты, активаторы и ингибиторы системы фибринолиза. Биосинтез прокоагулянтов обеспечивает быстрое развертывание коагуляционного каскада на поврежденной поверхности эндотелия. Продукция эндотелием эластина, фибронектина, коллагена и других структурных компонентов субэндотелия, наряду с индуцирующими рост тканей цитокинами, обеспечивает восстановление сосудистой стенки после травмы.

Многообразие функций такой важной сосудистой ткани, как эндотелий, объясняет значение рисков, связанных с нарушением этих функций. В акушерской практике таким риском является развитие хронической формы синдрома ДВС с проявлением в виде клиники преэклампсии-эклампсии и последующими осложнениями: ПОНРП, кровотечение во время родов и в отсроченные сроки после родов (2–5-е сутки и позже), полиорганная недостаточность, сепсис. Посредниками активации системы гемостаза могут быть провоспалительные цитокины, экспрессия которых присуща и эндотелиальным клеткам.

При беременности дополнительным источником факторов системы гемостаза становятся клетки трофобласта, выстилающие сосуды плаценты. Так, клетки трофобласта продуцируют тканевой фактор («тромбопластин»), который в комплексе с фактором VII переводит в активную форму факторы IX и X, продолжающие течение коагуляционного каскада вплоть до образования фибрина.

Активность тканевого фактора связана только с повреждением сосудистой стенки и не проявляется при условии ее целостности.

При физиологическом течении беременности плацентарный кровоток защищают содружественные факторы противосвертывающей системы: активированный протеин С, антитромбин, ингибитор пути тканевого фактора (антиконвертин) и др.

Нарушение механизмов защиты за счет фоновой патологии или других причин, сопутствующих беременности, инициирует активацию процессов гемостаза с развитием синдрома ДВС.

В последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости синдрома ДВС в акушерской практике.

В США частота синдрома ДВС с 1998 до 2009 г. возросла на 35,5%, то есть с 9,2 до 12,5 на 10 000 родов, происходящих в условиях стационаров. Синдром ДВС явился причиной почти четверти всех материнских смертей, произошедших в этом отрезке времени. Наряду с этим отмечено увеличение соответственно на 75 и 114% числа случаев тяжелых материнских заболеваний и осложнений в родах и послеродовом периоде в 2008–2009 гг. по сравнению с 1998–1999 гг. [87].

Осложнение беременности синдромом ДВС, безусловно, коррелирует с частотой и характером осложнений, с которыми пациентки поступают в отделения интенсивной терапии. Частота лечения в отделениях интенсивной терапии составляет 419,1 случай на 100 000 родов, и главными причинами являются беременность, осложненная гипертензией (преэклампсия), и кровотечения [349], то есть именно те состояния, которые связаны с развитием синдрома ДВС.

Частота неотложных ситуаций, связанных с развитием синдрома ДВС во время беременности, родов и послеродового периода, зависит от качественных характеристик больниц, центров. В больницах западной Европы она составляет

1–5%. В развивающихся странах частота нарушений гемостаза, приводящих к неотложным ситуациям, выше [202].

Признавая беременность как состояние повышенной готовности к развитию синдрома ДВС, в настоящее время полагают, что преэклампсия-эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивная кровопотеря — это его индукторы [202]. Иными словами, синдром ДВС представляется вторичным состоянием, триггерами которого являются те или иные акушерские осложнения.

Между тем анализ представленных в настоящей книге материалов свидетельствует об обратном. Нарушения в системе гемостаза по типу гипер-гипокоагуляционных стадий синдрома ДВС являются ведущими патогенетическими факторами в развитии преэклампсии и ПОНРП, а также определяют клиническое течение этих состояний.

Разнообразие клинических проявлений преэклампсии к моменту родоразрешения привело к необходимости выполнения их отдельного и сравнительного анализа. С учетом преимущественных клинических данных было сформировано пять групп погибших вследствие преэклампсии в оба интервала времени.

- 1) Смерть при беременности или в первом периоде родов.

В эту группу включены 10 женщин, все погибли вследствие гестоза в 1966–1984 гг.

- 2) Осложнение преэклампсии преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты: включены 17 из 18 женщин с ПОНРП; одна, умершая беременной, внесена в соответствующую группу.
- 3) Кровотечение в раннем послеродовом периоде («атоническое кровотечение»): 19 женщин.

Доверительный интервал (ДИ) учтенной кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути — 600–4000 мл, при кесаревом сечении — 650–3500 мл (табл. 18). Включение случаев с кровопотерей 600–650 мл продиктовано несоответствием отмеченного в истории родов объема с клиническими и лабораторными данными, соответствующими массивной кровопотере.

- 4) Отсроченное кровотечение, то есть начало геморрагических проявлений разного характера и разной локализации после окончания родов, иногда спустя 5–10 часов, но чаще на 2–5-е сутки.

В данной группе (восемь погибших) зарегистрированный объем кровопотери во время родов через естественные родовые пути (два случая) составил 100–500 мл, а при оперативном родоразрешении (6 случаев) — 400–800 мл. Учет объема отсроченных кровопотерь (1000–3000 мл) во многих случаях был затруднительным и неполным.

- 5) Родоразрешение без патологической кровопотери, отсутствие кровотечения в послеродовом периоде: 21 погибшая.

Доверительный интервал зарегистрированной кровопотери составлял 150–400 мл в случаях родов через естественные родовые пути и 300–800 мл — при операции кесарева сечения (см. табл. 18).

Как видно из представленных данных, ПОНРП с родоразрешением через естественные родовые пути сопровождалась максимальной кровопотерей. Опе-

Таблица 18

Объем учтенной кровопотери (мл) при родоразрешении через естественные родовые пути и операции кесарева сечения (общий свод, n = 65)

Показатели	Общий свод, n = 33 Роды per vaginam		Общий свод, n = 32 Кесарево сечение	
	Объем кровопотери	ДИ	Объем кровопотери	ДИ
ПОНРП	2462,5	1300–3500	1533,3	600–3800
Роды без кровотечения	312,5	150–400	625	300–800
Атоническое кровотечение	1568,2	600–4000	1910,0	650–3500
Отсроченное кровотечение	450,0	100–500	541,6	400–800

ративное родоразрешение при этой патологии также было связано с большим объемом кровопотери, но все же значительно меньшей, чем в случаях родов через естественные родовые пути.

Иная ситуация прослеживается в случаях послеродовых кровотечений, которые в большом проценте случаев были связаны с развитием острой фазы синдрома ДВС: в этой группе кровопотеря оказалась несколько меньше, чем в группе, разрешенной операцией кесарева сечения (см. табл. 18).

Этот факт представляется не очень достоверным и может быть объяснен сложностями и ошибками в учете объема кровопотери, особенно частыми при массивных кровотечениях. Анализ свидетельствует, что в большинстве представленных документов показатели учтенной кровопотери не отражали ее истинного объема. Прослеживалось несоответствие отмеченного объема кровопотери и общего состояния, показателей центральной гемодинамики, показателей гематокрита, числа эритроцитов и концентрации гемоглобина в процессе наблюдения.

Известно, что снижение объема плазмы, гемоконцентрация, характерные для состояний преэклампсии, ухудшают условия периферического кровотока и облегчают развитие синдрома ДВС. Показатели гематокрита, гемоглобина и числа эритроцитов определенным образом отражают тяжесть, выраженность степени гиповолемии, являются своеобразными предикторами рисков развития тех или иных осложнений преэклампсии. О правомочности такого представления свидетельствует и анализ настоящих данных.

Так, самые высокие концентрации гемоглобина в конце беременности отмечены у пациенток с развитием ПОНРП в ближайшие дни после взятия анализа крови: Hb 148,0 г/л, индивидуальные колебания 128–190 г/л и Ht 0,41–0,48 л/л.

Такая выраженная степень гемоконцентрации неизбежно сопровождается нарушениями реологии крови, активацией коагуляционного процесса, что может индуцировать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты. То есть первично развивающиеся затруднения маточно-плацентарного кровотока, обусловленные многими факторами с заключительным звеном в виде активации системы гемостаза, становятся индукторами сосудистого отторжения плаценты.

Формирование ретроплацентарной гематомы, обширные кровоизлияния в ткань миометрия (матка Кувелера), последующее маточное кровотечение, всегда

массивное как из-за гипокоагуляции, так и нарушения сократительной функции матки, сопровождаются потерей большого объема крови. Динамика показателей в 1–2-е сутки послеродового периода свидетельствует о 30–50% потере глобулярного объема у большинства больных, несмотря на заместительную терапию. Продолжение введения эритроцитсодержащих сред в последующие дни не приводит к его восстановлению (Ht 17–23 л/л, Hb 54–93 г/л).

Аналогичная динамика показателей наблюдается в случаях атонических кровотечений, но исходные параметры гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в этой группе ниже, чем во всех других группах (табл. 19).

Значимые признаки гемоконцентрации отмечены лишь в группе погибших при беременности и в первом периоде родов. Показатели гематокрита в конце беременности в этой группе колебались от 0,39 до 0,49 л/л, число эритроцитов — от 3,9 до $4,4 \times 10^{12}/л$.

Очевидное влияние на показатели крови в послеродовом периоде оказывали сопутствующие и развивающиеся осложнения: полиорганная дисфункция, гнойно-септическая инфекция, повторные кровопотери, в том числе связанные с развитием острой фазы синдрома ДВС («отсроченные кровотечения»).

В то же время в ряде случаев, не осложненных отсроченным коагулопатическим кровотечением, в послеродовом периоде сохранялось состояние гемокон-

Таблица 19

**Динамика концентрации гемоглобина и числа эритроцитов
в разных клинических группах**

Показатели		Смерть беременной	ПОНРП	Роды без кровотечения	Послеродовое кровотечение	Отсроченное кровотечение
Беременность	Hb, г/л	145,5 126–156	148,0 128–190	131,3 122–140	126,5 120–131	131,3 122–140
	Эр, $\times 10^{12}/л$	4,3 3,9–4,4	4,26 3,9–4,5	4,2 4,1–4,4	3,97 3,7–4,4	4,4 4,1–4,6
Родоразрешение	Hb, г/л	Нет	81,7 60–109	115,3 108–121	69,3 42–80	116,0 109–130
	Эр, $\times 10^{12}/л$	Нет	2,66 1,9–3,6	3,94 3,2–4,8	2,09 1,9–2,7	3,56 3,2–3,9
1–2-й дни после родов	Hb, г/л	Нет	75,7 51–105	106,2 88–147	65,2 50–111	70,8 44–100
	Эр, $\times 10^{12}/л$	Нет	2,24 1,5–3,4	3,28 3,1–4,6	2,11 1,6–2,7	2,86 2,1–4,2
3–5-й дни после родов	Hb, г/л	Нет	88,1 63–119	116,6 99–147	80,6 54–107	62,1 36–84
	Эр, $\times 10^{12}/л$	Нет	2,85 1,8–3,9	3,5 2,5–5,1	2,42 1,8–3,0	2,22 1,6–3,1
6-й и > дни после родов	Hb, г/л	Нет	78,5 54–93	110,6 90–147	68,1 63–75	94,4 49–157
	Эр, $\times 10^{12}/л$	Нет	2,82 2,0–3,6	3,11 2,3–4,2	2,35 1,8–2,6	3,19 1,7–5,0

центрации с повышением концентрации Нб до 147 г/л, числа эритроцитов — до $5,1 \times 10^{12}/л$ (см. табл. 19).

Клинические проявления ДВС-синдрома очень варьировали в выделенных группах. Так, частота эклампсии расходилась с частотой кровотечений, то есть была максимальной в случаях родов, не осложненных кровотечением, включая случаи смерти до родоразрешения.

Как известно, подавляющее число приступов эклампсии приходится на период беременности. Не являются исключением и данные настоящего анализа. Так как в нескольких случаях эпизоды судорожных приступов повторялись у одной и той же женщины в разные периоды, число эпизодов оказалось больше числа пациенток, у которых развилась эклампсия. В целом эклампсия зарегистрирована у 50 женщин. Эпизоды судорожных приступов у них развились 52 раза. Чаще всего эпизоды судорожных приступов отмечены в период беременности: 39 из общих 52 случаев, или $75,0 \pm 6,0\%$. Во время родов эпизоды судорог развились 9 раз ($17,3 \pm 5,2\%$). Лишь в четырех случаях приступы эклампсии развились в послеродовом периоде ($7,7 \pm 3,7\%$).

Иными словами, развитие приступов эклампсии было характерно для фазы синдрома ДВС, связанной с усиленным диссеминированным тромбообразованием. Об этом же свидетельствовали патологоанатомические данные в случаях эклампсии, не осложненной кровотечением: мелкие ишемические инфаркты и некрозы в тканях разных органов, свежие тромбы в капиллярах и мелкоочаговые некрозы стенок мелких сосудов, очаги свежих мелких периваскулярных кровоизлияний.

Еще одно доказательство связи диссеминированного микротромбоза и эклампсии — разная встречаемость этого осложнения в группах. Анализ показал почти 100% частоту развития приступов в родах, не осложненных кровотечением, и значительно более редкую их частоту ($41,2-52,6\%$) в случаях ПОНРП и родов, осложненных кровотечением (табл. 20).

Иные клинические и патоморфологические проявления нарушений гемостаза у беременных с преэклампсией отмечены в случаях HELLP-синдрома. По сути, HELLP-синдром — наиболее яркий пример переживания (прохождения) организмом разных стадий или фаз гемокоагуляционных нарушений в случаях осложнения беременности преэклампсией.

Патоморфологические признаки в виде обширных и небольших очагов некрозов в ткани печени, но также почек, мозга, других органов — по сути, отражение стадии диссеминированного тромбоза, а кровоизлияния в ткань и под капсулу печени, во многие другие органы — отражение фазы коагулопатии потребления. Обширные повреждения ткани печени способствуют нарушению ее функций, в том числе функции биосинтеза прокоагулянтов.

Печень участвует в биосинтезе фибриногена, акцелератор-глобулина, протромбина, плазменного предшественника тромбопластина, антигемофильного глобулина А, антигемофильного фактора В, фактора Стюарта—Прауэра, конвертина, фибринстабилизирующего фактора.

Неизбежным следствием сочетания коагулопатии потребления с нарушением биосинтеза прокоагулянтов является несостоятельность гемостаза во время родов. Это четко демонстрирует анализ настоящих данных: самое большое число случаев HELLP-синдрома оказалось связано с послеродовым кровотечением.

Таблица 20

Частота эклампсии в разных клинических группах

Показатели	1966–1984 гг.		1996–2012 гг.		Итого	
	Всего случаев	Число случаев эклампсий	Всего случаев	Число случаев эклампсий	Всего случаев	Число случаев эклампсий
Смерть при беременности, в 1-м периоде родов	10	6	0	0	10	6 (60 ± 12,6%)
ПОНРП	11*	4	6	3	17	7 (41,2 ± 11,9%)
Роды без кровотечения	16	16	5	4	21	20 (95,2 ± 4,7%)
Раннее послеродовое кровотечение	17	8	2	1	19	9 (47,4 ± 11,4%)
Отсроченное кровотечение	3	3	5	5	8	8 (100%)
Итого	57	37	18	13	75	50

* Один случай ПОНРП вошел в группу умерших во время беременности.

Так, 12 из 19 случаев, осложненных послеродовым кровотечением, одновременно были осложнены HELLP-синдромом (63,1 ± 11,1%). Частота HELLP-синдрома у пациенток с отсроченным кровотечением и ПОНРП также оказалась выше, чем в случаях, не осложненных кровотечением (табл. 21).

Морфологические признаки, патогномичные для HELLP-синдрома, сочетались с данными, подтверждающими наличие гемокоагуляционных нарушений по типу синдрома ДВС во всех органах и тканях погибших, не исключая головной мозг.

На аутопсии находили точечные, очаговые и массивные кровоизлияния в надпочечники, в миокард и под эндокард, в слизистые оболочки внутренних органов (желудок, кишка, мочевого пузыря, лоханки почек, трахеобронхиальное дерево), в париетальную и висцеральную брюшину, паренхиму селезенки, серозную оболочку желчного пузыря, капсулу поджелудочной железы и др.

Кровоизлияния в париетальную и висцеральную плевру сопровождалась в ряде случаев развитием гемоторакса (до 200 мл), крупные очаги кровоизлияний нередко выявлялись в разных отделах обоих легких.

В нескольких случаях, сопровождавшихся клиническими признаками активации синдрома ДВС, но преимущественно осложненных массивной кровопотерей, на секции одновременно были обнаружены признаки тромбоза. В разных сочетаниях или изолированно находили пристеночные, плотно связанные с интимой тромбы в верхней полой вене как результат кавакатетеризации, в сосудах матки, вен малого таза, области швов, в капиллярах легких, печени, мелких сосудах мозга и в виде тромбоза средней мозговой артерии.

Таблица 21

Частота HELLP-синдрома в разных клинических группах

Показатели	1966–1984 гг.		1996–2012 гг.		Итого	
	Всего случаев	Число случаев HELLP-S	Всего случаев	Число случаев HELLP-S	Всего случаев	Частота HELLP-S в группах
Смерть при беременности и в 1-м периоде родов	10	1	0	0	10	1 (10 ± 9,5%)
ПОНРП	11*	3	6	2	17	5 (29,4 ± 11,0%)
Роды без кровотечения	16	2	5	1	21	3 (14,3 ± 7,6%)
Раннее послеродовое кровотечение	17	11	2	1	19	12 (63,1 ± 11,1%)
Отсроченное кровотечение	3	0	5	2	8	2 (25,0 ± 15,3%)
Итого	57	17	18	6	75	23

* Один случай ПОНРП вошел в группу умерших во время беременности

Преэклампсию, эклампсию и HELLP-синдром относят к главным индукторам поражения мозга при беременности [307, 231].

При патоморфологических исследованиях повреждений мозга у беременных женщин их связь с преэклампсией-эклампсией (ишемический инсульт, внутри-мозговые кровоизлияния) находят в 36–55% случаев [88].

В исследовании Sharshar et al. (1995) связь частоты повреждений мозга в период беременности с состоянием преэклампсии отмечена в 47% мозговых инфарктов и 44% кровоизлияний [307].

Нейротомографические исследования у беременных с преэклампсией выявляют субкортикальные повреждения с их преимущественной локализацией в теменной и затылочной долях и отек мозга.

Полагают, что изменения в мозговой ткани, связанные с преэклампсией и HELLP-синдромом, протекают по типу обратимой энцефалопатии, как это наблюдается в случаях развития энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии или других состояний, где вероятный механизм временного повреждения ЦНС — это нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения. Проявления обратимой энцефалопатии — это временные нарушения зрения, головная боль, судорожные приступы и кома.

Настоящий анализ свидетельствует, что нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения являются очень важным, но не единственным индуктором развития как, вероятно, обратимой, так и необратимой энцефалопатии. Вторым компонентом патогенеза мозговых нарушений — безусловно, синдром ДВС.

Массивные внутрочерепные кровоизлияния произошли у 20 беременных и рожениц с преэклампсией (26,7 ± 5,1%), в том числе в 4 случаях — без эклампсии. Кроме того, в 19 из 63 протоколов (30,1 ± 5,8%) в тканях мозга отмечены множественные ишемические и некробиотические изменения.

Кроме обширных субарахноидально-паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний и кровоизлияний в ткань мозга с прорывом в систему желудочков, разрушением долей мозга, обычными являлись небольшие очаговые кровоизлияния с деструкцией подлежащих отделов мозга.

Патогномоничным для ДВС-синдрома и фактически повторяющим изменения в печени при HELLP-синдроме было сочетание распространенных очагов ишемии, некрозов и множественных очагов мелких кровоизлияний в разные отделы мозга.

Ишемические очаги вплоть до ишемических инсультов размерами до 4 см и очаги некрозов также отличались широким захватом разных отделов мозга: очаговые некрозы коры и белого вещества мозга, субтотальный и очаговые некрозы гипофиза и др.

Кровоизлияния распространялись на кору и белое вещество, зрительный бугор, мозжечок, ткани полушарий, в мягкие мозговые оболочки и др. Периваскулярные кровоизлияния сопровождалась формированием очагов некрозов вокруг сосудов.

Этим изменениям сопутствовали тромбоз капилляров, многочисленные мелкие фибриновые тромбы или распространенный тромбоз мелких сосудов с некрозами стенок, неравномерное расширение и полнокровие сосудов с развитием эритростаза.

Частота патологических изменений, характерных для ДВС, в структурах головного мозга была примерно одинаковой в группах. Исключение составили случаи родов, осложненных кровотечением, которые сопровождалась наименьшей частотой патологии сосудов мозга, и случаи отсроченных кровотечений, где встречаемость этих изменений была наибольшей (табл. 22). Высокая частота встречаемости тромбогеморрагических поражений мозга при кровотечениях, развивающихся после окончания родов, включая 2–4-е и более поздние сутки послеродового периода, очевидно, может быть объяснима достаточно длительным,

Таблица 22

**Частота геморрагического инсульта и других повреждений ЦНС
в разных клинических группах**

Показатели	Число случаев в группе	Инсульт, число	Другие повреждения мозга, число	Всего повреждений, характерных для ДВС	Повреждения, характерные для ДВС, %
Смерть при беременности	10	5	0	5	50,0 ± 15,8
ПОНРП	17	3	6	9	52,9 ± 12,1
Роды без кровотечения	21	7	8	15	71,4 ± 9,9
Раннее послеродовое кровотечение	19	2	3	5	26,3 ± 10,1
Отсроченное кровотечение	8	3	4	7	87,5 ± 11,7
Итого	75	20	21	41	

иногда многодневным волнообразным течением клиники синдрома ДВС в этих случаях.

Повреждение почек, характерное для преэклампсии, обсуждено в соответствующем разделе.

Патогномоничные для ДВС-синдрома изменения в почках включали в себя кровоизлияния под капсулу, в межзубчатую ткань и пирамиды, а также в другие отделы. Множественные мелкие кровоизлияния на поверхности почек сочетались с множественными некрозами паренхимы вплоть до двустороннего кортикального некроза. Множественные кровоизлияния находили в слизистой оболочке почечных лоханок, мочевого пузыря, в паравезикальной клетчатке. Очень частым было одновременное тяжелое повреждение надпочечников в виде обширных кровоизлияний, очагов расплавления ткани и некрозов.

При гистологическом исследовании тканей почек находили расширение капилляров с заполнением их свежими или лизированными эритроцитами, многочисленные тромбы в просвете мелких сосудов почек (тромбоцитопеническая микроангиопатия), некроз эпителия прямых и извитых канальцев и другие изменения.

Частота указанных патоморфологических изменений и, соответственно, частота развития ОПН варьировала при разных клинических проявлениях синдрома ДВС. Наиболее часто отмеченные изменения сопровождали случаи ПОНРП (табл. 23).

Таблица 23

Частота поражения почек в разных клинических группах

Показатели	Число случаев в группе	Фоновая патология почек, число	ОПН, число	ОПН, % в группе
Смерть при беременности	10	3	0	0
ПОНРП	17	10	15	88,2 ± 7,8
Роды без кровотечения	21	4	3	14,3 ± 7,6
Раннее послеродовое кровотечение	19	6	9	47,4 ± 11,4
Отсроченное кровотечение	8	5	5	62,5 ± 17,1
Итого	75	28	32	

Высокая частота встречаемости ОПН отмечена в случаях отсроченного кровотечения с острым клиническим проявлением синдрома ДВС на 2–5-е сутки послеродового периода. Очевидные причины изменений, патогномоничных для ДВС, в этой группе те же, что и для поражения мозга: длительность фазы коагулопатии и ее волнообразное течение.

Наконец, изменения, характерные для синдрома ДВС и реализовавшиеся в состоянии ОПН, достаточно часто сопровождали случаи массивных кровотечений во время родоразрешения. Это обстоятельство является еще одним подтверждением генерализации сосудистых событий при синдроме ДВС.

Морфологические признаки синдрома ДВС присутствовали во всех без исключения органах и тканях.

Расстройство функции внешнего дыхания в течение всех дней послеродового периода наблюдалось фактически во всех случаях. На аутопсии множественные кровоизлияния отмечены в слизистой оболочке трахеи, бронхов, разных долей легких, рассеянные очаговые кровоизлияния — в париетальной и висцеральной плевре. Характер и размеры кровоизлияний были различными — от крупноочаговых и пятнистых очаговых до мелких. Кровоизлияния в плевру и под плеврой сочетались с кровянистым трансудатом в плевральных полостях вплоть до развития гемоторакса. При гистологическом исследовании находили множественные диапедезные кровоизлияния и гемосидероз в межальвеолярных пространствах, фрагментацию и агрегацию тромбоцитов в микроциркуляторном русле легких.

Фактически обязательными находками были множественные мелкие и сливные кровоизлияния под эндокард, в эпикард, папиллярные мышцы желудочков сердца и в перикард.

Очень частой мишенью для проявлений синдрома ДВС становился желудочно-кишечный тракт. Множественные мелкоочаговые и сливающиеся кровоизлияния в слизистую и под слизистую оболочку желудка сочетались с формированием большого числа острых эрозий диаметром 0,3–0,6 см и тромбозом мелких сосудов. В просвете желудка, а также тонкой и толстой кишки часто находили жидкую кровь. Типичными были кровоизлияния в стенку кишки, в поджелудочную железу, пищевод, диафрагму, селезенку, в висцеральную и париетальную брюшину органов брюшной полости.

Даже при отсутствии клиники и патологоанатомических находок, характерных для HELLP-синдрома (обширные кровоизлияния в ткань, под капсулу печени и обширные некрозы), в большинстве случаев выявляли мелкоочаговые (до 1,0 см в диаметре) кровоизлияния и нарушение структуры долек печени за счет мелких некрозов и геморрагического пропитывания паренхимы.

Множественные мелко- и крупноочаговые кровоизлияния находили в клетчатке средостения, по ходу трахеи и аорты, в околопочечной, околопузырной клетчатке, на коже, в мягких тканях конечностей, гематомы в областях швов и инъекций.

Морфологические проявления синдрома ДВС были всегда значительными в области полового аппарата.

Не только в случаях ПОНРП, но и во многих других случаях, особенно связанных с массивным кровотечением в родах, находили кровоизлияния в миометрий вплоть до геморрагического пропитывания всех слоев и разволокнения ткани на всю толщину стенки матки. Обширные расслаивающие кровоизлияния миометрия иногда сочетались с его резким отеком, а также кровоизлияниями разной степени давности в децидуальной ткани и смешанными тромбами в просветах сосудов разного калибра. В ряде случаев отмечены кровоизлияния и некрозы в шейке матки, забрюшинной клетчатке, очень часто — кровоизлияния в широкую маточную связку, маточные трубы, ткань яичников, стенку влагалища.

Синдром ДВС сопровождался выраженным венозным полнокроем, перераспределением крови из полостей сердца, крупных сосудов и секвестрацией в венах и венах. Расстройство кровообращения характеризовалось образованием разной давности мелких тромбов в капиллярах и мелких сосудах, наличием в просветах сосудов гемолизированных эритроцитов, множественными дисцирку-

ляторными некрозами в сочетании со свежими перифокальными кровоизлияниями, очагами геморрагического пропитывания тканей.

Эти и другие находки служили основанием для внесения в патологоанатомический диагноз, помимо «синдрома ДВС», таких определений, как «генерализованное нарушение микроциркуляции», «геморрагический синдром», «тромботическая микроангиопатия».

Представляется, что патоморфологические данные убедительно свидетельствуют в пользу диссеминации тромбогеморрагического процесса с захватом всей сосудистой системы как основного индуктора развития преэклампсии и ее осложнений. Причины диссеминации могут быть различными: фоновая соматическая, эндокринная патология, врожденные и приобретенные нарушения гемостаза, инфекция и другие процессы, блокирующие возможность физиологического развития и течения беременности.

Клинические проявления синдрома ДВС были различными.

1. Анализ случаев ПОНРП позволяет сделать вывод, что индуктор этой патологии — коагулопатическая фаза ДВС-синдрома, которая развивается еще во время беременности, до начала родов. Массивные, расслаивающие всю толщину миометрия кровоизлияния, включая участки, расположенные далеко от прилежащей плаценты, не могут быть объяснимы только имбибицией мышечной ткани кровью из ретроплацентарной гематомы. Скорее имеется обратный процесс, когда коагулопатическая (геморрагическая) фаза нарушений гемостаза проявляется в наиболее уязвимой области, области маточно-плацентарного кровотока с результатом в виде преждевременной отслойки плаценты. О возможности проявления геморрагической фазы еще до родоразрешения свидетельствуют такие встречающиеся у беременных симптомы, как носовые кровотечения, образование гематом в местах пункций вен и др.

К высоким рискам развития ПОНРП, несомненно, относятся фоновые заболевания почек, частота встречаемости которых при этой патологии самая высокая. Болезни почек, осложненные артериальной гипертензией, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена неизбежно сопровождаются дисфункцией эндотелия, что может предрасполагать к более интенсивной и ранней активации тромботических, а затем и геморрагических процессов во время беременности.

Доказательством значения артериальной гипертензии как индуктора коагулопатической фазы синдрома ДВС во время беременности со следствием в виде развития ПОНРП является высокая частота повреждения мозговых структур ($52,9 \pm 12,1\%$) в этой группе погибших.

Показано, что у женщин с артериальной гипертензией пятикратно возрастают риски развития ПОНРП по сравнению с беременными, не имеющими такой патологии, а назначение антигипертензивных препаратов не снижает эти риски [317].

Не случайно полагают, что в большинстве случаев ПОНРП лежит хронический процесс в виде повреждения структуры спиральных артерий с последующим развитием децидуальных некрозов и инфарктов [59].

Отмечено значение неполной инвазии трофобласта, недостаточного децидуального превращения сосудов маточно-плацентарных отделов эндометрия с повышением их резистентности к кровотоку и других факторов при этой патологии [12].

Сохранению жидкого состояния крови в межворсинчатом пространстве в значительной степени способствует аннексин V, липокортин из семьи клеточных белков, экспрессируемый на мембране синцитиотрофобласта и обладающий мощным антикоагулянтным действием. Показано, что концентрация аннексина V нарастает параллельно нарастанию тяжести гестоза, но резко снижается в случаях ПОНРП [12].

Поврежденная децидуальная ткань (клеточная гипоксия) усиливает экспрессию тканевого фактора. Тканевой фактор, являясь индуктором коагуляционного каскада, способствует образованию тромбина. Тромбин, в свою очередь, индуцирует дальнейшее усиление продукции тканевого фактора и стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов. Эти процессы неизбежны в случаях преэклампсии и сопутствующих ей осложнений (плацентарная недостаточность, задержка развития и антенатальная смерть плода).

Усиление экспрессии тканевого фактора в клетках децидуальной ткани может быть связано как с непосредственным ее повреждением, так и с опосредованным влиянием фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). ФРСЭ также экспрессируют поврежденные клетки децидуальной оболочки.

Генерация тромбина, усиленная вследствие отмеченных и других процессов, приводит к выраженным локальным изменениям, резко повышая агрегацию эндотелиальных клеток и влияя на процессы апоптоза. Неизбежное в результате снижение маточно-плацентарного кровотока приводит к каскаду молекулярных эффектов, способствующих развитию гипоксии, тромбозов, воспаления и дисфункции эндотелия, ухудшая исходы беременности [218, 194].

Тромбин относят к утеротоническим факторам, связывая его влияние на миометрий и гипертенус, свойственный ПОНРП, с опосредованными внутриклеточными сигнальными механизмами, сравнимыми с таковыми у классических утеротонических агентов [145].

Очевидна связь процессов усиления локальной генерации тромбина и локального повреждения эндотелия (маточно-плацентарный кровоток) с процессами, происходящими в других отделах сосудистой системы организма беременной женщины. Продукция (образование) больших количеств тромбина с его поступлением в общее сосудистое русло способствует быстрой индукции коагуляционного каскада с неизбежным развитием синдрома ДВС.

Свидетельствами тяжести и глубины стадии диссеминированного тромбоза в случаях ПОНРП являются самая высокая частота развития ОПН ($88,2 \pm 7,8\%$), самая низкая концентрация фибриногена (1,27 г/л, ДИ 0,25–2,7) и самая низкая активность протромбина по Квику (59,0%, ДИ 48–100) по сравнению с другими клиническими группами (табл. 24).

Массивная кровопотеря в случаях ПОНРП (40–50% ОЦК и более) всегда связана с двойным нарушением гемостаза: потерей коагуляционного потенциала и несостоятельностью сократительной функции миометрия.

2. Драматичность ситуации, связанной с развитием коагулопатического кровотечения во время родов, хорошо известна врачам-акушерам. Как правило, кровотечение в родах начинается в первые минуты раннего послеродового периода. Нередко его предваряют петехиальные высыпания на грудной клетке, передней брюшной стенке, «мраморность» кожи, наблюдаемые в первом периоде родов

Динамика показателей гемостаза в разных клинических группах

Показатели	ПОНРП		Кровотечение в родах		Отсроченное кровотечение		Без кровотечений	
	Крово-течение	На 2-3 сутки	Крово-течение	На 2-3 сутки	Крово-течение	На 2-3 сутки	Беременность, роды	2-3 сут после родов
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	83,6	71,2	56,7	68,6	75,8	50,7	114,4	89,6
ДИ	20-170	60-80	20-100	43-110	49-145	28-100	41-156	51-145
Фибриноген, г/л	1,27	3,64	1,67	5,21	4,0	5,45	6,1	5,43
ДИ	0,25-2,7	2,7-4,5	0,5-2,5	3,8-6,0	1,0-5,2	2,7-8,5	5,3-7,0	5,0-6,0
Активность протромбина по Квику, %	59,0	69,7	72,6	87,4	67,1	77,7	93,2	93,2
ДИ	48-100	42-89	36-89	62-112	36-94	60-100	61-125	61-125

или еще во время беременности. К предвестникам коагулопатического кровотечения также можно отнести всю клинику преэклампсии-эклампсии, отражающую стадию диссеминированной тромботической микроангиопатии. Это олиго-, анурия, недостаточность функции печени, включая HELLP-синдром, симптомы нарушения мозгового кровообращения.

Массивность маточного кровотечения обычно обусловлена не только нарушением гемостаза, но также возможным парезом сосудов и потерей (снижением) сократительной функции миометрия. Кроме того, в случаях коагулопатических кровотечений во время родов отмечена самая высокая частота HELLP-синдрома. Он сопутствовал 12 из общих 19 случаев послеродовых кровотечений ($63,1 \pm \pm 11,1\%$), создавая дополнительное ослабление коагуляционного звена гемостаза за счет нарушения биосинтеза прокоагулянтов в пораженной печени.

Нарушения гемостаза проявляются в генерализации кровотечения. Не случайно заключительную стадию синдрома ДВС определяет фраза «течет отовсюду». Помимо кровотечения из любых вколов, разрезов и др., образуются спонтанные гематомы на конечностях и отдельных участках тела. Время свертывания или крайне удлинено, или не определяется.

В случаях послеродовых коагулопатических кровотечений происходит очень интенсивное потребление прокоагулянтов на стадии диссеминированного внутрисосудистого тромбоза. Об этом свидетельствуют фактически такие же низкие показатели концентрации фибриногена, числа тромбоцитов и активности протромбина по Квику, как и в случаях ПОНРП (см. табл. 24).

Массивность кровопотери, объединяющая коагулопатические кровотечения во время родов и ПОНРП, сказывается на продолжительности жизни после родоразрешения: соответственно смерть 10 из 19 и 5 из 17 женщин в этих группах наступила в первые часы (до суток) от момента родоразрешения (см. табл. 25).

Таким образом, как кровотечение, индуцированное ПОНРП, так и коагулопатическое кровотечение в родах, являясь следствием активации и диссеминации процесса внутрисосудистого микротромбоза, демонстрируют разное время перехода в фазу истощения гемостатического потенциала — еще во время беременности (ПОНРП) или в уже процессе родоразрешения (кровотечение в родах).

3. Клиническая картина «отсроченного кровотечения», то есть развившегося спустя несколько часов, но чаще спустя 2–3 и более дня после родов, не осложненных патологической кровопотерей, имела свои особенности.

О длительности и тяжести диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови свидетельствовали:

- 1) самая высокая частота поражения мозга ($87,5 \pm 11,7\%$); поражения имели преимущественно ишемический характер, сопровождалась распространенным тромбозом капилляров и мелких сосудов, периваскулярными кровоизлияниями и образованием очагов некрозов вокруг сосудов; в этой же группе отмечена самая высокая встречаемость эклампсии — эпизоды приступов эклампсии отмечены у всех 8 беременных, в том числе с их повторением в послеродовом периоде у 2 родильниц;
- 2) высокая частота фоновой патологии почек (5 из 8 случаев или $62,5 \pm 17,1\%$);
- 3) выраженные признаки гемоконцентрации в конце беременности с сохранением достаточно высоких показателей вплоть до развития кровоте-

ния: концентрация эритроцитов соответственно 4,4, ДИ — 4,1–4,6 и 3,56, ДИ — 3,2–3,9, Ht — 0,44–0,41 л/л.

До развития кровотечения в клинической картине наблюдались заторможенность, вялость, затруднения при вступлении в контакт. Показанием к родоразрешению, как правило, были приступы эклампсии. В послеродовом периоде кровотечение индуцировали дополнительные вмешательства: например, трахеостомия. Иногда кровотечение начиналось спонтанно: гемоперитонеум через 10 дней после операции кесарева сечения с отсутствием видимого источника кровотечения при ревизии брюшной полости или маточное кровотечение с одновременным промоканием послеоперационной повязки и гематурией.

Характерным было спонтанное образование гематом на разных участках тела (паховая область, область швов на передней брюшной стенке). Даже при условии обильного кровотечения и заметного падения концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, как правило, сохранялось приемлемое для гемостаза число тромбоцитов, в пределах нормальных значений оставалось АПТВ (25–39 с), имелась тенденция к укорочению тромбинового времени как свидетельства достаточности фибриногена (24–28 с) и редко значительно снижалась его концентрация. По результатам срочного гемостазиологического скрининга и заключениям врачей гематологической бригады снижение коагуляционного потенциала обычно имело умеренный характер.

В ряде случаев эпизоды кровотечений были волнообразными, с определенной повторяемостью, которую можно определить как состояние «тромбоз — геморрагия». После окончания кровотечения почти всегда происходило быстрое значительное повышение концентрации фибриногена (4,9–6,9–7,8–8,3 г/л), что, скорее всего, было связано с сопутствующим воспалительным процессом.

Очевидно, что в случаях отсроченных кровотечений длительность нарушений в системе гемостаза с их волнообразным проявлением поддерживали как патофизиологические процессы, связанные с преэклампсией, так и наслоение на этот фон последующих событий: полиорганной недостаточности, гнойно-воспалительных заболеваний. К развитию таких событий, возможно, предрасполагала сравнительно большая по сравнению с другими группами продолжительность жизни (в среднем 10,2 суток) после родоразрешения (табл. 25).

4. В случаях, не осложненных кровотечением (ДИ объема учтенной кровопотери при спонтанных родах 150–400 мл, при операции кесарева сечения — 300–700 мл), на протяжении всей продолжительности жизни в стационаре наблюдалось сохранение глобулярного объема крови. Число эритроцитов составляло $3,94 \times 10^{12}/л$ (ДИ 3,2–4,8) в процессе родоразрешения и $3,28–3,5 \times 10^{12}/л$ в послеродовом периоде (см. табл. 19).

Беременные женщины, как правило, поступали с клиникой тяжелой преэклампсии и высокой артериальной гипертензией (190/140–200/145 мм рт.ст.). У некоторых из них имелся фон в виде гломерулонефрита с хронической артериальной гипертензией. Частыми симптомами при поступлении были головная боль, мелькание «мушек», ухудшение зрения, спутанность сознания вплоть до гипоксической энцефалопатии. В части случаев приступы эклампсии регистрировались еще до поступления с их повторением в стационаре перед родоразрешением или после него.

Таблица 25

**Продолжительность жизни больных от момента родоразрешения
в разных клинических группах**

Показатели	ПОНРП	Кровотечение в родах	Отсроченное кровотечение	Роды без кровотечения
Продолжительность жизни: М + (ДИ)	4,6 сут (10 мин — 41 сут)	2,8 сут (40 мин — 17 сут)	10,2 сут (15 ч — 20 сут)	5,05 сут (5 ч — 19 сут)
Продолжительность жизни менее 1 ч, число	3	3	0	0
Более 1–24 ч, число	2	7	1	3
Более 24 ч — 3 сут, число	3	4	2	5
Более 3–5 сут, число	3	3	0	7
Более 5–41 сут, число	6	2	5	6
Итого	17	19	8	21

Частота эклампсии в этой группе была очень высокой: эпизоды приступов отмечены у 18 из 21 беременной, или в $85,7 \pm 7,2\%$. Каждый третий случай эклампсии закончился развитием геморрагического инсульта. Однако частота фактически необратимых изменений мозга в целом была намного выше.

На аутопсии в разных случаях отмечены тотальная деструкция вещества головного мозга, множественные очаги выпадения нейронов головного мозга с их локализацией в разных долях и стволе. Находили множественные кровоизлияния в коре и белом веществе, распространенные ишемические изменения нервных клеток с кашицеобразной консистенцией тканей полушарий головного мозга, стиранием границ серого и белого вещества или тотальное размягчение тканей мозга. Указанные изменения дополняли тяжелый отек головного мозга с развитием дислокационного синдрома и вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие.

В отличие от других групп в настоящей группе преимущественное и тяжелое повреждение тканей головного мозга реже сочеталось с поражением других жизненно важных органов: отмечены лишь три случая ОПН и HELLP-синдрома ($14,3 \pm 7,6\%$).

Гемостазиологические изменения в этой группе были минимальны. В пределах, достаточных для адекватного гемостаза, сохранялось число тромбоцитов, достаточной — активность протромбина по Квику (см. табл. 24). На протяжении всего периода наблюдения удерживалось состояние гиперфибриногемии (концентрация фибриногена $5,3-7,0$ г/л). Во время беременности наблюдалась тенденция к гемоконцентрации: число эритроцитов $4,2 \times 10^{12}/л$, концентрация гемоглобина $131,1$ г/л.

При фактическом отсутствии в этой группе клинических проявлений ДВС-синдрома патогномичные для него признаки всегда определяли на аутопсии, а генерализованные нарушения микроциркуляции выносили даже в основной патологоанатомический диагноз. Они включали в себя неравномерное расширение и полнокровие сосудов с наличием в них тромбов, множественные кровоиз-

лияния на париетальной брюшине, слизистых оболочках и в тканях внутренних органов, множественные очаги некрозов разной локализации, включая брыжейку кишки, поджелудочную железу (поверхностный панкреонекроз). Тромбоз в ряде случаев определяли и на уровне более крупных сосудов (вены печени, малого таза, позвоночных сосудов).

Специфическая терапия синдрома ДВС представляет большие сложности в связи с риском отрицательного влияния препаратов разного механизма действия как на коагуляционный потенциал (усиление кровотечения), так и на антикоагулянтную защиту (риск тромбозов, сохранение функциональной недостаточности жизненно важных органов). Вместе с тем непрерывный процесс создания, исследования и внедрения препаратов с целью коррекции нарушений гемостаза в разные фазы синдрома ДВС позволяет рассчитывать на определенный прорыв в этом направлении.

Что касается акушерской практики, главный принцип успешного лечения синдрома ДВС — своевременный диагноз и срочное устранение причины его развития. Применительно к преэклампсии с яркой клинической картиной синдрома ДВС, выражающейся как минимум в нарушении функции мозга, почек и печени, следует признать, что своевременное прекращение беременности будет способствовать и устранению синдрома ДВС. В целом при диагнозе синдрома ДВС во время беременности, независимо от причины его развития, родоразрешение является главным компонентом лечения.

Тщательный контроль состояния гемостаза обязателен при беременности, тем более при ее осложнении преэклампсией. К сожалению, вопрос динамического контроля хотя бы числа тромбоцитов, активности протромбина по Квику и Д-димеров во время беременности пока открыт.

Недостаточность внимания к лабораторному контролю гемостаза при беременности, осложненной гестозом, является причиной запоздалого выявления синдрома ДВС. Как правило, диагноз синдрома возникает только в момент кровотечения.

Препараты заместительной терапии при синдроме ДВС. Для коррекции коагуляционного дефекта необходимы достаточно большие дозы *свежезамороженной плазмы* (СЗП): начальная — 15 мл/кг, общая — 30 мг/кг (обеспечение полной коррекции дефекта).

СЗП показана при кровотечении, сопровождающемся снижением активности протромбина по Квику или АПТВ. Хотя нет данных, что введение СЗП стимулирует активацию системы свертывания крови, ее применение в отсутствии кровотечения и только на основании удлинения времени указанных тестов не рекомендуется.

При кровотечении на фоне гиперволемии (ОПН), когда трансфузия больших объемов СЗП представляет собой дополнительный риск, предлагают использовать концентраты факторов. В то же время концентраты, в отличие от СЗП, содержат лишь отдельные компоненты гемостаза, что не может полностью устранить глобальную недостаточность факторов коагуляции, характерную для синдрома ДВС.

Одним из таких препаратов является *криопреципитат* — белковый препарат, изогенный плазме крови человека. Криопреципитат содержит 100 ЕД фактора VIII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор (фактор XII). Поэтому по-

казание к его применению — состояния гемофилии, связанные со снижением активности антигемофильных глобулинов (фактор VIII, фактор Виллебранда).

В случаях синдрома ДВС введение криопреципитата допустимо только при тяжелой гипофибриногемии (фибриноген менее 1,0 г/л), которая не устраняется введением СЗП. Одна доза криопреципитата поднимает уровень фибриногена на 50 мг/л.

Контроль концентрации фибриногена представляется важным. В обсервационном исследовании показано, что у 100% женщин с концентрацией фибриногена после родов менее 2 г/л развивается кровотечение, тогда как у 80% женщин с уровнем фибриногена более 4,0 г/л тяжелого кровотечения не бывает [93].

Вместе с тем следует помнить, что после родов, осложненных массивным кровотечением, как правило, происходит быстрое повышение коагуляционного потенциала, что усиливает риск развития тромбозов.

Анализ собственного материала показал быстрое, происходящее уже на 2–3-и сутки после кровотечения восстановление гемостатического уровня протромбинового индекса и числа тромбоцитов с одновременным развитием гиперфибриногемии.

Такие изменения в системе гемостаза особенно характерны для случаев коагулопатии в родах: состояние гипофибриногемии во время кровотечения (1,67 г/л, ДИ 0,5–2,5 г/л) уже ко 2–3-м суткам после остановки кровотечения меняется на состояние гиперфибриногемии: фибриноген 5,21 г/л, ДИ — 3,8–6,0 г/л (см. табл. 24).

Другим концентратом прокоагулянтов является препарат «Октаплекс, 500 МЕ» («Octaplex», Швеция). В одном флаконе этого комплексного концентрата протромбина содержатся фибриноген, факторы VII, IX, X, антикоагулянты (протеины С и S) и гепарин. Основное показание к применению препарата — лечение и профилактика кровотечений, вызванных приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса. В то же время имеется предостережение о риске усиления коагулопатии активированными компонентами комплекса.

В последние 10–12 лет для лечения массивных акушерских кровотечений, связанных с ДВС-синдромом, стали применять *рекомбинантный активированный фактор VII* («NovoSeven», Дания). Фактор VII — это индуктор гемокоагуляционного каскада при повреждении кровеносных сосудов (внешний путь свертывания крови). Ранение тканей сопровождается выделением тканевого фактора, который активирует фактор VII. Комплекс (ТФ + ФVIIa) запускает процесс коагуляции, активируя фактор X.

Препарат НовоСевен активирует фактор X как по ТФ-зависимому механизму, так и через связь с активированными тромбоцитами. Препарат был лицензирован для лечения тромбастении Гланцмана и врожденной или приобретенной гемофилии, связанной с дефицитом фактора VII. Однако очень скоро его начали использовать для лечения послеродовых кровотечений, обусловленных синдромом ДВС [78, 44, 173]. Более того, препарат стали рассматривать как «новое оружие акушерской армии» для лечения массивных акушерских кровотечений [224].

Между 2005 и 2010 гг. в 18 клиниках Японии получили лечение рекомбинантным фактором VIIa 25 женщин с послеродовым кровотечением. Кровотечение было остановлено в 64% случаев (16 пациенток), уменьшено по интенсивно-

сти — в 32% (8 пациенток). Неэффективным лечение оказалось лишь в 1 случае. Отмечено значительное снижение объема перелитых продуктов крови на фоне введения препарата НовоСевен. Гистерэктомия потребовалась лишь в 2 случаях. У 3 пациенток в дальнейшем отмечено четыре эпизода малых тромботических событий. Авторы полагают, что препарат обладает высоким терапевтическим эффектом при массивных акушерских кровотечениях [193].

В 2010 г. был разработан, а в 2013 г. подтвержден стандарт лицензии на использование препарата НовоСевен в случаях приобретенной коагулопатии. В нем отмечено, что при назначении препарата необходимо взвесить преимущества в виде предотвращения неконтролируемого кровотечения и риски тромботических осложнений.

Перед введением рекомбинантного фактора VIIa предложено выполнение ряда условий:

- 1) адекватная коррекция гиповолемии;
- 2) внимание к коррекции уровня прокоагулянтов, что включает концентрацию фибриногена более 0,5 г/л и число тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ или предварительное введение криопреципитата и/или тромбоцитного концентрата;
- 3) коррекция метаболического ацидоза, так как эффективность препарата снижается при $\text{pH} \leq 7,20$;
- 4) введение препаратов кальция соответственно объему трансфузии эритроцитсодержащих сред;
- 5) обеспечение состояния нормотермии, что необходимо для эффективной функции других прокоагулянтов, тогда как фактор VIIa проявляет свое действие при любой температуре;
- 6) повышение гематокрита до 0,24 л/л, что облегчает образование свертков;
- 7) оценка необходимости введения других агентов (апротинин, транексамовая кислота, синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин).

Рекомендуемые дозы введения:

- 1) начальная — 90–100 мкг/кг внутривенно в течение 2–5 мин, не смешивая с другими препаратами;
- 2) наблюдение 1–2 ч (максимум). Если темп кровотечения не снижается, показано введение 2-й дозы (еще 90–100 мкг/кг);
- 3) дальнейшее применение препарата в конкретном эпизоде кровотечения не рекомендуется.

Гемостаз включает комплексное взаимодействие между тремя главными компонентами: тромбоцитами, эндотелием и коагуляционным каскадом [331]. В процессе осложнения беременности преэклампсией число тромбоцитов снижается, что связано с усилением их активации с потреблением на фоне микроангиопатии и синдрома ДВС [26, 186, 217]. Полагают, что активация тромбоцитов усиливается и в процессе нормальной беременности [161, 284].

Критическая тромбоцитопения ($< 50 \times 10^9/\text{л}$ в случаях кровотечения или его риска) — серьезное препятствие для коррекции гемостатического потенциала. Поэтому в случаях критического снижения числа тромбоцитов может возникнуть необходимость их трансфузии. Отсутствие кровотечения и рисков кровотечения является противопоказанием для введения концентрата тромбоцитов.

Отношение к введению стандартного концентрата тромбоцитов должно быть очень осторожным. Небольшое число тромбоцитов (около $55 \times 10^9/\text{л}$), получаемое из одной дозы консервируемой крови, приводит к необходимости использовать в концентрате кровь от нескольких доноров. Это повышает риск вирусного заражения и развития анафилактических реакций. Введение концентратов тромбоцитов способствует аллоиммуннизации и рефрактерности к дальнейшему их применению.

Антифибринолитические препараты — еще один класс медикаментозных средств, используемых для лечения острых форм синдрома ДВС.

Следует напомнить, что фибринолитическая система представлена неактивным предшественником (плазминоген), его активаторами (превращение плазминогена в активный плазмин) и ингибиторами, блокирующими активацию плазминогена.

Наиболее эффективные активаторы — тканевой активатор плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA) и урокиназа или урокиназный активатор плазминогена (urokinase plasminogen activator, u-PA).

Наиболее эффективный ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Из клеток трофобласта впервые выделен еще один ингибитор — PAI-2 [55].

В дальнейшем было показано, что PAI-2 синтезируют также клетки эндотелия, тромбоциты, мегакариоциты, макрофаги, моноциты. Доказаны участие PAI-2 в реакциях воспаления и зависимость концентрации PAI-2 от массы плаценты и срока беременности. Полагают, что PAI-2 является главным ингибитором активатора плазминогена плацентарного происхождения [148, 174].

Система фибринолиза защищает сосудистую сеть от распространенного, массивного отложения фибриновых свертков, неизбежного в стадии пролонгированного процесса коагуляции на фоне усиленной генерации тромбина. Хорошо известным следствием недостаточной функции системы фибринолиза является развитие полиорганной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Поэтому активация фибринолиза как реакция на появление фибриновой сети при синдроме ДВС, с одной стороны, выполняет защитную функцию, а с другой, может способствовать массивному кровотечению.

В связи с этим отношение к антифибринолитическим препаратам, как и к другим препаратам, применяемым в лечении коагулопатических кровотечений, неоднозначное.

Очевидна крайняя необходимость применения антифибринолитических препаратов на стадии вторичного фибринолиза при синдроме ДВС, то есть в фазе «течет отовсюду».

В то же время, учитывая значение фибринолитической системы в устранении фибриновых свертков и сохранении проходимости сосудистого русла, не все специалисты допускают применение антифибринолитических препаратов при кровотечении, не связанном со вторичным фибринолизом [226, 167].

Предостережения в связи с их использованием при акушерских кровотечениях связывают с повышенным риском тромбозов и эмболий за счет усиления гемокоагуляционного потенциала во время беременности.

В качестве антифибринолитических препаратов преимущественно используют:

- 1) препараты апротинина — гордокс, трасилол (ампулы по 10 мл или 100 тыс. КИЕ) и контрикал (ампулы по 10 тыс. АТрЕ);
- 2) транексамовую кислоту (Трансамча, Экзацил), ампулы 50 мг.

Если место препаратов апротинина уже достаточно определено в связи с их длительным применением в клинической практике, то в отношении использования транексамовой кислоты имеются определенные разногласия.

Обзор результатов применения транексамовой кислоты свидетельствует, что ее введение примерно на 30% снижает потребность в трансфузиях крови, хотя влияние на смертность пациентов не ясно и не исключена вероятность увеличения частоты побочных эффектов [264].

К побочным эффектам на введение антифибринолитических препаратов, тем более без подтверждения патологического фибринолиза, относят развитие инсультов, венозных тромбозов, сохранение состояния полиорганной недостаточности, индуцированной синдромом ДВС, и другие осложнения.

Поэтому полагают, что до получения достаточных сведений о безопасности применения транексамовой кислоты при акушерском кровотечении, связанном с синдромом ДВС, от этого метода лечения лучше воздержаться [276].

С другой стороны, увеличивается число работ, в которых показана достаточная безопасность и, вместе с тем, эффективность транексамовой кислоты при акушерских кровотечениях и целесообразность ее назначения при синдроме ДВС с активацией системы фибринолиза, осложненной тяжелым кровотечением.

Также показано, что применение транексамовой кислоты с целью профилактики в случаях высокого риска кровотечения во время операции кесарева сечения или в послеродовом периоде родов не вызывает серьезных побочных эффектов [253].

Антикоагулянтная терапия синдрома ДВС допустима на стадии активации процесса коагуляции. Основанием и временем для применения антикоагулянтных препаратов является фаза активации системы гемостаза с развитием микротромбозов. Полагают, что в эту фазу повышен риск не только развития полиорганной недостаточности, но и локальных сосудистых тромбозов в целом. Этому способствуют дополнительные факторы риска — иммобилизация, хирургические вмешательства, введение сосудистых катетеров и др. [102]. Риск усилен у пациентов с наследственными и приобретенными формами тромбофилии.

В неотложной клинической практике используют препараты НМ-гепаринов и антикоагулянтные концентраты.

Первый опыт применения антикоагулянтов связан с использованием гепарина, который, высвобождаясь из гранул тучных клеток или базофилов, быстро связывается с антитромбином, тромбоцитарным фактором 4, рецепторами к макрофагам в эндотелии и другими компонентами. Гепарин совместно с антитромбином ограничивает эффект тромбина, нейтрализует действие фактора Ха, блокирует полимеризацию мономеров фибрина.

С началом использования гепарина была показана его эффективность в отношении нормализации показателей коагулограммы у пациентов с синдромом ДВС [105, 152].

Создание препаратов низкомолекулярных гепаринов обеспечило ряд преимуществ гепаринотерапии. Низкомолекулярные гепарины оказались более эффек-

тивными в отношении нейтрализации фактора Ха, важного индуктора скорости образования тромбина, они блокируют прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия и обладают очень длительным периодом полураспада. Это позволяет достигать эффекта при их применении всего 1–2 раза в сутки.

Показана целесообразность и эффективность использования препаратов низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбозов в разных клинических ситуациях, сопровождающихся синдромом ДВС [261].

Поэтому введение нефракционированного гепарина под контролем АПТВ или введение препаратов низкомолекулярного гепарина в фазу активации системы гемостаза с обязательным учетом клинических проявлений синдрома ДВС рекомендовано Международным обществом по тромбозам и гемостазу [167].

Обсуждение антикоагулянтных концентратов приведено больше для справки, чем для практического использования.

Следует отметить, что основная часть исследований по применению антикоагулянтных концентратов выполнена на больных сепсисом. Уже один этот факт, даже без учета многих специфических рисков, связанных с беременностью, ограничивает их использование в акушерской практике.

Для лечения синдрома ДВС у больных сепсисом используют концентрат антитромбина и рекомбинантный активированный протеин С человека.

Что касается концентрата антитромбина, то его применение с начала 1980-х годов показало эффективность в плане улучшения лабораторных показателей, но клинический эффект остается спорным [350].

Антикоагулянтная роль активированного протеина С в системе гемостаза хорошо изучена. Он оказывает блокирующий эффект на факторы Va и VIIa, которые выполняют ряд значимых функций в формировании коагуляционного каскада. Важной функцией этих активированных факторов является их участие в образовании тромбина, ключевого генератора формирования фибриновых свертков: фактор Va совместно с фактором Ха участвует в активации протромбина, а фактор VIIa является участником образования комплекса протромбиназы.

Рекомбинантный препарат активированного протеина С (Drotrecogin alfa), как и антитромбин, преимущественно апробирован на моделях синдрома ДВС, связанного с сепсисом. В контролируемых рандомизированных исследованиях показана эффективность препарата в отношении снижения летальности больных сепсисом, которая в течение 28 дней наблюдения составила 27% против 43% в группе плацебо [73, 126].

Вместе с тем отмечено увеличение рисков развития кровотечений во время введения препарата (2,8% случаев) и в течение 28-дневного периода наблюдения (5,3% случаев). Также отмечена достаточно высокая частота внутричерепных кровоизлияний: 0,6 и 1,1% соответственно в период введения препарата и в течение 28 дней наблюдения [74].

В другом исследовании применение Drotrecogin alfa в дозе 24 мкг/кг/ч в течение 4 дней у больных сепсисом способствовало двукратному увеличению частоты тяжелых кровотечений (2,4% против 1,2% в группе плацебо). При этом летальность существенно не снизилась и составила в группе лечения 17,0% против 18,5% в группе плацебо в течение 28 дней наблюдения [42].

Международное общество по тромбозам и гемостазу не рекомендует применение антитромбина и рекомбинантного препарата активированного протеина С в случаях высокого риска развития кровотечения.

Лечение синдрома ДВС в акушерской практике предусматривает определенные общие правила. При ДВС-синдроме противопоказано применение эпидуральной (спинальной) анестезии. В связи с плохо контролируемым кровотечением безопаснее контакт с крупными периферическими венами.

С началом кровотечения показано самое неотложное выполнение протокола массивной трансфузии. Главные задачи: быстрое восстановление гемостатического потенциала и объема циркулирующей крови.

Быстрое устранение тяжелой гиповолемии снижает риск развития (углубления) органной недостаточности, связанной с нарушением тканевой перфузии, и риск развития ацидоза.

Важными моментами как профилактики, так и лечения синдрома ДВС являются адекватная оксигенация (сатурация кислорода более 95%) и поддержание нормотермии (t° тела 36,5–37,5 $^{\circ}$ C). Снижению температуры тела пациенток способствуют многие факторы: относительно холодный воздух в родильных блоках и операционных, незащищенность от холода, открытое операционное поле, внутривенное введение холодных растворов, влияние препаратов, используемых для анестезии, и др.

Последствиями охлаждения (t° тела ниже 36,0 $^{\circ}$ C), помимо синдрома ДВС, являются нарушения функции миокарда, нестабильная гемодинамика, угнетение системы иммунитета, извращение действия лекарственных препаратов, нарушения функции мозга и др.

Неполной защитой от охлаждения является подогревание всех внутривенно вводимых растворов и компонентов крови до температуры тела.

С целью сохранения состояния нормотермии за рубежом используют специальные системы: например, согревающую систему Bair Hugger (Bair Hugger Total Temperature Management System).

Обязателен мониторинг гемодинамических показателей. О нестабильности гемодинамики свидетельствуют САД менее 100, ЧСС более 100/мин, диурез менее 30 мл/ч, другие симптомы (снижение уровня сознания, бледная, холодная липкая кожа, тахипноэ).

При нестабильных показателях лабораторный контроль состояния гемостаза показан каждые 30 мин.

Повышение числа тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9$ /л), концентрации фибриногена (≥ 2 г/л), активности протромбина по Квику, снижение АПТВ, повышение концентрации гемоглобина (≥ 100 г/л) и Ht ($\geq 0,25$ л/л) позволяют проводить более редкий лабораторный скрининг.

Преэклампсия: наблюдение, тактика родоразрешения, лечение

5.1. НАБЛЮДЕНИЕ, ТАКТИКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Наиболее сложные вопросы ведения беременных женщин с гестозом — оценка всех рисков продолжения беременности и лечебная тактика. Не случайно разборы случаев материнских смертей, связанных с преэклампсией-эклампсией, как правило, выявляют две основные ошибки: 1) недооценку тяжести осложнения и 2) запоздалое родоразрешение.

В лечебной тактике беременных с гестозом следует выделить два момента — симптоматическое лечение, которое включает в себя всю необходимую помощь, кроме родоразрешения, и патогенетическое лечение, то есть родоразрешение. Следует четко понимать, что никакие медикаментозные средства, несмотря на их выраженный антигипертензивный, противосудорожный и другие эффекты, не могут устранить индуцированные беременностью патофизиологические процессы, реализовавшиеся в симптомокомплекс преэклампсии.

Оказывая симптоматическое действие, лечебные препараты не прекращают и не ограничивают развития патологического процесса, но до определенного момента позволяют продлить беременность.

Выжидательная тактика при беременности, осложненной гестозом, является очень ответственным процессом, который требует постоянного мониторинга функций жизненно важных органов и систем матери, маточно-плацентарного кровотока и состояния плода.

Планирование лечебной тактики невозможно без представления о комплексе взаимосвязанных вопросов: срок беременности, начало и длительность течения гестоза, степень повреждения тех или иных органов и систем, тяжесть фоновой патологии (компенсированный процесс, обострение, хроническая недостаточность функции) и состояние плода.

Только совокупное представление обо всех указанных факторах может определить выбор акушерской тактики — выжидательная тактика при условии динамичного контроля состояния матери и плода или досрочное родоразрешение. И только совокупное представление обо всех указанных факторах может определить оптимальный выбор объема лечения и его отдельных компонентов.

В своевременном выявлении рисков развития гестоза и уже возникшего осложнения важная роль принадлежит женским консультациям: на фоне ранних сроков беременности легче диагностировать экстрагенитальную патологию, провести необходимое обследование у «смежных» специалистов, а динамичный контроль позволяет своевременно выявить отклонения в течении беременности и развитии плода.

Важнейший момент амбулаторного наблюдения — его начало и регулярность.

К сожалению, начало наблюдения, всецело зависящее от обращения пациентки, часто смещается на большие сроки беременности. Согласно представленному в настоящей книге анализу лишь каждая третья женщина из старой временной группы была взята на учет по беременности еще в первом триместре, остальные обратились в более поздние сроки.

Однако еще хуже выглядит ситуация в настоящем временном интервале: лишь четыре из 18 женщин встали на учет по беременности в первом триместре, еще трое — во втором. Остальные 11 женщин фактически за медицинской помощью в связи с беременностью не обращались.

Таким образом, важный вывод анализа — это трехкратное увеличение в последние годы частоты отказов от амбулаторного наблюдения беременных женщин (61,1% против 17,3% в более ранние годы), в дальнейшем погибающих вследствие преэклампсии-эклампсии (табл. 26).

Этот факт плохо сочетается с абсолютной доступностью диспансерного наблюдения в нашей стране и его проведением согласно современным стандартам помощи беременным, определенным соответствующими приказами МЗ РФ.

Следует отметить, что причины отказов от наблюдения тесно связаны с социальными факторами, значение которых усиливается в настоящее время.

К числу отказов от наблюдения можно отнести и случаи одно- и двукратного обращения в женскую консультацию с уклонением от последующих визитов по разным соображениям, но чаще из-за нежелания прервать беременность, развивающуюся на фоне тяжелого соматического заболевания. Эти случаи внесены в графу «фактически не обращались» для наблюдения (см. табл. 26).

Другой, не менее важный момент — сохранение и даже учащение визитов регулярного наблюдения вплоть до наступления родов, что позволяет своевременно выявить развитие тех или иных осложнений, включая гестоз, осуществить своевременную госпитализацию. Отсутствие наблюдения беременности на ее заключительных этапах резко увеличивает риски неблагоприятного исхода для матери и плода.

Регулярное наблюдение с кратностью в две и одну неделю получили 70% беременных обеих хронологических групп (соответственно 33 из 46 и 5 из 7 женщин). Однако относительная регулярность наблюдений не распространилась на последние недели, то есть именно на тот период, когда беременность осложнилась преэклампсией: в обеих группах у регулярно наблюдавшихся женщин интервал между последним посещением женской консультации и госпитализацией составил от 8 до 48 дней (табл. 27).

Таблица 26

Наблюдение беременных в женской консультации

Показатели	1966–1984 (n = 57)		1996–2012 (n = 18)		P
	Число	% ± m	Число	% ± m	
Не обращались	8	14,0 ± 4,6	10	55,5 ± 11,7	< 0,001
Фактически не обращались	3	5,3 ± 2,9	1	5,5 ± 5,4	> 0,05
Взяты на учет до 12 нед.	19	33,3 ± 6,2	4	22,9 ± 9,8	> 0,05
Взяты на учет в 13/20 нед.	18	31,6 ± 6,1	3	16,7 ± 8,8	> 0,05
Взяты на учет в 20/31 нед.	9	15,8 ± 4,8	0	0	< 0,001
<i>Посетили ж/к</i>					
3–6 посещений	13	28,3 ± 6,6	2	28,6 ± 18,4	> 0,05
7–10 посещений	19	41,3 ± 7,2	3	42,9 ± 18,7	> 0,05
11–21 посещений	14	30,4 ± 6,8	2	28,6 ± 18,4	> 0,05

Таблица 27

Сроки госпитализации беременных с преэклампсией от последнего посещения женской консультации

Сроки от последней явки в ж/к до госпитализации	1966–1984 гг. (n = 46)		1996–2012 гг. (n = 7)		P
	Число	% ± m	Число	% ± m	
Через 1–7 дней	10	21,7 ± 6,1	1	14,3 ± 13,2	> 0,05
Через 8–14 дней	9	19,6 ± 5,8	2	28,6 ± 17,1	> 0,05
Через 15–21 день	7	15,2 ± 5,3	1	14,3 ± 13,2	> 0,05
Через 22–48 дней	7	15,2 ± 5,3	1	14,3 ± 13,2	> 0,05
Госпитализация из ж/к	13	28,3 ± 6,6	2	28,6 ± 17,1	> 0,05

Анализ свидетельствует о разных причинах «потерь» беременных женщин на заключительных этапах амбулаторного наблюдения.

Наиболее частые из них:

- 1) отказ от госпитализации с прекращением контактов и ответов на патронажи;
- 2) приезд из других регионов с отсутствием обращения в консультации города;
- 3) недооценка развивающейся клинической картины гестоза в процессе амбулаторного наблюдения.

Последняя, наиболее значимая причина полностью зависит от качества диспансерного наблюдения и умения правильно оценить развивающуюся в динамике клиническую картину осложнения.

Свидетельством недооценки развития осложнения в процессе наблюдения являлась тяжесть состояния беременных, которых госпитализировали из женских консультаций во время последнего визита. В то же время, по данным амбулаторных карт, клинические проявления гестоза у большинства из них наблюдались еще за 6/8 недель до госпитализации.

Таким образом, по разным причинам (отказ от амбулаторного наблюдения при беременности, длительный перерыв наблюдения, недооценка развивающе-

гося гестоза) преимущественным показанием для госпитализации являлись приступы эклампсии, кровотечение, связанное с ПОНРП, общая тяжелая клиника преэклампсии. Пациентки, как правило, поступали из домашних условий.

Недостаточность наблюдения во время беременности как причина тяжелых осложнений гестоза отмечена и другими авторами.

На основании анализа случаев эклампсии в Великобритании выявлено отсутствие дородового наблюдения у 3% беременных. В случаях, осложнившихся эклампсией, антенатальное наблюдение получили лишь 79% беременных женщин. В 85% случаев приступы эклампсии развились в течение недели от последнего посещения врача или акушерки. Только 291 из 383 беременных с эклампсией (71%) получили наблюдение при беременности согласно принятым стандартам [128].

Основным центром помощи при гестозе, безусловно, остается акушерский стационар, который имеет не только более широкие возможности обследования, но обеспечивает круглосуточное наблюдение и, следовательно, непрерывный контроль состояния матери и плода со своевременным выбором и пересмотром лечебной тактики, включая родоразрешение.

Таким образом, отделения дородовой патологии акушерского стационара являются теми структурами, где сосредоточены все реальные возможности эффективной профилактики материнской смертности, в том числе вследствие преэклампсии.

С другой стороны, ошибки акушерской помощи в этих подразделениях — прямой путь к увеличению рисков материнских и перинатальных потерь. Этот вывод возникает из особенно поучительного анализа клинического течения гестоза в отделениях дородовой патологии в старой хронологической группе.

Срок пребывания 12 из 18 беременных с тяжелыми формами гестоза в отделениях дородовой патологии составил 14–46 дней (табл. 28). Иными словами, имелось стремление как можно более длительного проведения выжидательного лечения, в том числе на фоне почти доношенного срока беременности.

Эта тактика всегда ухудшала исходы для матери и плода, так как способствовала неизбежному утяжелению нарушений, связанных с гестозом (синдром ДВС, морфофункциональная недостаточность почек, HELLP-синдром, нарушения в плодово-плацентарном комплексе), и «выращиванию» таких осложнений, как эклампсия, ПОНРП, внутричерепные кровоизлияния и др.

Основной причиной окончания дородового наблюдения являлось развитие приступов эклампсии, ПОНРП и/или прогрессивное нарастание тяжести осложнения в целом.

В части случаев решение о необходимости окончания беременности сопровождалось длительным и неэффективным родовозбуждением, приносящим дополнительные осложнения.

Поэтому главной ошибкой, допускаемой в процессе стационарного выжидательного лечения, следует считать неверную оценку прогрессирующей клиники осложнения.

За объемным по числу лекарственных средств «лечением», иногда маскирующим те или иные симптомы, в целом неверно учитывают не поддающуюся контролю и/или нарастающую артериальную гипертензию, постепенное снижение объема мочи, нарастание протеинурии и проблем плодово-плацентарного ком-

Таблица 28

**Сроки беременности при госпитализации в связи с преэклампсией,
продолжительность и исход дородового наблюдения**

№/№	Срок беременности	Длительность лечения в д/о	Исход
<i>1966–1984 гг.</i>			
1.	35/36	24 дня	Начало схваток, анурия, эклампсия
2.	36/37	19 дней	Начало схваток, эклампсия
3.	37/38	9 дней	Эклампсия при поступлении, ОПН
4.	30/31	30 дней	Начало схваток, резкое повышение АД
5.	34/35	27 дней	Выписка, возврат: HELLP-синдром
6.	30/31	35 дней	ПОНРП
7.	34/35	18 дней	ПОНРП
8.	36/37	10 дней	ПОНРП
9.	36/37	14 дней	Выписка, возврат через 28 дней, ПОНРП
10.	31/32	22 дня	Высокая гипертензия, родовозбуждение
11.	33/34	18 дней	Выписка, через 24 дня эклампсия
12.	33/34	11 дней	Эклампсия, ОДН
13.	35/36	14 дней	Выписка, через 21 день HELLP-синдром
14.	37/38	8 дней	Родовозбуждение, эклампсия, ПОНРП
15.	33/34	12 дней	Выписка, через 25 дней HELLP-синдром
16.	30/31	46 дней	Эклампсия, ОПН
17.	32/33	6 дней	HELLP- синдром
18.	27/28	21 день	Побег, через 28 дней эклампсия
<i>1996–2012 гг.</i>			
1.	34/35	16 дн. + 3 дня	Выписка, через 22 дня эклампсия
2.	36/37	4 дня	Начало схваток, HELLP-синдром
3.	33/34	14 дней	Выписка, через 35 дней эклампсия

плекса. Неизбежное следствие плохого просчета рисков длительного и неэффективного лечения — развитие тяжелых осложнений.

Совершенно недопустимым фактом следует признать выписку беременных с гестозом из стационара. Как видно из таблицы, семь беременных с гестозом были выписаны, одна ушла самовольно. Во всех случаях выписка способствовала потере контактов с беременными женщинами на длительный период времени (21–35 дней). Повторная экстренная госпитализация была произведена уже на фоне фактической необратимости состояния пациенток в связи с развитием тяжелых осложнений.

Стационарное наблюдение — лучший вариант выжидательной тактики при гестозе. Оно предполагает стационарное вынашивание беременности до сроков, обеспечивающих достаточную зрелость плода и, следовательно, безопасных для его рождения.

Учитывая высокую частоту раннего развития гестоза, трудно представить такой вариант наблюдения во всех случаях осложнения беременности гестозом. Но именно случаи раннего развития гестоза, как правило, связаны с более тяжелым его течением и быстрым наложением различных осложнений.

Поэтому любое ухудшение клинико-лабораторных данных с их выходом за показатели легких форм осложнения является основанием для стационарного обследования и наблюдения. Возможность дальнейшего продолжения амбулаторного мониторинга в таких случаях категорически недопустима.

Правило обязательной госпитализации беременных с гестозом принято во всех развитых странах мира. Оно закреплено даже в учебниках акушерства: «при гипертензии у беременной амбулаторное лечение не должно иметь места. При артериальном давлении 140/90 мм рт.ст. и выше госпитализация обязательна» [110].

Именно ранние формы развития гестоза чаще становятся объектом особенно тщательного мониторинга состояния беременной и плода. Амбулаторное наблюдение в этих случаях невозможно, так как не отвечает условиям необходимой кратности оценки современных параметров мониторинга с целью правильного учета возникающих рисков для матери и плода. Условия стационара позволяют выбрать оптимальное время и метод досрочного родоразрешения, которое при нарастании рисков становится единственным выбором метода лечения.

Тактику быстрого окончания беременности при ее осложнении преэклампсией декларируют многие авторы [33, 274, 297].

В работах, посвященных выжидательному лечению среднетяжелых и тяжелых форм гестоза, проведение которого допускают только в условиях стационара, отмечают необходимость правильной оценки перспективы и всех рисков для матери и плода при выборе такой тактики.

Полагают, что в силу больших перинатальных потерь и высокой частоты опасных материнских осложнений досрочное окончание беременности должно быть предпочтительнее выжидательного лечения в случаях развития тяжелого гестоза до 30 недель беременности [328]. Авторы провели выжидательное лечение в 94 случаях преэклампсии, развившейся в сроках 24/34 недели. Средняя продолжительность выжидательной терапии при беременности от 28,1 до 30,0 недель была 14 дней, при беременности от 30,1 до 34,0 недель — 4–5 дней.

Основанием для отказа от выжидательного лечения являлись следующие осложнения преэклампсии: 1) HELLP-синдром; 2) эклампсия; 3) неконтролируемая артериальная гипертензия; 4) ПОНРП; 5) олигогидрамнион; 6) нарушение сердечной деятельности плода и 7) развитие реверсного диастолического кровотока в пупочной артерии.

В результате выжидательного лечения перинатальная смертность составила 13,88%, большинство потерь было связано с развитием ПОНРП. В сроках беременности менее 30 недель не выжил ни один ребенок. Причины: незрелость, недоношенность в сочетании с тяжелой задержкой развития плода. С учетом разных критериев оценки состояния новорожденных высоким был и показатель перинатальной заболеваемости. Осложнения у матерей включали ПОНРП (21,27%), HELLP-синдром, эклампсию, отек легких, потерю зрения, ДВС-синдром и в целом развились в 31% случаев [328].

Во всех работах, посвященных выжидательной тактике лечения среднетяжелых и тяжелых форм гестоза, во-первых, проводят тщательную оценку допустимости отсрочки с родоразрешением: любые угрожающие жизни и здоровью женщины осложнения гестоза являются основанием для отказа от продолжения беременности. Во-вторых, с определенной кратностью проводят тщательный анализ состояния плода.

Для оценки состояния плода используют следующие информативные критерии: еженедельная доплерометрия кровотока в пупочной артерии, начиная с 24 недель, УЗ оценка роста плода и амниотического индекса, фактически ежедневное выполнение нестрессового теста [94, 169]. Диагноз дистресса плода также является основанием для прекращения беременности.

Согласно Hall et al. (2000) выжидательное лечение в среднем 11 дней с колебаниями 1–47 дней проведено у 340 женщин с одноплодной беременностью и ранним развитием преэклампсии (≥ 24 – < 34 нед.). Соблюдение условий тщательного контроля состояния матери и плода обеспечило благополучные исходы для женщин и сравнительно невысокий показатель перинатальной смертности (24 на 1000), связанный преимущественно с ПОНРП. Лечение в отделениях интенсивной терапии получили 47% новорожденных, из них 41% длительностью от 8 до 74 дней [169].

В другом исследовании, посвященном выжидательному лечению 47 случаев преэклампсии в сроке $29,8 \pm 2,6$ недель к моменту поступления в стационар, показано отсутствие преимуществ для плода в 48-часовой задержке с родоразрешением в целях профилактики дыхательных расстройств бетаметазоном. Авторы полагают, что главным преимуществом в исходах для плода является тщательный мониторинг его состояния и своевременное вмешательство в случае ухудшения показателей [91].

В обязательный скрининг состояния плода у беременных с гестозом включают оценку роста, биофизический профиль, с учетом частого развития олигогидрамниона — измерение индекса амниотической жидкости (ИАЖ), доплерометрию фетоплацентарного кровотока (пупочная артерия, средние мозговые артерии и др.).

Отмечено, что тщательный контроль АД и использование сульфата магния не всегда защищают беременных женщин, получающих выжидательную терапию, от приступов эклампсии и других жизнеопасных осложнений [328].

Поэтому многие авторы полагают, что в случаях развития преэклампсии в сроках 30 недель и более не выжидательная терапия, а родоразрешение отвечает интересам как матери, так и плода. Исходы для плода может улучшить предварительная терапия кортикостероидами (дексаметазон).

Тяжелое течение гестоза с его ранним началом всегда сопровождается выраженной задержкой развития плода. Поэтому полагают, что задержка развития плода является показателем более тяжелого течения гестоза.

При сравнении веса 307 одноплодных плодов от беременных с преэклампсией с 619 плодами от неосложненных беременностей обнаружили его снижение на 5%. Тяжелая преэклампсия сопровождалась снижением веса на 12%, раннее развитие осложнений — снижением на 23%. Авторы полагают, что риск рождения маловесного к гестационному возрасту плода (small for gestational age) в случаях преэклампсии в 4,2 раза выше, чем в контроле [254].

Таким образом, беременность на фоне гестоза всегда связана с проблемами перинатальной заболеваемости и смертности, особенно острыми в случаях раннего развития и тяжелого течения осложнения.

Риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в этих случаях тесно переплетены, что объясняется не только недоношенностью плода, но и задержкой его развития, возможным влиянием сопутствующей медикаментозной терапии матери и другими факторами.

Сравнительный анализ стационарной помощи в группах погибших свидетельствует о серьезных изменениях акушерской тактики при беременности, осложненной преэклампсией, в настоящее время. Фактически в настоящее время беременная с преэклампсией с момента поступления под врачебный контроль может рассчитывать на срочную эффективную помощь. Вопросы касаются своевременности поступления и качества врачебного контроля.

Алгоритм интенсивного лечения преэклампсии невозможен без включения в него четких показаний к прекращению беременности.

Так как срочное родоразрешение является единственной возможностью снять нагрузку, приведшую к развитию критического состояния организма, любые методы лекарственной и другой терапии должны рассматриваться только в совокупности с главным вопросом — вопросом оценки рисков продолжения беременности.

Исследования, посвященные указанным вопросам, многочисленны и хорошо известны. Одной из показательных работ такого плана является американское исследование, цель которого — получение жизнеспособного плода у беременных с преэклампсией. В наблюдение были включены 60 беременных женщин с развитием гестоза в 18/27 недель. Консервативная терапия гестоза в среднем продолжалась 9 недель. У 35 женщин она закончилась ПОНРП, коагулопатическим кровотечением, эклампсией, развитием HELLP-синдрома, разрывом гематомы печени, ОПН, энцефалопатией и внутримозжечковым кровоизлиянием. Перинатально погибли 52 ребенка: 31 случай мертворождения и 21 случай неонатальной смерти. Учитывая результаты, авторы не поддерживают тактику консервативного лечения тяжелого гестоза [311].

Аналогичны данные, посвященные результатам консервативного лечения 50 женщин, клинико-лабораторные показатели которых соответствовали критериям начала преэклампсии около 28 недель беременности. Перинатальная смертность в группе наблюдения составила 98%. У 46% пациенток преэклампсия осложнилась ПОНРП, неконтролируемой артериальной гипертензией, HELLP-синдромом. Авторы делают вывод, что в случаях развития преэклампсии в сроке около 28 недель беременности консервативное лечение связано с высоким риском материнской заболеваемости и неонатальной смерти [46].

Издержки неоправданно длительного лечения гестоза с использованием больших объемов различных препаратов в свое время были исследованы на большом материале и хорошо суммированы Ильиным И.В. и соавт. (1977). Авторы показали, что внедрение массивных объемов лечения не снизило материнскую смертность от преэклампсии-эклампсии, а лишь изменило ее причины. Пациентки стали погибать вследствие: 1) нарушений функции внешнего дыхания (ошибки анестезиологической помощи); 2) развития неуправляемой артериальной гипотензии и 3) сложных нарушений водно-электролитного баланса [16].

Согласно собственным данным, перинатальная смертность в двух временных периодах соответственно составила 63,4% (38 из 60 плодов) и 47,3% (9 из 19 плодов).

В общем числе перинатальных смертей доля мертворождений не изменилась: в старой и новой группах соответственно 81,6 и 77,7%.

Однако есть определенные отличия в структуре перинатальных потерь.

- 1) В настоящем периоде снизилась доля погибших плодов и детей при доношенном сроке беременности (соответственно 50,0 и 33,3%). Максимальный срок окончания беременности в настоящее время равнялся 37 неделям.

В старой хронологической группе 29 беременностей (две из них многоплодные) были закончены в сроки 38,0/42 недели. Иными словами, даже перенашивание беременности на фоне преэклампсии не явилось показанием для родоразрешения (табл. 30).

- 2) Основная доля перинатальных потерь (55,5%) в настоящем периоде связана со сроками 23,1/31,0 нед. беременности (масса плодов 430–900 г).
- 3) Значительно сократилось число интранатальных потерь. Это обстоятельство является несомненным свидетельством более правильного выбора тактики родоразрешения беременных с преэклампсией. Об этом же свидетельствует более высокий процент детей с оценкой по шкале Апгар 7 баллов и более на 5-й минуте после рождения (табл. 29).

Таблица 29

Исходы для плодов у погибших вследствие преэклампсии

Показатели	1966–1984 гг.		1996–2012 гг.		P
	Число	% ± m	Число	% ± m	
Всего детей	60*		19*		
Погибли антенатально	16	26,7 ± 5,7	5	26,3 ± 10,1	> 0,05
Погибли интранатально	15	25,0 ± 5,6	2	10,5 ± 7,0	> 0,05
Живые, Апгар через 5 мин. 7 и более баллов	11	18,3 ± 5,0	5	26,3 ± 10,1	> 0,05
Живые, Апгар через 5 мин. менее 7 баллов	13	21,7 ± 5,3	5	26,3 ± 10,1	> 0,05
Погибли неонатально	7	11,7 ± 4,1	2	10,5 ± 7,0	> 0,05

* Соответственно три и одна двойни.

Обращает на себя внимание увеличение частоты очень раннего прекращения беременности в связи с тяжелыми осложнениями преэклампсии в последние годы.

Так, в сроках до 30 недель в 1966–1984 и 1996–2012 гг. соответственно закончены 8,8 и 22,2% беременностей. Это обстоятельство косвенно указывает на тенденцию к росту частоты ранних и, следовательно, более опасных форм гестоза.

Анализ исходов для плодов выявляет еще один момент, касающийся периода 1966–1984 гг. и отсутствующий в более позднем временном сроке. Наряду с достаточно высоким процентом маловесных по отношению к гестационному сроку имелись случаи рождений крупных, но незрелых плодов. Так, например, в группе родившихся в сроках 38/42 нед. беременности было 5 плодов массой 4000,0–4500,0 г. Возможное объяснение такому факту — фоновые нарушения углеводного обмена, при которых макросомия сочетается с фетальной незрелостью, но этот факт не исследован в данном анализе из-за отсутствия необходимых данных.

Сравнение сроков беременности и перинатальной смертности свидетельствует о достаточно сложном прогнозе для плодов в случаях прерывания беременности, осложненной преэклампсией-эклампсией, до 33-х недель. Снижение перинатальных потерь происходит, начиная с 33 нед. (табл. 30).

Анализ материалов показывает, что родоразрешение в сроках, ограниченных 35/37 неделями беременности, снижает перинатальные потери. Представляется,

Таблица 30

**Перинатальная смертность в случаях преэклампсии-эклампсии
с учетом гестационного возраста плодов**

Сроки окончания беременности, нед.	1966–1984 гг. (n = 57)			1996–2012 гг. (n = 18)		
	Число детей	Число умерших плодов	Доля умерших %	Число детей	Число умерших плодов	Доля умерших %
38,0/42,0	24	15	39,5	0	0	0
37,0/37,6	7	4	10,5	9	3	33,3
35,0/36,6	15	8	21,0	4	1	11,1
33,1/34,6	6	4	10,5	0	0	0
30,1/33,0	3	3	7,9	2	1	11,1
26,1/30,0	5	4	10,5	1	1	11,1
23,1/26,0	0	0	0	3	3	33,3

что необоснованное затягивание беременности, осложненной преэклампсией, после указанных сроков создает дополнительные риски для матери и плода.

Если исключить очевидный факт неизбежных антенатальных потерь в случаях гибели женщин во время беременности, то следует признать, что самой частой причиной перинатальной смертности является ПОНРП. Общий показатель перинатально погибших плодов в случаях ПОНРП составил 70,6% (12 из общих 17 случаев).

Связь перинатальной смертности с ПОНРП отмечена многими авторами.

Полагают, что основная часть плодов погибает антенатально (77%), а неонатальные потери связаны преимущественно с незрелостью плодов за счет преждевременных родов [49, 50]. В случаях ПОНРП перинатальная смертность составляет 12% против 0,6% при отсутствии этого осложнения [337].

Фактически такими же высокими, как в группе ПОНРП, оказались перинатальные потери в группе, обозначенной как «послеродовые кровотечения» (68,4%). В эту группу включены случаи, осложненные патологической кровопотерей, включая значительное число массивных кровопотерь, индуцированных HELLP-синдромом и нарушениями гемостаза. Высокая перинатальная смертность в этой группе, возможно, обусловлена теми же нарушениями гемостаза (нарушения маточно-плацентарного кровотока вследствие синдрома ДВС), которые характерны для ПОНРП. В старой хронологической группе на высокий показатель перинатальных потерь, безусловно, влияли ошибки и проблемы тактики родоразрешения (длительный родовой акт, повторные стимуляции, акушерские щипцы и др.).

Несколько неожиданным фактом оказалась чрезвычайно высокая перинатальная смертность в случаях, осложненных мозговым инсультом. В 15 из 20 таких случаев (75%) отмечены антенатальные (9), интранатальные (4) и неонатальные (2) потери детей.

Анализ перинатальной смертности еще раз свидетельствует о тесной связи исходов для матери и плода с выбором лечебной тактики при тяжелом гестозе. В этом выборе ведущее значение принадлежит правильной оценке допустимого периода консервативной терапии, продолжение которого без освобождения ма-

тери от нагрузки беременностью резко повышает риск неблагоприятного исхода для нее и ее ребенка. Интенсивное лечение преэклампсии невозможно без решения этого определяющего исход компонента.

Показания к срочному родоразрешению:

- ◆ симптомы нарушения функции ЦНС, эклампсия;
- ◆ прогрессирующая недостаточность функции почек;
- ◆ высокая степень протеинурии (3,0 г/л) с ее нарастанием в динамике наблюдения;
- ◆ прогрессирующая недостаточность функции печени;
- ◆ неконтролируемая препаратами гипертензия;
- ◆ прогрессирующие нарушения в системе гемостаза (снижение числа тромбоцитов, нарастание концентрации Д-димеров в динамике наблюдения);
- ◆ беременность 37 нед. и более, осложненная гестозом.

Второй, чрезвычайно важный вопрос — это выбор метода родоразрешения. Не подлежит сомнению, что беременная женщина, находящаяся на грани своих возможностей и резервов, должна быть родоразрешена не только максимально быстро, но и максимально бережно. Медикаментозную индукцию в роды, тем более при недоношенной беременности, неподготовленных родовых путях, как и длительный родовой акт, нельзя отнести к методам бережного родоразрешения. Выбор должен склоняться в пользу операции кесарева сечения как более безопасному в данной ситуации методу родов и для матери, и для плода.

Утяжеление клинического течения преэклампсии в случаях родов через естественные родовые пути отмечено многими авторами. Полагают, что этому способствуют длительное болевое воздействие, эмоциональное напряжение и другие факторы. Поэтому своевременное родоразрешение кесаревым сечением является основным методом лечения тяжелого гестоза [10, 297].

В случаях преэклампсии отдают предпочтение кесареву сечению, а не индукции в роды, так как роды представляют собой длительный процесс, и у большинства женщин ухудшение наступает после их окончания [8, 348].

Частота операции кесарева сечения увеличивается параллельно тяжести гестоза, и такой подход обеспечивает профилактику перинатальной смертности [227]. Отмечена большая уязвимость незрелых и гипотрофичных плодов в процессе спонтанных родов у беременных с гестозом и необходимость кесарева сечения не только в случаях преэклампсии-эклампсии, но и при тяжелых формах осложнения, если отсутствуют условия для быстрого и бережного родоразрешения через естественные родовые пути [34].

Частота операции кесарева сечения при тяжелых формах осложнения достигает 45,5–65% [347, 33].

Аналогичные показатели частоты оперативного родоразрешения приводят Bewley S., Creighton S. (1997), анализируя 30 осложненных случаев тяжелой преэклампсии: общая анестезия потребовалась в 43%, вентиляция легких — в 34%, кесарево сечение — в 64%.

Целесообразность такого подхода демонстрирует настоящий анализ случаев материнской смертности, особенно показательный в группе погибших в 1966–1984 гг. Преимущественным методом родоразрешения в этот период являлись роды через естественные родовые пути: 30 из 50 случаев (как отмечено выше,

7 женщин погибли еще во время беременности). В 14 случаях были проведены повторные родовозбуждения, повторные родостимуляции. У 5 пациенток продолжительность родовозбуждающих и родостимулирующих вмешательств составила 22–87 ч!

Основным методом индукции в роды являлась амниотомия в сочетании с дробным, как правило, внутримышечным введением окситоцина. Этот метод применен у 13 беременных с преэклампсией.

Безводный промежуток в этих случаях колебался от 32 до 87 ч. Продолжительность родов в трех случаях находилась в пределах 22–55 ч, в одном роды были закончены операцией кесарева сечения, одна роженица погибла в первом периоде родов, вторая — в раннем послеродовом периоде вследствие сепсиса и бактериально-токсического шока, индуцированного длительным безводным промежутком.

Во всех отмеченных случаях неэффективной индукции в роды методом амниотомии сроки беременности соответствовали 32/35 неделям, шейка матки была незрелой. Такой подход к родоразрешению способствовал потере шести плодов в интранатальном периоде, трое детей родились с низкой оценкой по шкале Апгар. Трое плодов в этой группе погибли антенатально, еще до начала индукции родов.

Следует отметить, что низкая эффективность родовозбуждения с помощью амниотомии и введения окситоцина, тем более при незрелой шейке матки и недоношенных сроках беременности, многократно доказана и признана многими авторами. Помимо недостаточного эффекта, родовозбуждение методом амниотомии и введения окситоцина удлиняет течение первого периода родов, в несколько раз повышает риск развития аномалий родовой деятельности и послеродовых кровотечений [242, 334].

D. Rouse et al. (2011) выполнили анализ мультицентрового рандомизированного исследования, посвященного индукции в роды женщин с первой беременностью 36 нед. и более при раскрытии неполностью сглаженной шейки матки на 2 см и менее. Период после амниотомии до полного сглаживания шейки матки и ее раскрытия до 4–5 см авторы определили как латентную фазу родов и допустили ее продолжительность в 12 ч. При отсутствии схваток в период латентной фазы, то есть максимально до 12 ч, применяли внутривенное введение окситоцина. Отмечено, что среди тех женщин, которым после амниотомии в течение 12 ч вводили окситоцин, через естественные родовые пути разрешились около 40% беременных женщин [292].

Представленные данные вряд ли убеждают в целесообразности такого метода ведения родов, тем более в случаях преэклампсии.

Пептиды нейрогипофиза окситоцин и вазопрессин, имея общую область для биосинтеза, обладают многими общими эффектами. Вазопрессин, как и окситоцин, участвует в сокращении гладкой мускулатуры, обладает утеротоническим действием. Один из трех рецепторов к вазопрессину (VR-1a) при беременности представлен в миометрии наравне с OR. С другой стороны, окситоцин подобно вазопрессину ограничивает выведение воды из организма, увеличивая ее реабсорбцию в канальцах. Поэтому очевидна нежелательность и недопустимость применения больших доз окситоцина на фоне нарушенной функции почек и ее последствий у беременных и рожениц с преэклампсией.

Кроме того, длительное введение окситоцина с целью родовозбуждения или родоускорения может способствовать ухудшению маточного кровообращения и нарушению сократительной функции миометрия в раннем послеродовом периоде с развитием атонического кровотечения. Еще одна причина кровотечения на фоне длительного введения окситоцина — это риск развития коагулопатии потребления. Применение больших доз окситоцина у рожениц с преэклампсией, в патогенезе которой важная роль принадлежит синдрому ДВС, будет усугублять нарушения гемостаза.

Побочными эффектами избыточного и длительного введения окситоцина также являются развитие судорожных приступов, субарахноидальных кровоизлияний, сердечных аритмий, тахикардии, анафилактических реакций и других осложнений [267].

Согласно проведенному анализу дополнительным травмирующим и неблагоприятным для исхода родов фактором у беременных с преэклампсией оказалось применение вагинальных родоразрешающих операций. Такие операции выполнены более чем в половине родов через естественные родовые пути (табл. 31). В целом в восьми случаях применены акушерские щипцы или вакуум-экстрактор, еще в восьми выполнены плодоразрушающие операции.

Помимо неоправданных перинатальных потерь и неонатальной заболеваемости травматичное ведение родов, безусловно, явилось значимым индуктором послеродовых кровотечений, облегчая их развитие на фоне связанных с преэклампсией нарушений в системе гемостаза.

Неверный выбор тактики родоразрешения через естественные родовые пути с длительным и неэффективным родовозбуждением на фоне тяжелой преэклампсии закончился смертью в первом периоде родов трех рожениц, еще две пережили клиническую смерть, продолжительность их жизни после реанимации составила 16 ч и 3,5 суток. В четырех случаях во время родов развился хориоамнионит,

Таблица 31

Методы родоразрешения, операции и вмешательства во время родов у беременных с преэклампсией-эклампсией

Показатели	1966–1984 гг. (50 случаев)		1996–2012 гг. (18 случаев)	
	Число	% ± m	Число	% ± m
Роды per vaginam	30	60,0 ± 6,9	6	33,3 ± 11,1
Родовозбуждение, родостимуляция	14	28,0 ± 6,3	0	0
Вакуум-экстракция, акушерские щипцы	8	16,0 ± 5,2	1	5,5 ± 5,4
Плодоразрушающие операции	8	16,0 ± 5,2	1	5,5 ± 5,4
Кесарево сечение	20	40,0 ± 6,9	10	55,5 ± 11,7
Гистерэктомия с плодом	0	0	2	11,1 ± 7,4
Внутриматочные ручные вмешательства	18	36,0 ± 6,8	3	16,7 ± 8,8
Гистерэктомия в связи с кровотечением	4	8,0 ± 3,8	5	27,8 ± 10,6
Перевязка внутренней подвздошной артерии	0	0	1	5,5 ± 5,4
Диагностическая лапароскопия	0	0	1	5,5 ± 5,4
Релапаротомия в связи с кровотечением	2	4,0 ± 2,8	0	0

сепсис, осложненный бактериально-токсическим шоком с летальным исходом в первом и раннем послеродовом периоде родов (2 случая).

Анализ показывает, что по тяжести состояния, связанного с преэклампсией-эклампсией, по крайней мере 26 из 30 беременных, разрешенных через естественные родовые пути, требовали срочного окончания беременности операцией кесарева сечения (табл. 33). Это были пациентки после приступов эклампсии, с высокой и некупируемой артериальной гипертензией (АД до 210/120 мм рт.ст.), общим отеком и анурией, клиникой ПОНРП, HELLP-синдрома, нарушениями мозговых функций.

Неоправданность выбора тактики родоразрешения через естественные родовые пути у этих женщин демонстрирует время наступления смерти. Помимо 4 смертей в первом периоде родов фактически не пережили родовой акт еще пять женщин, которые погибли в течение первых 10–60 мин. раннего послеродового периода. В целом в течение родов и первых 24 ч после родов умерло более половины женщин (18 из 30).

В то же время оперативное родоразрешение, выполненное у беременных и рожениц с такой же тяжестью или даже в более тяжелом состоянии, очевидно, оказалось менее травматичным, чем родовой акт. К такому выводу приводит более позднее наступление летального исхода в этой группе. Лишь три из 20 женщин (15,0%) умерли в первые 24 ч после операции, несмотря на большую затяжку с ее началом и выполнением с опозданием на 2–6 ч, после развития ПОНРП, повторных приступов эклампсии, на фоне длительного периода неэффективной родовой деятельности, большого безводного промежутка (табл. 32).

По крайней мере, у 17 из 20 женщин, подвергшихся оперативному родоразрешению, показания к кесареву сечению были намного раньше, чем была выполнена операция (табл. 33). Ни у одной из восьми женщин, находившихся в отделениях патологии беременности, операция не была произведена в плановом порядке. Длительность дородового лечения у нескольких из них достигала 22–46 дней (см. табл. 27), в течение которых наблюдалось постепенное нарастание тяжести преэклампсии. Тем не менее, вопрос о необходимости оперативного родоразрешения возникал лишь после развития ПОНРП или приступов эклампсии. Но даже развитие острой ситуации не всегда приводило к быстрому оперативному вмешательству: в отдельных случаях, несмотря на записи о наличии показаний к кесареву сечению, опоздание с его началом составляло 11–17 ч.

Иными словами, кесарево сечение выполняли в худших условиях, уже на фоне развившегося осложнения, намного позже имевшихся показаний, намного позже времени, когда операция могла обеспечить профилактику этих осложнений.

Данные 1966–1984 гг., безусловно, не отражают современного алгоритма акушерской помощи. Однако они представляют интерес как яркое свидетельство и убедительное доказательство тесной связи излишнего консерватизма в подходах к ведению беременных с преэклампсией и неблагоприятных исходов для матери и плода.

Подобных очень серьезных ошибок не выявлено в анализе материалов 1996–2012 гг. (см. табл. 33). Оперативное родоразрешение в связи с преэклампсией-эклампсией выполнено в 12 из 18 случаев (66,6%), в том числе в двух из них по показаниям произведена операция Порро. В трех случаях не было показаний

Таблица 32

Методы родоразрешения и время смерти после окончания родов

Время смерти после окончания родов	Роды per vaginam (n = 30)		Кесарево сечение (n = 20)	
	Число	% ± m	Число	% ± m
<i>1966–1984 гг. (50 случаев)</i>				
Роды, 1-й период	4	13,3 ± 6,2	0	0
<1-го часа после родов	5	16,7 ± 6,8	1	5,0 ± 4,9
>1 ч — <12 ч п/р	4	13,3 ± 6,2	1	5,0 ± 4,9
≥12 — <24 ч п/р	5	16,7 ± 6,8	1	5,0 ± 4,9
≥24 ч — < 3 сут п/р	4	13,3 ± 6,2	6	30,0 ± 10,2
≥3 — < 5 сут п/р	4	13,3 ± 6,2	6	30,0 ± 10,2
≥ 5 сут п/р	4	13,3 ± 6,2	5	25,0 ± 9,7
Итого	30	100	20	100
<i>1996–2012 гг. (18 случаев)</i>				
Роды, 1-й период	0	0	0	0
<1 часа после родов	0	0	0	0
>1 ч — <12 ч п/р	1	16,7 ± 15,2	1*	8,3 ± 7,9
≥12 — <24 ч п/р	0	0	0	0
≥24 ч — < 3 сут п/р	2	33,3 ± 19,2	1	8,3 ± 7,9
≥3 — < 5 сут п/р	1	16,7 ± 15,2	2	16,7 ± 10,8
≥ 5 сут п/р	2	33,3 ± 19,2	8*	66,7 ± 13,6
Итого	6	100	12*	100

* Учены две операции гистерэктомии с плодом.

Таблица 33

Выбор методов и времени родоразрешения у беременных с преэклампсией-эклампсией

1966–1984 гг., 50 случаев		1996–2012 гг., 18 случаев	
Показатели	Число	Показатели	Число
Роды per vaginam	30	Роды per vaginam	6
Из них были показания к КС	26	Из них были показания к КС	3
Кесарево сечение	20	Кесарево сечение	10
Операция Порро	0	Операция Порро	2
В том числе КС с опозданием на 3 ч и более	17	В том числе КС с опозданием на 3 ч и более	5
В том числе после 4–46 сут. наблюдения в стационаре	8	В том числе после 3–4 сут. наблюдения в стационаре	3

для кесарева сечения, еще в трех выбор тактики родов через естественные родовые пути был трагической ошибкой (два случая ПОНРП и один случай HELLP-синдрома). Клинический разбор этих случаев представлен в разделе семинара.

Кроме того, в пяти случаях выполнение операции кесарева сечения запоздало на 4–8 ч и 1–4 сут. В числе причин задержки оперативного родоразрешения имеют-

ся случаи категорического отказа от прерывания беременности вплоть до развития приступов эклампсии. Разбор этих случаев также представлен в разделе семинара.

О меньшей травматичности, о меньших рисках родоразрешения операцией кесарева сечения в случаях тяжелой преэклампсии свидетельствует показатель материнских смертей в первые сутки после родоразрешения. В старой хронологической группе в первые 24 ч после родов погибло 18 из 50 женщин, переживших родовой акт (60%), и 3 после операции кесарева сечения (15%).

Внедрение новых методов контроля состояния больных, совершенствование методов интенсивного лечения наряду с более активной тактикой родоразрешения беременных с преэклампсией-эклампсией отразились на продолжительности жизни: в новой хронологической группе 10 из 18 женщин прожили более 5 суток после родоразрешения, в том числе восемь из них — более 10 суток (до 41).

Возникает вопрос: какие основные причины в конечном итоге приводят к гибели родильниц, у которых беременность и роды были осложнены преэклампсией? Можно ли было хотя бы часть из этих больных спасти в послеродовом периоде, переведя их, таким образом, в группу «maternal near miss»? Как известно, показатель «maternal near miss» (MNM) введен ВОЗ с целью получения более информативной оценки причин акушерских неудач. В связи с благоприятной тенденцией значимого снижения материнской смертности в развитых странах стало сложнее оценивать причины неудачных исходов беременности и родов. Поэтому был введен показатель, определенный ВОЗ как «случаи, близкие к гибели женщины во время беременности, родов и 42 дней после окончания родов». В 2009 г. ВОЗ опубликовала идентификационные критерии, включенные в определение «maternal near miss» [300]. Они представлены ниже.

Идентификационные критерии «maternal near miss»

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы

- a) Шок
- b) Остановка сердца
- c) Нарушение перфузии тканей (гипоперфузия: лактат > 5 ммоль/л)
- d) Тяжелый ацидоз (pH < 7,1)
- e) Необходимость постоянного введения вазоактивных средств
- f) Сердечно-легочная реанимация

Нарушения функции системы дыхания

- g) Острый цианоз
- h) Удушье
- i) Тяжелая тахипноэ (частота дыхания > 40/мин)
- j) Тяжелая брадипноэ (частота дыхания < 6/мин)
- k) Тяжелая гипоксемия (сатурация O₂ < 90–60%/мин или PAO₂/FiO₂ < 200)
- l) Интубация или вентиляция не связана с анестезией

Нарушения функции почек

- m) Олигурия без ответа на введение жидкостей или диуретических препаратов
- n) Тяжелая острая азотемия (креатинин > 300 мкмоль/л)
- o) Диализ или ОПН

Нарушения гемостаза

- p) Недостаточность образования свертков
- q) Тяжелая острая тромбоцитопения (< 50000/мл)
- г) Трансфузия крови или эритроцитов (≥ 5 ампул)

Нарушения функции печени

- s) Желтуха при наличии преэклампсии
 t) Тяжелая острая гипербилирубинемия (билирубин > 100 мкмоль/л)

Нарушения функции нервной системы

- u) Длительное бессознательное состояние или кома (> 12 ч)
 v) Инсульт
 w) Неконтролируемые судорожные приступы или эпилептический статус
 x) Распространенный паралич

Нарушения функции матки

- y) Гистерэктомия в связи с маточной инфекцией или кровотечением

Анализ непосредственных причин смерти родильниц обеих групп в целом (65 женщин, переживших беременность и роды, осложненные преэклампсией-эклампсией) показал, что фактически в каждом случае летального исхода имелось несколько причин для развития необратимости. Это разные варианты сочетания острой массивной кровопотери, индуцированной синдромом ДВС и связанного с ней геморрагического шока, ОПН, HELLP-синдрома, тяжелых повреждений мозга, ОРДСВ и инфекции. В то же время доля их участия в совокупном влиянии на развитие процессов необратимости была различной и менялась в разные сроки смерти от момента родоразрешения.

Обращают на себя внимание следующие особенности.

Массивное кровотечение имело значение в танатогенезе 33 погибших (табл. 34). В основном массивность кровопотери (2000,0–4000,0 мл) объяснялась развитием острой фазы синдрома ДВС. Наряду с ПОНРП и кровотечением в раннем послеродовом периоде массивные кровопотери (1000,0–2000,0 мл) встречались и в случаях отсроченных кровотечений, развивавшихся через несколько часов или суток после родов. Отмечены обильные маточные, носовые, желудочные кровотечения, кровотечения из раневых поверхностей, образование массивных гематом.

Таблица 34

Осложнения преэклампсии-эклампсии и время смерти родильниц
 (общий свод, 65 случаев)

Время смерти	10 мин. — 24 ч		> 24 ч — 3 сут.		> 3 — 5 сут.		> 5 — 41 сут.	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего умерло	19		14		13		19	
Показатели	п	%	п	%	п	%	п	%
Кровотечение	15	79,0	7	50,0	2	15,4	9	47,4
HELLP-синдром	6	31,6	6	43,0	5	38,5	5	26,3
ОПН	3	15,8	8	57,1	9	69,2	12	63,1
Инсульт	3	15,8	5	35,7	2	15,4	5	26,3

Понятно, что удельный вес кровотечений и их последствий был самым высоким в числе факторов, осложнивших преэклампсию в период самых ранних смертельных исходов (10 мин. — 24 ч после родоразрешения). Однако влияние как последствий кровотечения, возникшего во время родоразрешения, так и новых острых и объемных кровопотерь, индуцированных волнообразным клиническим проявлением ДВС-синдрома, сохранялось вплоть до последних дней жизни.

По мере увеличения продолжительности послеродового периода повышалась частота диагноза острой почечной недостаточности: в первые сутки он отмечен лишь у трех погибших, к пяти и более суткам — у 12, или в 63,1% летальных исходов на этот период времени.

Повреждение печени по типу HELLP-синдрома, безусловно, влияя на объем кровопотерь, возникавших в разные периоды послеродового периода, явилось сопутствующей причиной смерти в одном случае массивного кровотечения в раннем послеродовом периоде. Во всех остальных случаях можно отметить достаточно одинаковую частоту смертей больных с поражениями печени, патогномичными для HELLP-синдрома, в разных временных интервалах (см. табл. 34).

Анализируя исходы родов у 188 пациенток с преэклампсией-эклампсией, Thomas T. et al. (2005) показали, что интервал «поступление — роды» оказывает большое влияние на материнскую заболеваемость после родов. Окончание беременности в первые 12 часов от поступления в значительной степени профилактирует серьезные материнские осложнения. Это положение особенно подтверждают случаи преэклампсии, осложненные HELLP-синдромом, где задержка с родоразрешением увеличивает частоту осложнений на 80%. Авторы полагают необходимым родоразрешение в течение 12 часов от поступления в стационар всем беременным с тяжелой преэклампсией и эклампсией, особенно при осложнении HELLP-синдромом [335].

Вследствие геморрагического инсульта 5 из 14 женщин старой группы погибли еще во время беременности и родов. В совокупных оставшихся 15 случаях (включая один ишемический инсульт) время наступления смерти зависело от обширности, тяжести повреждения мозговых структур. В связи с состоянием комы, дыхательными нарушениями всем больным применена длительная ИВЛ. Это индуцировало развитие пневмоний, чаще двусторонних, сливных, иногда абсцедирующих, также влиявших на время наступления летального исхода.

По анализу материалов старой группы трудно судить о частоте развития ОРДСВ. Следует лишь отметить, что в определенной части старых случаев допущены ошибки с проведением ИВЛ. Они касаются крайне запоздалого начала ИВЛ, несмотря на клинику ОДН, отказа от ИВЛ, так как «эндотрахеальный наркоз противопоказан при геморрагическом инсульте». Наблюдались случаи неоправданно быстрого прекращения вентиляции с быстрой повторной интубацией и новым началом ИВЛ, но также очередным быстрым ее прекращением и др.

В группе 1996–2012 гг. подобных ошибок в проведении ИВЛ не выявлено. Клиническая картина ОРДСВ отмечена в пяти случаях, относившихся к разным дням послеродового периода, но чаще — к более поздним срокам (более 5–41 сут. после родов). Возможно, это объясняется большой численностью группы проживших более 5 сут. (10 из 18 женщин). Морфологические данные ОРДСВ представлены в каждом четвертом случае этой клинической группы. Они включали множественные нарушения целостности эпителия альвеол, диапедезные кровоизлияния и гемосидероз в межальвеолярных пространствах, множественные очаги ателектазов, фрагментацию и агрегацию клеток крови в микроциркуляторном русле легких.

Существенное влияние на исход части случаев оказало развитие гнойно-септических осложнений. Частота таких осложнений увеличивалась по мере увеличения продолжительности жизни больных.

В старой хронологической группе вследствие длительных родов с повторными родовозбуждениями, родостимуляциями и амниотомией, нарастанием безводного промежутка у четырех женщин, перенесших эклампсию, развился гнойный хориоамнионит и сепсис во время родов. Две из них погибли в первом периоде родов и в течение 40 мин. после окончания родов от бактериально-токсического шока. В двух других случаях на фоне эндометрита и сепсиса возникло массивное кровотечение в раннем послеродовом периоде, смерть от сочетанных причин наступила соответственно в конце первых и вторых суток послеродового периода. Еще в двух случаях, осложненных массивным кровотечением и пангистерэктомией, развился перитонит (табл. 35).

Таблица 35

Гнойно-септические осложнения послеродового периода у пациенток с презеклампсией-эклампсией и оперативные вмешательства в связи с инфекцией

Осложнения	1966–1984 гг.		1996–2012 гг.	
	Число	% ± m%	Число	% ± m%
Эндометрит, сепсис	4	8,5 ± 4,1	0	0
Септический шок	2	4,2 ± 2,9	0	0
Перитонит	2	4,2 ± 2,9	1	5,5 ± 5,4
Пневмония	11	23,4 ± 6,2	12	66,7 ± 11,1
Итого	19	40,4 ± 7,1	13	72,2 ± 10,5
Операции				
Релапаротомия	1	2,1 ± 2,1	1	5,5 ± 5,4
Пангистерэктомия	0	0	0	0
Дренирование тонкой кишки	1	2,1 ± 2,1	1	5,5 ± 5,4
Ниппельное дренирование желудка	1	2,1 ± 2,1	0	0

Наиболее частой мишенью для послеродовой инфекции являлась дыхательная система как следствие длительной ИВЛ. Бронхопневмония, пневмония, иногда в сочетании с воспалительным процессом верхних дыхательных путей, иногда осложненная фибринозно-гнойным плевритом, развилась у 11 из 47 женщин, доживших до послеродового периода в старой хронологической группе (23,4%) и у 12 из 18 — в новой группе (66,7%).

Поражение легких, как правило, было двусторонним, носило реже мелкоочаговый, чаще — крупноочаговый и сливной характер вплоть до тотального поражения ткани. В каждом третьем-четвертом случае отмечены абсцессы в разных долях легких вплоть до обширного гнойного процесса и развития сопутствующего фибринозно-гнойного плеврита.

Присоединение инфекционно-воспалительного процесса резко ухудшало прогноз. Системная дисфункция, связанная с воспалением, наслаивалась на уже имеющиеся тяжелые нарушения, усугубляя их, что способствовало быстрому ухудшению состояния больных, волнообразному клиническому проявлению синдрома ДВС (отсроченные кровотечения), неэффективности лечения ОПН, РДСВ и другой патологии.

Заслуживают обсуждения особенности клиники послеродового перитонита, который развился у трех родильниц обеих групп. Неизбежное для беременности растяжение передней брюшной стенки может затушевывать симптомы перитонита. Как правило, у родильниц меньше выражен болевой синдром, могут быть стерты симптомы раздражения брюшины, менее убедительны симптомы динамической непроходимости кишки. В случаях преэклампсии общую тяжесть состояния обычно объясняют ее последствиями и осложнениями. Все это приводит к большой задержке диагноза перитонита, который устанавливают уже на заключительных стадиях заболевания.

Именно такой вариант развития событий отмечен во всех трех случаях перитонита у родильниц, вошедших в настоящий анализ.

В одном случае родов дома, осложненных приступами эклампсии, острой формой синдрома ДВС и массивным послеродовым кровотечением, остановленным пангистерэктомией, со вторых суток отмечены симптомы пареза кишки. Общая тяжесть состояния с развитием ОРДСВ (тяжелый отек легких с сохранением ОДН в следующие дни) и клинической картиной «пареза» сохранялась до 9-х суток пребывания пациентки в родильном доме. На 10-е сутки осуществлен перевод в многопрофильную больницу с заключением, что тяжесть состояния обусловлена перенесенной эклампсией, отеком мозга и дыхательной недостаточностью в связи с двусторонней пневмонией. При поступлении переведена на ИВЛ, вскоре наступила остановка сердца. На вскрытии выявлены перитонит, полная несостоятельность швов и сообщение брюшной полости с просветом влагалища.

В другом случае пангистерэктомия и релапаротомия через 4 ч (удаление правых придатков матки, дополнительный гемостаз) также выполнены в связи с массивным кровотечением, обусловленным синдромом ДВС. С третьих суток на фоне общей тяжести состояния, связанной с эклампсией и массивной кровопотерей, появляются симптомы перитонита (вздутие живота, маловыраженные симптомы раздражения брюшины и др.). Диагноз перитонита устанавливают только на 12-е сутки. Операция: в брюшной полости 1,5 литра мутного выпота, наложение фибрина на различных участках брюшины. Тонкая кишка раздута, стенки отечные. Проводят дренирование тонкой кишки, санацию и дренирование брюшной полости. Смерть через 14 ч после операции.

В третьем случае операция кесарева сечения выполнена в связи с ПОНРП. Извлечен живой плод с оценкой по шкале Апгар 3/6 баллов. Операционная кровопотеря 600 мл (?). До и на следующие сутки после операции концентрация Hb соответственно 109 и 79 г/л, число эритроцитов $3,6$ и $2,8 \times 10^{12}/л$ (!). Со 2-х суток после операции состояние тяжелое, рвота желчью, печень выступает на 7 см из-под реберной дуги, иктеричность. АЛТ 388 ед/л, АСТ 230 ед/л, тромбоциты $50 \times 10^9/л$. Живот вздут, перистальтика вялая, жажда. Указанные симптомы сохраняются в течение 4 суток. Заключение: «тяжесть состояния обусловлена прогрессирующей печеночно-почечной недостаточностью и фоновой патологией почек (гломерулонефрит). Имеются явления пареза 1 степени». Перевод в многопрофильную больницу, где продолжают консервативное лечение, выполняют диагностическую лапароскопию, операция лишь спустя 2,5 суток: пангистерэктомия (кровоизлияния в миометрии, гнойный эндометрит, гнойный цервицит при морфологическом исследовании), назогастроинтестинальная интубация, санация, дренирование брюшной полости. В следующие дни прогрессирование полиорганной недостаточности, ОРДСВ, волнообразное проявление клиники синдрома ДВС. Лечение в полном объеме, периодический гемодиализ,

ревизия послеоперационной раны с удалением и дренированием подпапневротической гематомы. Смерть через 14,5 сут. после пангистерэктомии и назоинтестинальной интубации.

По сути, во всех трех представленных случаях развился не только перитонит, но состояние, которое определяют как «абдоминальный сепсис».

В случаях абдоминального очага инфекции источником постоянного поступления в кровотоки микроорганизмов, токсинов, продуктов их жизнедеятельности, компонентов иммунного ответа организма становится как основной очаг, так и неизбежная при перитоните паралитическая непроходимость кишки.

Нарушения микроциркуляции, длительная гипоксия тканей индуцируют развитие в стенке кишки тех же процессов, которые поражают легкие, печень, почки и другие органы. По сути, развивается функциональная недостаточность кишки, которая теряет свою барьерную функцию и участие в общем и локальном иммунном ответе.

Несостоятельность кишки проявляется в нарушении пищеварительной, всасывательной, моторно-эвакуационной (динамическая непроходимость) и других функций. Огромная площадь повреждения способствует мощной инвазии токсико-воспалительных субстанций, активаторов воспаления и других компонентов в сосудистое русло и лимфатическую систему, облегчая переход реакции системного воспалительного ответа в стадию сепсиса, стадию тяжелого сепсиса и септического шока.

Поврежденный кишечник становится основным индуктором воспалительной реакции, эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности [11, 24]. Полагают, что полиорганная недостаточность и нарушения функции кишки — взаимосвязанные процессы, а поврежденная кишка становится «мотором» полиорганной недостаточности.

Анализ случаев материнской смертности позволяет сделать вывод о некотором снижении внимания к состоянию пациенток после родоразрешения, о снижении внимания к статусу родильницы с сохранением недооценки ситуации в целом.

Об этом, например, свидетельствуют диагнозы «состояние *после* отека легких», «состояние *после* отека головного мозга», «*пост*гипоксическая энцефалопатия» при очевидном продолжении патологического процесса, то есть при сохранении гипоксической энцефалопатии, отека мозга, ОРДСВ и др.

В программу интенсивного лечения родильниц недостаточно включают нейро-вегетативную защиту мозга, препараты-антигипоксанты, по показаниям — магниезиальную терапию, седативные и другие средства.

Есть вопросы к качеству анестезиологической помощи, которая в ряде случаев выглядит параллельным, а не совокупным с акушерской помощью действием.

Вопросы к качеству анестезиологической помощи являются компетенцией соответствующих специалистов и в данном разделе не подлежат обсуждению, хотя очевидно значение качества анестезиологического обеспечения в программе интенсивного лечения преэклампсии-эклампсии на этапах беременности, родоразрешения и послеродового периода.

В последние годы наиболее безопасным и эффективным методом обезболивания родов и оперативного родоразрешения у беременных с преэклампсией считают нейроаксиальную анестезию, то есть воздействие анестетика на спинной мозг

или его корешки (эпидуральная, спинальная, спинально-эпидуральная анальгезия). Эти методы имеют много сторонников при родоразрешении беременных со среднетяжелыми и тяжелыми формами осложнения [294, 179].

Блокада симпатического ствола при эпидуральной анальгезии сопровождается вазодилатацией, что обеспечивает снижение артериального давления и улучшение маточно-плацентарного кровотока [295].

В то же время в случаях гиповолемии эпидуральная блокада может привести к резкому снижению АД, а при нарушениях коагуляционного потенциала, включая тромбоцитопению, — к развитию перидуральной гематомы [179, 48]. Как известно, именно эти состояния сопутствуют преэклампсии.

В нашей стране общая анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) пока остается преимущественным методом анестезиологического обеспечения кесарева сечения и других оперативных вмешательств у беременных с тяжелыми формами гестоза. Безусловными показаниями для общей анестезии считают состояния коагулопатии и острой гипоксии [268], относя к ее недостаткам развитие транзиторных пиков подъема АД при интубации, снижение минутного сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления, а также орофарингеальный отек при гестозе, приводящий к затруднению интубации [48].

ИВЛ обеспечивает защиту мозга и других органов от гипоксии, эффективна при недостаточности внешнего дыхания, помогает осуществить весь комплекс лечебных мероприятий при кровотечении, связанном с преждевременной отслойкой плаценты, синдромом ДВС и другими осложнениями.

Оставляя дальнейшее обсуждение очень серьезной проблемы анестезиологического обеспечения больных преэклампсией и эклампсией, необходимо отметить, что лечение беременных, родильниц с тяжелыми акушерскими осложнениями обычно является делом многих врачей и, в первую очередь, наряду с акушерами — врачей-анестезиологов. Поэтому упущения анестезиологической службы (как и акушерской) оказывают серьезное влияние на показатели материнской смертности.

5.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ-ЭКЛАМПСИИ

5.2.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Как срочное родоразрешение, так и выжидательная тактика в случаях преэклампсии требуют медикаментозной поддержки. Вместе с тем очевиден риск сверхмассивной медикаментозной лекарственной нагрузки вообще и на фоне недостаточности жизненно важных органов в особенности. В процессе проведения интенсивного лечения пациентки иногда получают 15 и более препаратов в сутки. Многие из этих препаратов вызывают вопросы, связанные с обоснованностью их назначения и совместимостью с другими, действительно необходимыми лекарственными средствами.

Развитие фармакологической несовместимости доказано не только между препаратами с разнонаправленным действием на одни и те же процессы, но и в случаях назначения средств синергичного действия за счет резкого усиления как ожидаемых, так и побочных эффектов.

Например, несмотря на несовместимость фактически любых антибиотиков (включая препараты пенициллинового, цефалоспоринового ряда) с витаминами группы В, аскорбиновой кислотой, эуфиллином, кортикостероидами, такие сочетания остаются обычными в картах интенсивного лечения перитонита и сепсиса у погибших родильниц или родильниц из группы «maternal near miss».

Между тем консенсусы, посвященные лечению сепсиса, рекомендуют применение кортикостероидов только при развитии септического шока. В качестве ежедневных препаратов для лечения сепсиса кортикостероиды, обладающие мощным иммуносупрессивным эффектом, сомнительны и, возможно, повышают летальность.

Рассмотрение отмеченных выше вопросов не является предметом настоящего обсуждения, но является основанием для понимания необходимости выверенного и жестко контролируемого назначения средств, обязательных для программы выжидательного лечения беременных и родильниц с преэклампсией.

Современные международные тенденции и правила выжидательной терапии преэклампсии формулируют постоянно пересматриваемые клинические протоколы и рекомендации, предлагаемые рядом стран, например, гайдлайн королевской коллегии акушеров-гинекологов «Лечение тяжелой преэклампсии-эклампсии» [270].

Важное условие выжидательной терапии — постоянный мониторинг состояния беременной женщины и плода с применением методов, обсужденных выше.

В лечении выделяют приоритеты: контроль артериальной гипертензии, профилактика приступов судорог и баланс жидкостей.

5.2.2. ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Врачам-акушерам близки и понятны проблемы, связанные со стабилизацией артериального давления у беременных с преэклампсией: снижая артериальное давление, фактически любые препараты оказывают неблагоприятное влияние на маточно-плацентарную перфузию, что отражается на росте и состоянии плода.

В метаанализе, включившем в себя 34 источника литературы, показано, что снижение АД в среднем на 10 мм рт.ст. назначением антигипертензивных препаратов приводит к снижению веса плода на 176 г [112]. На этот эффект не влияют причины артериальной гипертензии у беременной или выбор препарата.

Отмечено, что более жесткий контроль гипертензии также ухудшает исходы для плода, что отражается не только на снижении веса, но и на частоте и длительности пребывания детей в отделениях интенсивного лечения, частоте развития РДС и других показателях. Эти данные получены в РКИ, включившем в себя результаты лечения 132 беременных женщин с преэклампсией в сроках 28/36 недель, разделенных на две группы. Препараты применены при 1) диастолическом АД 85 и выше или 2) 100 мм рт.ст. и выше с отказом от лечения или снижением доз соответственно при 1) АД 80–84 и 2) 95–99 мм рт.ст. [223].

В связи с неблагоприятным влиянием на маточно-плацентарную перфузию и состояние плода все без исключения антигипертензивные препараты отнесены к категориям «С» (применение лекарства только в случаях, где польза для матери превышает риск для плода) или «D», согласно регистру FDA (запрещено приме-

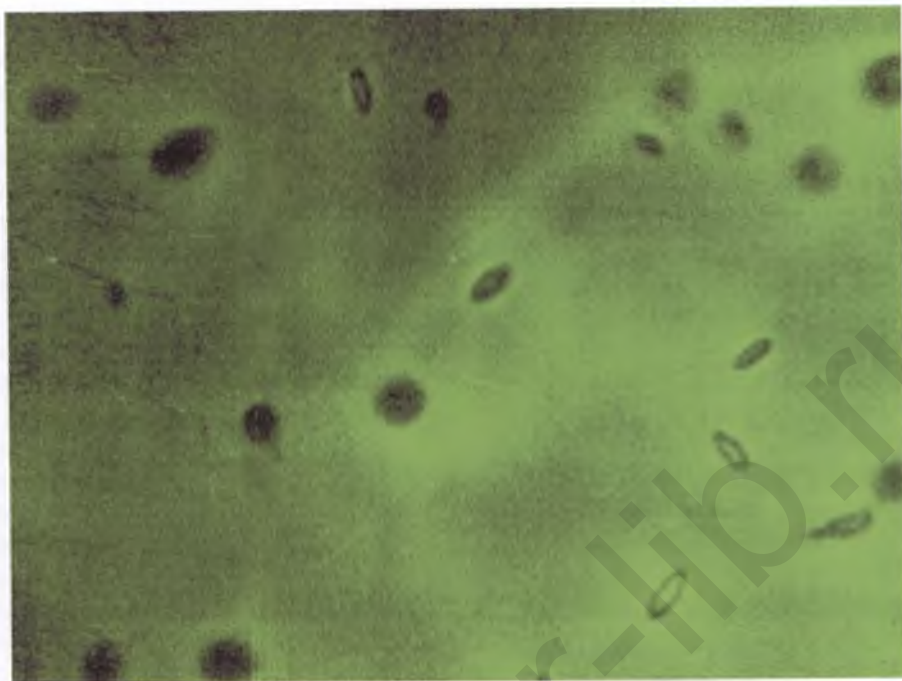


Рис. 2. Тромбоциты:
дисковидные формы — дискоциты, отдельные шаровидные формы — сфероциты

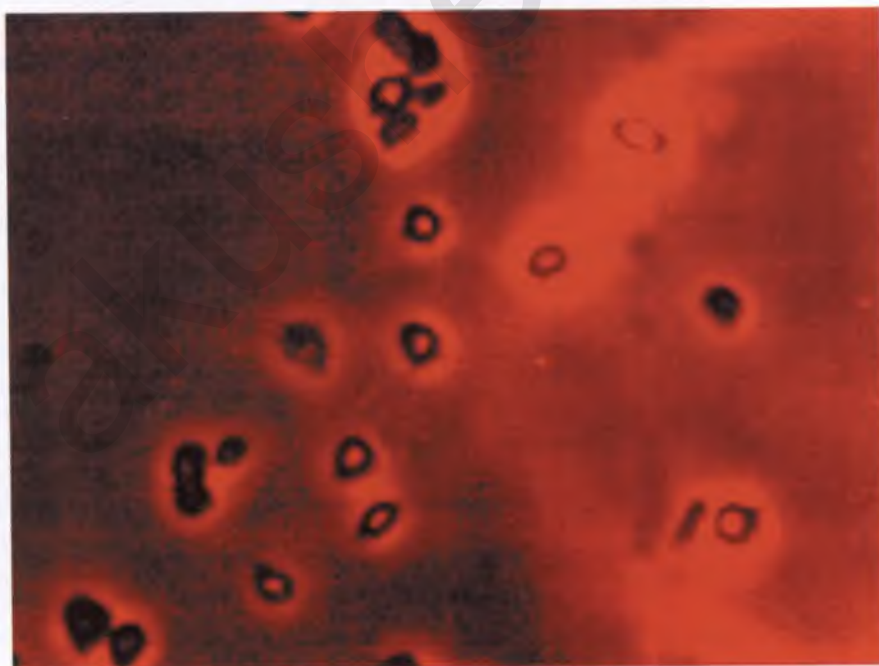


Рис. 3. Внутрисосудистая активация тромбоцитов:
дисковидные (неактивные) формы отсутствуют. Преимущественно циркулируют сфероэритроциты, происходит образование малых и больших тромбоцитарных агрегатов

Гипергликемия – эффективный осмос

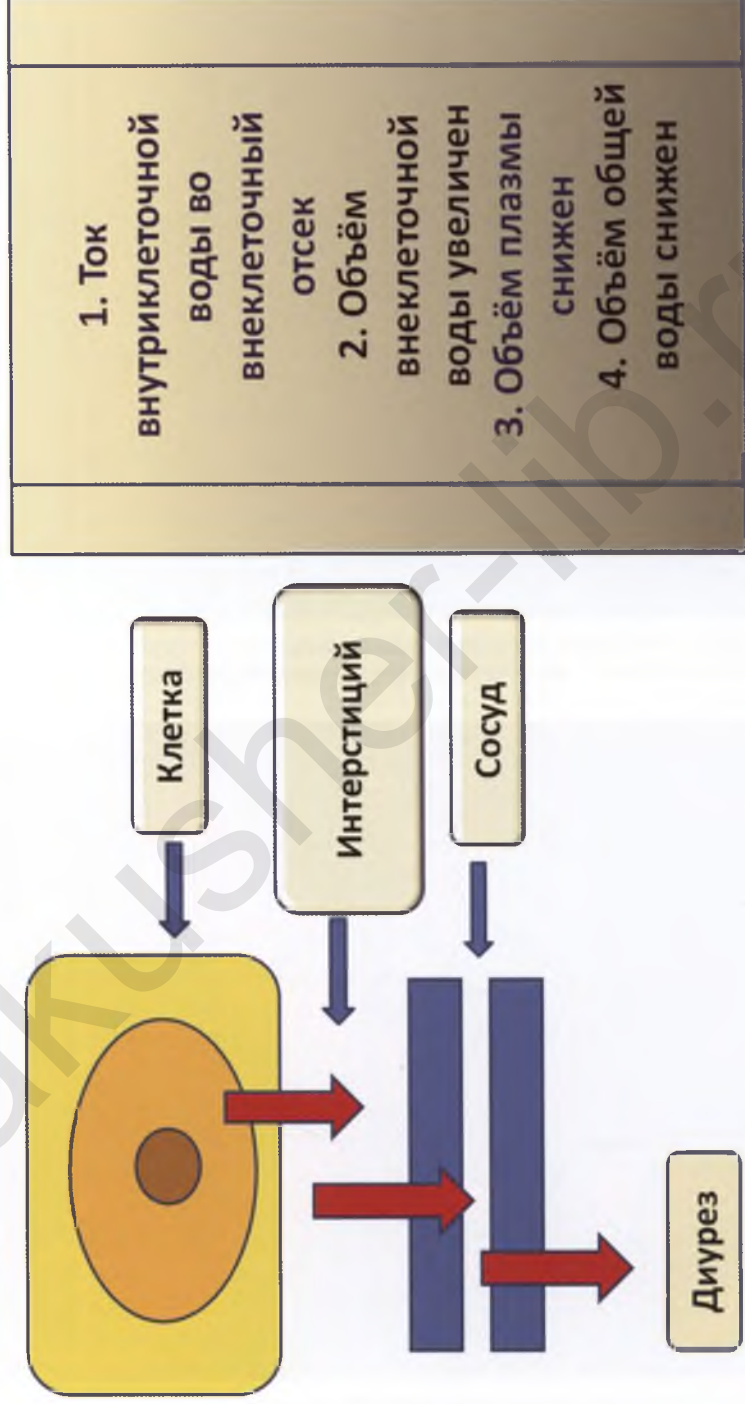


Рис. 4. Гиповолемия: гипертоническая гипогидратация

нение конкретного лекарственного вещества или целой лекарственной группы во время беременности).

Не случайно при умеренном повышении АД (до 140/90 мм рт.ст.) многие авторы не рекомендуют антигипертензивную терапию ни в интересах матери, ни в интересах плода [317, 221].

Следует отметить, что в нашей стране отсутствуют единые критерии для начала применения антигипертензивных препаратов во время беременности, единые правила контроля эффективности такого лечения, единые рекомендации наиболее эффективных и безопасных для лечения преэклампсии препаратов. Но хуже всего то, что не зарегистрированы и отсутствуют широко применяемые в международной акушерской практике препараты, эффективность и относительная безопасность которых исследована в соответствующих клинических испытаниях.

В российском многоцентровом эпидемиологическом исследовании с охватом 2033 врачей, которые ведут беременных женщин, установлено, что назначение опасных для плода ингибиторов АПФ полагает допустимым при беременности почти каждый десятый специалист (7,4%). О плохом состоянии вопроса лечения артериальной гипертензии свидетельствует и тот факт, что 80% врачей не знают, какие препараты целесообразно использовать для этой цели [35].

Показания к назначению антигипертензивных препаратов в целом обсуждены в разделе, посвященном артериальной гипертензии. Следует еще раз подчеркнуть, что стремление к отказу от них при нетяжелой гипертензии и назначение только при показателях 155/100–160/105 мм рт.ст. и выше сопровождается серьезным риском ухудшения течения состояния беременной и развития тяжелых осложнений.

Выше отмечено, что связь между параметрами АД и приступами эклампсии остается неясной, и в ряде случаев эклампсия и тяжелые повреждения мозга развиваются на невысокой артериальной гипертензии. Известно, что возможности ауторегуляции сосудистого кровотока ограничены. В то же время у пациентов с хронической гипертензией сосудистая система мозга толерантнее к повышению АД. У молодых женщин, склонных к состоянию артериальной гипотензии, антигипертензивную терапию, вероятно, целесообразно начинать при более низких показателях повышенного АД.

Безусловно, что в решении вопроса о начале коррекции АД следует учитывать не только конкретные цифры на момент осмотра, но также исходные показатели в первом триместре беременности и общую клиническую картину (появление головной боли, визуальных нарушений и других симптомов преэклампсии).

Высокая гипертензия требует обязательного и незамедлительного лечения.

Хотя вопрос об адекватных для начала терапии параметрах АД открыт, очевидна абсолютная необходимость назначения антигипертензивных препаратов в случаях АД \geq 150/100 мм рт.ст., целевые параметры терапии: АД 130/80–140/90 мм рт.ст.

Большинство экспертов считает экстремальным АД \geq 180/120 мм рт.ст.

Полагают, что в таких случаях снижение ДАД до 100–105 мм рт.ст. должно быть достигнуто в течение 2–6 ч с максимальным началом падения в течение первых 10–20 мин.

В течение многих лет продолжают исследования по определению наиболее безопасных для матери и плода и наиболее эффективных препаратов для лечения артериальной гипертензии у беременных женщин. В результате лишь очень ограниченное их число допущено к применению в настоящий период времени.

Рекомендуемые в клинических протоколах и гайдлайнах препараты представлены в модифицированной таблице 36.

В случаях фоновой патологии (гипертоническая болезнь, ХБП) или нетяжелых формах гестоза, то есть при необходимости и возможности орального приема, допустимо применение препаратов с адренергическим действием (метилдофа), комбинированных α_1 - и β -адреноблокаторов (лабеталол), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, изоптин). Указанные препараты обладают разными механизмами действия.

Эффективность стимуляторов центральных α_2 -рецепторов (метилдофа) и комбинированных α_1 - и β -адреноблокаторов (лабеталол) в конечном итоге связана с блокадой влияния норадреналина на сосудистую систему.

Таблица 36

Препараты для контроля артериальной гипертензии у беременных с гестозом
«Preeclampsia and severe Preeclampsia Guideline», 2010
 Модифицированная таблица

Лекарство	Доза
<i>Препараты для лечения нетяжелых форм гестоза (назначение per os)</i>	
Methyldopa Dopegyt Aldomet	Начальная 250 мг/сут Поддерживающая 250–500 мг/сут Максимальная 750 мг/сут
Labetalol	Начальная 100 мг/сут Поддерживающая 200–300 мг/сут Максимальная 400 мг/сут
Nifedipine (Amlodipine)	Начальная 10 мг/сут Поддерживающая 20–30 мг/сут Максимальная 60 мг/сут
Verapamil (Isoptin)	Начальная 40 мг/сут Поддерживающая 80–120 мг/сут Максимальная 160 мг/сут
<i>Препараты для контроля тяжелой артериальной гипертензии (внутривенное введение)</i>	
Labetalol	Начальная 20 мг/ч Поддерживающая 200 мг/сут Максимальная 220 мг/сут
Verapamil	Начальная 5 мг Поддерживающая 10 мг/сут Максимальная 15 мг/сут
Hydralazine	Начальная 5 мг Поддерживающая 30 мг/сут Максимальная 40 мг/сут
Clophelinum	Начальная 0,1 мг Поддерживающая 0,15 мг/сут Максимальная 0,2–0,3 мг/сут

Метилдофа, клонидин (клофелин, гемитон и др.) являются адреномиметиками (симпатомиметики), то есть имитируют реакции, сходные с таковыми при стимуляции симпатических волокон адреналином, норадреналином. Стимулируя центральные α_2 -рецепторы в стволе головного мозга, они способствуют угнетению

функций сосудодвигательного центра и снижению нисходящих импульсов (симпатолитический эффект). В результате снижаются сердечный выброс, периферическое сосудистое сопротивление и АД.

Клофелин как адrenomиметик связывается с α_1 -адренорецепторами периферических сосудов. В результате возможно кратковременное повышение АД, особенно при быстром внутривенном введении препарата [23]. Он уменьшает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, что благоприятно влияет на периферический кровоток, включая почечную и маточно-плацентарную перфузию.

Препараты этой группы достаточно давно используются в акушерской практике для лечения артериальной гипертензии. Показана эффективность и сравнительная безопасность применения клофелина (гемитона) при беременности [37, 178, 139, 329, 214, 9].

Клофелин относят к эффективным антигипертензивным средствам, сочетая его с магниезальной терапией и периферическими вазодилататорами при отсутствии результата от других средств [215, 216].

Показано, что в сочетании с сульфатом магния клофелин обеспечивает определенный эндотелиопротекторный эффект, что подтверждается снижением числа клеток эндотелия в сыворотке крови беременных с гестозом по сравнению с контролем (беременные с гестозом, получившие лечение без клофелина).

Авторы полагают, что эндотелиопротекторный эффект на указанные препараты не является специфическим, а связан со снижением системного сосудистого сопротивления, вазодилатацией и снижением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Эти эффекты обеспечивают улучшение маточно-плацентарной и органной перфузии, что, в частности, проявляется в значительном снижении степени протеинурии [2].

Не вызывая резкого снижения диастолического давления, клофелин представляет меньшую угрозу для состояния плода. Положительный момент — его седативное действие. Особенности фармакодинамики клофелина определяют показания к его применению. Это необходимость срочной коррекции высокой артериальной гипертензии в условиях стационара.

Метилдофа вызывает постепенный антигипертензивный эффект, что в ряде случаев требует времени для подбора постоянной суточной дозы.

Разовая доза 250 мг, начальный пероральный прием 250–500 мг/сут с последующим снижением или увеличением дозы каждые 2–3 дня в зависимости от показателей АД. Поддерживающая доза 500–1000 мг/сут.

Побочные эффекты в основном связаны с влиянием на сосудистый тонус (головные боли, слабость, головокружения) и систему пищеварения (диспепсические симптомы, холестаза, другие нарушения функции печени).

Собственные исследования показали, что допегит активирует внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, тем самым отрицательно влияя на периферический кровоток (маточно-плацентарный, почечный, мозговой), способствуя задержке развития и гипоксии плода [26].

Лабеталол является одновременно β - и α_1 -адреноблокатором. Сигналы симпатической нервной системы тканям через медиаторы (адреналин, норадреналин) поступают к адренергическим рецепторам (адренорецепторам) двух типов. Сигнал возбуждения поступает через рецепторы-адреномиметики или симпато-

литики (α_1 - и α_2 - рецепторы), сигнал торможения — через адреноблокаторы (β_1 - и β_2 -рецепторы).

Однако из этого правила есть много исключений, связанных с разными причинами, но преимущественно зависящими от их локализации. Например, воздействие на β -рецепторы в миокарде обеспечивает эффект возбуждения (усиление сокращений), а в матке — эффект релаксации.

Возможность регулировать многие процессы через воздействие на рецепторы симпатической нервной системы привела к созданию обширного и хорошо известного класса препаратов адреномиметиков и адреноблокаторов.

К этому классу относится и гибридный препарат лабеталол, который воздействует одновременно на α - и β - рецепторы в соотношении 1:7. В отличие от β -блокаторов он не очень значительно влияет на сердечный выброс, способствует снижению периферического сосудистого сопротивления, не изменяя мозговой, сердечный и почечный кровоток, оказывает меньше влияния на маточно-плацентарную перфузию.

За счет периферической вазодилатации лабеталол оказывает очень быстрый гипотензивный эффект (через 2–5 мин), в связи с чем рекомендован в качестве препарата первого выбора при высокой гипертензии у беременных женщин.

С этой целью используют препарат для внутривенного введения, начальная доза 20 мг/ч. Продолжительность действия одной дозы достигает 4 ч. Возможно последующее применение препарата с поддерживающей и максимальной дозой 200–220 мг/сут.

Введение лабеталола в акушерскую практику позволило рассматривать препарат как альтернативу сульфату магния, что связано с его положительным влиянием на церебральную гемодинамику, улучшением процессов, связанных с перфузией мозга, и результатом в виде снижения рисков развития эклампсии.

На основе рандомизированных контролируемых исследований сделан вывод, что лабеталол эффективнее и безопаснее метилдофы и нитроглицерина, производного дигидропиридина, близкого по структуре к нифедипину [137, 263].

Побочные эффекты у матери на введение лабеталола встречаются редко: брадикардия, влияние на внутрисердечную проводимость. Влияние на плод: угнетение дыхания, брадикардия.

Учитывая связь введения сульфата магния с повышением рисков материнской заболеваемости и смертности, обусловленными его токсичностью, в качестве альтернативы магнезии предложено использовать лабеталол [67].

В то же время сравнение других препаратов, используемых для лечения гипертензии у беременных, с сульфатом магния в качестве средства профилактики эклампсии остается в пользу последнего. Например, риск развития приступов эклампсии на фоне профилактики блокатором кальциевых каналов нимодипином, эффективно устраняющим спазм и ишемию сосудов мозга, в 3,2 раза выше, чем при использовании сульфата магния [66]. Неслучайно именно сульфат магния остается средством выбора профилактики эклампсии во всех последних международных рекомендациях по ведению беременных с преэклампсией.

Блокаторы кальциевых каналов обеспечивают инактивацию «медленных» (L) каналов, ограничивая поступление ионов кальция в цитоплазму мышечных клеток, включая мышцы артерий и миокарда. В результате достигается сосудорасши-

ряющий эффект, снижается периферическое сосудистое сопротивление, снижается АД, улучшается коронарный кровоток и снижается потребность миокарда в кислороде. Одновременно наблюдается улучшение почечного кровотока и повышение диуреза.

В акушерской практике препараты блокаторов кальциевых каналов используют около 50 лет. Необходимо понимать, что блокаторы кальциевых каналов представляют собой многочисленную группу веществ разной химической структуры, объединенную только механизмом действия. В эту группу входят продукты разных поколений, отличающиеся побочными и другими эффектами. При беременности допустимы лишь препараты, производные дигидропиридина — верапамил (изоптин), нифедипин, амлодипин. Они не меняют частоту сердечных сокращений и оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышечные клетки артерий.

Как и другие антигипертензивные препараты, блокаторы кальциевых каналов относятся к категории «С». Они ухудшают маточно-плацентарную перфузию, способствуя развитию гипоксии, ацидоза, нарушений сердечной деятельности у плодов и новорожденных. Отмечен их эмбриотоксический эффект при раннем (до 20/22 нед.) назначении и длительном применении [214, 109].

В то же время накоплен достаточно большой опыт применения определенных препаратов группы блокаторов кальциевых каналов, который позволяет предполагать относительную безопасность их назначения во время беременности [266, 222, 322].

У беременных женщин отмечены потливость, головные боли, тахикардия, тромбоцитопения, лейкопения, нарушения функции системы пищеварения и другие побочные эффекты.

В случаях тяжелой гипертензии нифедипин, верапамил могут быть эффективнее других антигипертензивных препаратов.

Блокаторы кальциевых каналов, как и естественный антагонист кальция магний, тормозят сокращения матки. Поэтому их не назначают во время индукции в роды или во время родов.

Нифедипин, верапамил и другие блокаторы кальциевых каналов несовместимы с сульфатом магния: такое сочетание приводит к риску развития нервно-мышечной блокады (синергичный эффект).

К препаратам, производным дигидропиридина, относится никардипин, который при высокой гипертензии применяют внутривенно со скоростью 5 мг/ч, постепенно увеличивая дозу до максимальной (15 мг/ч). Такой метод лечения способствовал снижению АД в течение ближайших 23 минут у 70% беременных с тяжелой гипертензией. Этот эффект в совокупности с отсутствием серьезных побочных эффектов терапии у матери и плода позволил считать никардипин хорошей альтернативой другим препаратам в случаях тяжелой гипертензии у беременных женщин [251].

Гидралазин, прямой артериальный вазодилататор, длительно и широко используется в акушерской практике многих стран мира для лечения тяжелой преэклампсии [100].

Обладая избирательным действием на мускулатуру артериол, снижает периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и особенно диастолическое

ское АД. Это способствует улучшению почечного и мозгового кровотока (профилактика судорожных приступов и внутричерепных кровоизлияний).

Хорошо сочетается с магниальной терапией и в этом сочетании обеспечивает самую низкую смертность от эклампсии [272, 274]. До начала применения лабеталола являлся препаратом выбора в лечении артериальной гипертензии у беременных.

Препарат вводят внутривенно болюсно, начальная доза 5–10 мг, последующие введения по показаниям каждые 20–40 мин (по 5–10 мг). Общая доза — не более 40 мг/сут. Эффект наступает через 5–15 мин, период полураспада 3–4 ч.

Накоплен большой международный опыт эффективности и безопасности гидралазина у беременных с преэклампсией. В нашей стране гидралазин для внутривенного введения, как и другие, крайне необходимые в акушерстве средства (лабеталол), не зарегистрирован.

Имеются препараты гидралазина для приема *per os*: апрессин (Apressin), таблетки 10–25 мг.

Для лечения преэклампсии, осложненной высокой артериальной гипертензией и отеком легких, может быть применен нитроглицерин. Купирование отека легких у беременных и родильниц с преэклампсией внутривенным введением нитроглицерина используется достаточно длительное время. Инфузии нитроглицерина эффективно снижают преднагрузку за счет дилатации венозной системы, а при назначении высоких доз развивается и дилатация артериальных сосудов. В результате устраняются гидростатические нарушения и достигается хороший лечебный эффект [108].

Рекомендации внутривенного введения нитроглицерина при отеке легких, индуцированном гипертензией, представлены в европейском гайдлайне по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности.

Методика введения нитроглицерина: 5 мкг/мин с постепенным повышением дозы каждые 3–5 мин. Максимальная доза 100 мкг/мин [149].

Таким образом, антигипертензивные препараты оказывают важное симптоматическое действие, защищают миокард и мозг от острых, иногда необратимых нарушений.

Ограниченность антигипертензивных препаратов, пригодных к применению при беременности, недоступность наиболее безопасных и эффективных на сегодня средств заставляют тщательнее выполнять определенные правила лечения артериальной гипертензии в случаях преэклампсии. Их можно сформулировать следующим образом.

1. *В случаях преэклампсии риск повреждения мозга резко повышается*
 - в период предвестников и начала родов;
 - во время индукции в роды;
 - в период изгнания.
2. *Поэтому родовозбуждение, ведение родов недопустимо* на фоне АД 150–160/100 мм рт.ст. и выше, необходима его коррекция.
3. *Недопустима*
 - замена антигипертензивных препаратов другими медикаментами (трентал, милдронат и др.);

- повторное назначение препаратов и увеличение их доз в случаях индивидуальной недостаточной эффективности; реакции и переносимость препаратов индивидуальны.
- 4. *Более мягкая реакция сосудистой системы на внутривенное введение антигипертензивных препаратов достигается их болюсным введением в растворах электролитов* (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера).
- 5. *Обязательно мониторинг АД в процессе лечения.*
- 6. *Недопустимы* длительные неэффективные попытки коррекции высокого АД; развитие неконтролируемой гипертензии — основание для срочного окончания беременности.
- 7. *Недопустимо* назначение при беременности препаратов из групп блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартан, валзартан и др.) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, каптоприл и др.) как вызывающих нарушение развития плода (категория Д).

Доказана недопустимость этих препаратов на протяжении всей беременности. Назначение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности значительно увеличивает риски развития тяжелых пороков у плода, включая пороки сердца и ЦНС [104].

В обширном ретроспективном исследовании показано, что риск рождения живого ребенка с пороками развития при отсутствии гипертензии (контроль) и отсутствии лечения гипертензии в первом триместре соответственно равен 1,6 и 2,4%.

Лечение гипертензии в первом триместре иными, чем ингибиторы АПФ, препаратами повышает риск рождения детей с пороками развития до 2,6%, а лечение ингибиторами АПФ увеличивает риск до 3,9%.

Еще выше риски рождения детей с серьезными дефектами развития при назначении препаратов обеих групп во II и III триместрах [84].

Множественные и серьезные нарушения развития плода, связанные с приемом ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, проявляющиеся в случаях применения препаратов в любые сроки гестации, диктуют правила их назначения женщинам репродуктивного возраста. Очевидна необходимость предупреждения пациенток об обязательной отмене (замене) препаратов этой группы на этапе планирования беременности. Этой информацией обязательно должны владеть терапевты.

Многие транквилизаторы, наркотические и другие препараты, используемые в процессе интенсивного лечения беременных с преэклампсией-эклампсией, обладают гипотензивным действием, что в совокупности с антигипертензивными средствами может привести к потенцированию эффекта. Это обстоятельство следует учитывать при подборе лекарств и их доз.

5.2.3. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС

Серьезным и очень сложным вопросом является инфузионная терапия, задача которой состоит не просто в сохранении баланса вводимых и теряемых жидкостей, но в сохранении целостности трех разных водных объемов организма. Состояние преэклампсии — это всегда состояние гиповолемии в сочетании с избытком жидкости в межклеточном пространстве (отек интерстиция).

В разделе, посвященном функции почек у беременных с гестозом, отмечено значение онкотического и гидростатического давления для клубочковой фильтрации плазмы крови.

Следует еще раз напомнить, что стенки капилляров организма проницаемы для низкомолекулярных веществ и воды: ток этих компонентов возможен в двух направлениях.

Белки (альбумин) создают и сохраняют онкотическое давление плазмы крови и фактически определяют объем внеклеточной жидкости. От онкотического и гидростатического давления крови, создаваемого сердечной деятельностью, зависят скорость и объем фильтрации плазмы через стенки капилляров.

Потеря альбумина сопровождается снижением онкотического давления плазмы, что облегчает транспорт воды и электролитов в межклеточное пространство.

В сохранении водно-электролитного гомеостаза важное значение имеет осмоляльность жидкостных отсеков, включая внутрисосудистый отсек или плазму крови. Осмоляльность представляет собой совокупный показатель концентрации компонентов, растворенных в жидкостном отсеке.

Так как на показатель осмоляльности плазмы крови преимущественно влияют эффективные осмотические молекулы (натрий, мочевины и глюкоза), на них основана формула быстрого расчета осмоляльности. Формула помогает быстро ориентироваться в показателе осмоляльности плазмы крови.

Осмоляльность плазмы крови в норме равна 280–300 мосм/л. При беременности осмоляльность плазмы снижается до 265–285 мосм/л.

Формула осмоляльности плазмы крови:

$$2(\text{Na}^+) \text{ ммоль/л} + \text{Мочевина ммоль/л} + \text{Глюкоза ммоль/л}$$

Пример: $\text{Na} = 140 \text{ ммоль/л}$, мочевины = 5 ммоль/л, глюкоза = 5 ммоль/л

$$2(140) + 5 + 5 = 290 \text{ ммоль/л}$$

Осмоляльность плазмы определяют как одну из основных констант организма.

Недостаточность функции почек, сопровождающаяся снижением концентрации натрия плазмы, неизбежно приводит к гипергидратации. Развивается отек тканей с выпотом в свободные серозные полости (анасарка) и риском отека легких, отека мозга.

Избыточное выведение жидкостей (форсированный диурез на фоне достаточно сохранной функции почек), напротив, способствует развитию гипогидратации с повышением концентрации натрия, мочевины и глюкозы в сыворотке крови. Такой вариант встречается при неправильной инфузионной терапии в сочетании с применением диуретических и других препаратов (лазикс, маннитол, «почечные» дозы дофамина).

На рис. 4 (цв. вкл.) представлен вариант развития гипогидратации в ответ на состояние гипергликемии (диабет, введение избыточных количеств глюкозы).

Глюкоза не только усиливает гиповолемию за счет повышения диуреза, но и, поступая в интерстициальный жидкостный отсек, повышает его осмотический потенциал. Повышение осмотического градиента способствует оттоку внутриклеточной воды с развитием гипогидратации и повреждением тканей (клеток).

Таким образом, гипергликемия приводит к развитию гиповолемии, снижению общего и внутриклеточного объема воды, повышению концентрации натрия, креатинина, мочевины, повышению гематокрита и осмоляльности плазмы крови.

Иная ситуация развивается в случаях ОПН, которая сопровождается увеличением объема общей, внеклеточной и внутрисосудистой воды (гиперволемию), снижением концентрации натрия плазмы крови и гематокрита, снижением относительной плотности мочи, повышением мочевины и резким повышением креатинина.

В связи со значением натрия для осмоляльности (тоничности) плазмы оценка его концентрации в плазме крови очень информативна. Ориентируясь на нее и принятые лабораторные тесты, можно судить о возможных причинах развития нарушений водно-электролитного гомеостаза (табл. 37).

Таблица 37

Симптомы нарушений водно-электролитного гомеостаза

Причины	ОПН, избыточные инфузии	Ограничение инфузий, осмодиуретики
Состояния	Гиперволемию	Гиповолемию
Осмоляльность плазмы	Снижена	Повышена
Гематокрит	Снижен	Повышен, снижен (гемолиз)
Мочевина	Норма, повышена (ОПН)	Повышена
Креатинин	Норма, повышен (ОПН)	Повышен
Относительная плотность мочи	Снижена	Повышена
Объем мочи	Анурия (ОПН), полиурия	Олигурия
ЦВД	Повышено	Снижено

К сожалению, в программах инфузионного лечения беременных и родильниц с преэклампсией и ее осложнениями не всегда уделяется должное внимание отмеченным выше моментам. В ряде случаев отсутствует коррекция гипергликемии, достаточно широко у больных с нарушением функции почек применяют инфузии различных коллоидных растворов, проводят излишне массивную инфузионную терапию в целом.

Между тем связанное с коллоидными растворами повышение осмотического градиента плазмы крови и развитие последующей гиперволемию при нарушенной функции почек может привести к тяжелому отеку легких и к остановке кровообращения.

Важен объем инфузионного лечения. Избыточные по объему инфузии не имеют никаких преимуществ [133], но представляют высокий риск развития отека легких.

В обширном исследовании, включившем в себя 1087 беременных женщин с тяжелой преэклампсией-эклампсией (5,2 на 1000 родов), отмечено, что ограничение инфузий до 80 мл/ч в период, связанный с родоразрешением, способствует уменьшению проблем для матери [340].

Авторы также отмечают, что самый высокий риск развития отека легких имелся у пациенток, получивших трансфузии крови и продуктов крови. При обуслов-

ленном преэклампсией снижении ОЦК неизбежно повышение системного сосудистого сопротивления. В этом состоянии сосудистая система плохо реагирует на увеличение циркулирующего объема. Так как коллоиды (препараты крови) долго остаются в системной циркуляции (тем более по сравнению с соевыми растворами) и одновременно у пациенток снижена клубочковая фильтрация, безопасная зона уменьшается [340].

Очевидно, по тем же причинам метаанализ трех исследований не выявил убедительных данных относительно преимуществ использования естественных коллоидов (плазма крови) в случаях преэклампсии [133].

Следует еще раз отметить, что в настоящее время прослеживается четкая тенденция к ограничению объемов инфузионного лечения, как и применения диуретических препаратов во время беременности, осложненной преэклампсией. Полагая, что олигурия является симптомом преэклампсии и после родоразрешения диурез восстанавливается, а убедительные данные о профилактике ОПН назначением диуретиков отсутствуют, их назначение до родов полностью исключают [225].

Большой риск представляет увлечение «форсированием» диуреза назначением сверхвысоких доз лазикса, почечных доз дофамина и др. Исход такого «лечения» — развитие тяжелой, вплоть до несовместимой с жизнью, гипогидратации. Ниже приведен один из таких ярких примеров, относящихся к уже ушедшему периоду времени увлечения такими программами.

Повторнородящая X. родоразрешена операцией кесарева сечения в связи с эклампсией во время беременности. После приступов эклампсии сохраняется коматозное состояние. На ИВЛ. Артериальное давление в послеродовом периоде: 160/100—200/140—180/110—160/100 мм рт.ст. Получает антигипертензивное лечение.

Инфузионная терапия: коллоидные растворы (55—60%) + растворы электролитов (30—35%) + 5% раствор глюкозы (10%).

В связи с диагнозом ОПН ежедневно в разных дозах вводят маннитол, лазикс, эуфиллин.

Объемы введения растворов и выведения мочи 1400/900—1200/1400—800/2300—2100/1000—2300/500—1800/250.

Лабораторные показатели:

Нб 139—100—90 г/л

Относительная плотность мочи 1015—1024—1036—1048—1036

Креатинин сыворотки крови 78,0—90,0—130,7—159,0 мкмоль/л

Мочевина 7,7—13,2—20,0—35,0 ммоль/л

Калий сыворотки крови 4,0—3,6—3,0—2,6—3,0 ммоль/л.

Натрий сыворотки крови 147—150—160—183—197—203—201 ммоль/л.

Из представленных данных видно, что оснований для диагноза ОПН и форсирования диуреза в данном случае не было. Креатинин сыворотки крови в первые дни оставался в пределах нормальных значений, нерезкое повышение к последним дням было связано с неправильной инфузионной терапией и не отражало состояния ОПН.

Концентрация калия оставалась нормальной в течение всего периода наблюдения, что тоже не характерно для ОПН.

Снижение диуреза отмечено только в последние два дня наблюдения и являлось не признаком ОПН, а попыткой организма удержать оставшиеся водные

запасы. О сохранности функции почек свидетельствовала динамика относительной плотности мочи: на фоне тяжелой гипогидратации почки обеспечивали очищение крови за счет повышения концентрации выделяемых продуктов в относительно малом объеме теряемой воды.

Развитие тяжелой гипогидратации в ответ на проводимую терапию отчетливо демонстрирует динамика концентрации натрия в сыворотке крови. Не очень значительное повышение натрия в первые-вторые сутки лечения далее приняло угрожающий характер и вполне соответствовало динамике всех остальных лабораторных данных.

Полагают, что каждые 3 ммоль/л натрия, превышающие концентрацию 145 ммоль/л, свидетельствуют о потере одного литра воды в организме. В этом случае к концу наблюдения дефицит общей воды у больной составил более 19 л, то есть почти половину необходимого водного запаса организма.

Понятно, что такое лечение только способствовало углублению состояния комы и не могло иметь положительного результата.

Объем инфузионного лечения, его соответствие функциональному состоянию почек, правильный подбор инфузионных сред имеют столь же большое значение в случаях преэклампсии-эклампсии, как и своевременное бережное родоразрешение, антигипертензивное лечение и профилактика судорожных приступов.

Физиологические особенности сохранения необходимых объемов воды в разных жидкостных отсеках организма, с одной стороны, несовершенство инфузионных растворов, с другой, заставляют обязательно учитывать механизм действия вводимых сред, оценивать суточный гидробаланс, контролировать динамику осмоляльности плазмы.

Относительная легкость изменения объемов жидкостных отделов, удерживаемых в своих границах только полупроницаемыми мембранами клеток и свойствами коллоидных растворов, требует осторожного отношения к введению средств с активным влиянием на водно-электролитный баланс.

Нарушение функции почек, неизбежное в случаях преэклампсии, усиливает сложности инфузионной терапии.

Поэтому необходимо придерживаться определенных правил при проведении инфузионной терапии пациенткам с преэклампсией.

1. Препаратами выбора для инфузий остаются растворы электролитов как мало влияющие на осмотический градиент и, следовательно, более безопасные по сравнению с растворами декстрана, гидроксипропилкрахмала и другими коллоидными средами. Поэтому введение синтетических коллоидных растворов недопустимо при беременности. Повышая осмоляльность плазмы, они могут обеспечить начальный положительный волемический эффект. Однако, неизбежно поступая в интерстициальный отдел, коллоидные растворы способствуют развитию гиперосмоляльного синдрома, усиливая риск повреждения тканей за счет уменьшения объемов внутриклеточной воды, риск развития отека легких, отека мозга.
2. Избыточное внутривенное введение растворов сопряжено с высоким риском развития отека легких, обусловленного синдромом гипергидратации.
3. Объем инфузионного лечения не должен превышать 65–70 мл/ч (1500–1800 мл/сут). Дальнейшее увеличение вводимых объемов допустимо только по специальным показаниям.

4. Олигурия (диурез 20 мл/ч и менее в течение нескольких часов) может быть связана как с тяжелой гиповолемией, так и с нарушением функции почек.

Установить причину помогает болюсное введение раствора электролитов (500 мл изотонического раствора натрия хлорида) и определение концентрации креатинина.

Нормальная концентрация креатинина и усиление оттока мочи после инфузии — свидетельство гиповолемии; инфузионная терапия может быть продолжена до рекомендуемых суточных объемов.

Повышение концентрации креатинина и отсутствие эффекта от болюсной инфузии — свидетельство нарушения функции почек. Наряду с резким ограничением объема инфузий необходимо ограничение доз вводимых лекарств: из-за снижения клиренса химиопрепараты длительно циркулируют в кровотоке и могут вызывать извращенные реакции.

5.2.4. ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Как известно, в настоящее время абсолютной защиты от приступов эклампсии не существует. Наиболее эффективным и одним из самых старых средств лечения остается магний, начало применения которого для этих целей уходит в первую четверть XX века. В нашей стране лечение эклампсии сульфатом магния начато примерно в то же время, но метод, утвердившийся в отечественной акушерской практике на долгие годы, был разработан в 1940-е — начале 1950-х годов [6, 7]. Эффективность магния в лечении и профилактике эклампсии и другой акушерской патологии многократно доказана, в том числе отечественными специалистами [1, 18 и др.].

Эффективность сульфата магния в профилактике рецидивов приступов эклампсии подтверждена в обширном международном многоцентровом рандомизированном исследовании с охватом 1687 беременных с эклампсией. Анализ данных проведен на основании результатов лечения 1680 женщин (99,6%). Группы сравнения включали: 1) лечение сульфатом магния и диазепамом (соответственно 453 и 452 пациентки) и 2) лечение сульфатом магния и фенитоином (соответственно 388 и 387 пациенток). Главными критериями эффективности лечения были рецидивы судорог и материнская смертность.

Анализ результатов показал, что назначение сульфата магния способствовало уменьшению частоты рецидивов судорог на 52% по сравнению с назначением диазепама. Сравнение с диазепамом не выявило очень значительной разницы в показателе материнской смертности, других осложнениях матери и перинатальных исходах.

Назначение сульфата магния снизило частоту рецидивов судорог на 67% по сравнению с назначением фенитоина. В группе женщин, получивших лечение фенитоином, была выше частота осложнений, потребовавших пребывания пациенток в отделениях интенсивной терапии и (хуже) перинатальные исходы.

Сделан вывод, что магния сульфат является препаратом выбора при эклампсии [353].

Включение фенитоина (Phenytoin) в исследование было основано на его противоэпилептическом эффекте. Распространяясь на кору головного мозга, он

активизирует тормозные пути, стабилизирует мембраны нервных клеток, тем самым уменьшая их проницаемость для ионизированного кальция. Обладает миорелаксantным и антиаритмическим действием. Разные пути введения фенитоина — оральный, внутримышечный, внутривенный — влияют на выбор разовых доз (15–100–300 мг/кг).

Фенитоин проникает через плаценту, концентрация препарата у плода соответствует таковой у матери. Поэтому препарат считается противопоказанным при беременности и лактации. Описаны случаи развития у детей опухолей мозга, расщепления верхней губы и нёба. Кратковременное применение фенитоина с целью лечения эклампсии не оказывает таких эффектов.

Для профилактики и лечения эклампсии фенитоин применяют с 1980-х годов [321, 289]. Последующие результаты показали, что «безопасность и эффективность фенитоина вызывает недоверие» [245]. Отмечен возврат судорожных приступов на фоне принятых терапевтических доз препарата, его недостаточность как средства профилактики эклампсии [127, 245].

Аналогичные данные получены при анализе четырех рандомизированных исследований с охватом 823 пациенток: в сравнении с фенитоином и литическими коктейлями магния сульфат значительно существенно снижал риски рецидива эклампсии, нарушений функции внешнего дыхания и других осложнений, положительно влиял на тенденцию к снижению материнской смертности [134, 142].

Диазепам (седуксен) — препарат из группы бензодиазепинов, давно используемых в клинической практике, включая акушерство. Связываясь с рецепторами к γ -аминомасляной кислоте (γ -АМК), препараты группы диазепама оказывают анксиолитическое, снотворное, миорелаксирующее действие. Усиливают эффект наркотических и нейролептических средств, используются в лечении эпилепсии.

В большинстве работ, посвященных сравнительному анализу исходов лечения беременных женщин с эклампсией магния сульфатом или диазепамом, показано, что по таким главным параметрам, как выживаемость пациенток и исходы для плода, диазепам уступает магния сульфату [240, 190]. При лечении диазепамом неблагоприятны показатели материнской смертности от эклампсии, которая составляет 6,3% [190] в сравнении с 0,4% при назначении магния сульфата [274, 312].

Выше отмечено, что магний является внутриклеточным электролитом, его содержание во внеклеточной жидкости, включая плазму, составляет лишь 1–2% от общего количества в организме. Концентрация магния в сыворотке крови составляет всего 0,7–1,1 ммоль/л.

Функции магния известны: он участник нейромышечной проводимости, метаболических процессов, регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Воздействие магния на сосудистый тонус связано с его влиянием на продукцию простаглицлина. В концентрациях, эффективных для профилактики эклампсии, магний не снижает системное сосудистое сопротивление.

Магний является естественным антагонистом кальция. Он противодействует кальцию в процессах гемокоагуляции, снижая риск развития тромбозов [304, 305]. Под влиянием магния снижается агрегация тромбоцитов.

Вместе с тем магний обладает и высокой токсичностью, которая быстро проявляется при повышении его концентрации в сыворотке крови. Главные причины гипермагниемии — почечная недостаточность и чрезмерное его потребление.

Так как магний содержится в большинстве потребляемых продуктов, состояния гипомagneмией редки в обычной жизни. Гипомagneмия развивается при голодании, нарушении всасывания в пищеварительной системе, гипергликемии и ряде острых процессов (панкреатит и др.).

Токсичность магния проявляется в блокаде нейромышечной проводимости (снижение рефлексов, адинамия), нарушении функции сердечно-сосудистой системы (вазодилатация, артериальная гипотензия, брадикардия), нарушении перфузии и угнетении функции мозга вплоть до развития комы, а также в нарушении функции внешнего дыхания.

Механизмы противосудорожного эффекта магния до настоящего времени окончательно не ясны. Возможно, они связаны с избирательной способностью магния улучшать кровоснабжение мозга; возможно, снижают epileptогенное влияние локальной ишемии.

В экспериментальных исследованиях показано, что защита нейронов коры головного мозга от повреждения достигается только при устойчиво повышенных концентрациях магния в цереброспинальной жидкости и тканях мозга. Но достижению такой концентрации в системе мозга препятствует интактный гематоэнцефалический барьер. Приступы эклампсии являются результатом локальной ишемии мозга вследствие тяжелого сосудистого спазма. В этих условиях интактный гематоэнцефалический барьер может терять свою устойчивость и пропускать ионы магния в мозговой кровоток. Однако изменения, регистрируемые с помощью электроэнцефалограмм в случаях эклампсии, не коррелируют с высокой концентрацией магния в сыворотке крови [164].

Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии у беременных с преэклампсией до и после лечения сульфатом магния показала, что препарат значительно снижает церебральное перфузионное давление (ЦПД) по сравнению с таковым до лечения. В то же время сульфат магния не оказывает заметного влияния на индекс церебрального кровотока. Полагают, что снижение ЦПД может профилактировать развитие гипертензивной энцефалопатии и таким образом снижать частоту развития приступов эклампсии [68].

Возможно, кроме эффекта вазодилатации, магний защищает гематоэнцефалический барьер, ограничивая развитие отека мозга и, вероятно, обладает центральным противосудорожным действием [150].

На фоне применения магния усиливается действие анальгетических препаратов и средств для наркоза, наблюдается усиление диуреза (магнийурез).

В то же время, признавая целесообразность использования сульфата магния для лечения и профилактики эклампсии, в последние годы сужают показания к его применению в других ситуациях, например, в качестве токолитика при угрозе невынашивания беременности.

Показано, что назначение сульфата магния с целью лечения угрозы преждевременных родов способствует увеличению перинатальных потерь (60). Наблюдается фактический отказ от использования магния сульфата в качестве токолитика при лечении угрозы преждевременных родов, что связано с его токсичностью, проявляющейся в виде неблагоприятных исходов для плода и новорожденного [239].

Учитывая токсичность магния, проведение магниальной терапии предусматривает обязательное определение его концентрации в сыворотке крови. Те-

рапевтическая концентрация магния составляет 2,0–3,0 ммоль/л, максимально до 3,5 ммоль/л. Как известно, магниезальную терапию можно сочетать с назначением других препаратов. Исключение — препараты кальция (антагонисты Mg) и блокаторы кальциевых каналов (усиление действия Mg).

В последние годы произошел фактический отказ от предложенных ранее схем магниезальной терапии [7, 273 и др.].

Сульфат магния вводят в периферические вены с помощью инфузоматов, для расчета доз и скорости введения предложены специальные таблицы (табл. 38).

Таблица 38

**Дозы магния в зависимости от объема и скорости инфузии
(внутривенное введение)**

Доза магния, г/ч, сухое вещество	Мл/ч	Скорость введения (капель/ мин)
1,0	33,3	11
1,5	50,0	16
2,0	66,6	22
3,0	100,0	33
4,0	133,3	44

Начальная доза (4 г) должна быть введена в течение первых 5–10 мин, последующее введение постоянно (1,0 г/ч) в течение 24 ч. Повторение приступов на фоне введения сульфата магния является основанием для увеличения дозы магния до 1,5–2,0 г/ч на определенный период времени (по показаниям).

Отсутствие эффекта на увеличение дозы вводимого магния — показание к применению одной дозы диазепама (до 10 мг однократно). Дальнейшее применение диазепама не рекомендуется в связи с увеличением рисков материнской смертности [353]. С целью профилактики приступов эклампсии применение сульфата магния показано в течение 24 ч после родов или последнего приступа судорог, по клиническим показаниям — дольше [270].

Учитывая токсичность магния, его введение требует постоянного тщательного наблюдения. Так как выделение магния происходит в основном через почки, состояние олигурии неизбежно будет способствовать его задержке в организме с риском проявления токсического эффекта (состояние сонливости, вялости, нарушения речи, утрата сознания, снижение (потеря) рефлексов, угнетение, остановка дыхания).

Полагают, что снижение и утрата сухожильных рефлексов происходят при концентрации магния в сыворотке крови в пределах 4,5–6,0 ммоль/л. Более высокие концентрации вызывают паралич дыхания и остановку сердца в диастоле.

Снижение диуреза (объем мочи менее 20 мл/ч) требует прекращения введения магния [270].

Другие контрольные клинические параметры:

- ◆ функция дыхания (развитие брадипноэ, снижение сатурации кислорода);
- ◆ рефлексы;
- ◆ артериальное давление;
- ◆ лабораторная оценка концентрации магния в сыворотке крови;
- ◆ КТГ плода (при введении магния во время беременности).

При появлении симптомов токсического действия магния его введение прекращают и вводят антидот: глюконат кальция 1 г (10 мл) внутривенно в течение 10 мин.

Сульфат магния противопоказан при нарушении функции миокарда (сердечные аритмии, блокада).

5.2.5. ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ (ЛЕГКИХ) ФОРМАХ ГЕСТОЗА

Усиленное тромбообразование в маточно-плацентарном кровотоке способствует развитию многих осложнений беременности. Привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, гестоз (преэклампсия), задержка развития плода, ПОНРП часто осложняют беременность у женщин – носительниц мутаций и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза [3].

Выше отмечено, что у женщин с моно- или мультигенными формами полиморфизмов генов, фибриногена, протромбина, гликопротеина IIIa и ПАИ-1 осложнение беременности преэклампсией, ПОНРП и задержкой развития плода встретилось соответственно в 44,7, 17,6 и 45,9% случаев [28].

С помощью иммуноморфологических методов исследования в биоптатах плацент от беременных с врожденной тромбофилией и синдромом задержки развития плода с высокой частотой встречаемости были обнаружены отложения фибрина, иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов. Отложения распределялись на мембранах синцитиотрофобласта, сопровождалось разрушением микрососудов и образованием тромбов в межворсинчатом пространстве [25].

Указанные исследования, как и другие данные, представленные в соответствующих разделах книги, свидетельствуют о целесообразности проведения антикоагулянтной терапии у беременных женщин высокого риска развития тромботических осложнений при условии полной безопасности терапии и строгого выбора препаратов.

Для профилактики тромбозов длительное время использовали нефракционированный гепарин. Представляя собой гетерогенную смесь гликозаминогликанов с высокой и средней молекулярной массой (15000–20000 кДа), гепарин, связываясь с антитромбином, инактивирует факторы IXa, Xa и IIa. В результате блокируется процесс тромбообразования. Применение НФГ сопряжено со многими рисками и побочными эффектами. Например, за счет его связывания с тромбоцитарным фактором 4 возможно развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Введение НФГ требует постоянного лабораторного контроля. Для этих целей определяют индекс АПТВ, представляющий собой отношение АПТВ пациент/донор. Индекс не должен превышать 1,5–2,0.

В ряде случаев определения АПТВ оказывается недостаточным для контроля антикоагулянтного эффекта НФГ. Он меняется и оказывается длительнее при анемических состояниях, гипопроteinемии, недостаточности функции печени и почек.

Появление препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) позволило перейти к их использованию в акушерской практике. НМГ получают в результате

деполимеризации нефракционированного гепарина: это препараты низкой молекулярной массы (4000–5000 кДа) с резко сниженным риском развития побочных эффектов.

Опытom их применения у беременных женщин располагают НИИ АГ РАМН им. Д.О. Отта и городской акушерский гематологический центр Санкт-Петербурга. Препараты вводят подкожно: фраксипарин (0,3–0,6 мг/сут с учетом массы тела), фрагмин (2500 МЕ/сут), клексан (20–40 мг/сут).

Показания, длительность и контроль лечения определяют и проводят специалисты.

В исследовании, посвященном лечению задержки развития плода у беременных женщин с наследственными формами тромбофилии, помимо клинического эффекта, получены достоверные ($p < 0,001$) различия в исследовании биоптатов плацент: применение фраксипарина обеспечивало профилактику нарушений в системе маточно-плацентарного микрокровоотока [25].

Показано, что при нетяжелых формах гестоза назначение препаратов НМГ способствует улучшению функции эндотелия, о чем свидетельствует снижение в плазме крови маркеров эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда, число десквамированных эндотелиоцитов) и снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При доплерометрии отмечена тенденция к улучшению показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. Лечение с применением препаратов НМГ обеспечило увеличение продолжительности беременности на 1,5/2 недели с родоразрешением в 35,0/35,6 недель. Отмечена более высокая масса и более высокая оценка детей по шкале Апгар по сравнению с контролем [1].

Наряду с НМГ исследована безопасность и целесообразность применения у беременных женщин с нетяжелыми формами гестоза препарата сулодексид (Sulodexide), который представляет собой очищенную смесь мукополисахаридов (гликозаминогликаны) в комплексе с НМГ. Гликозаминогликаны входят в состав межклеточного соединительнотканного матрикса тканей. Гепарин является одним из представителей гликозаминогликанов.

Сулодексид хорошо абсорбируется при приеме *per os*, обладает большим периодом полураспада и потенцирует антипротеазную активность антитромбина. В связи с ангиопротекторным и противотромботическим действием получил применение при диабетической нефропатии, окклюзионных поражениях периферических артерий, церебральных сосудистых нарушениях и др.

Применение сулодексида (перорально 500 ЛЕ/сут или внутримышечно 600 ЛЕ/сут) у беременных со среднетяжелыми и сочетанными формами гестоза в течение 15–30 дней показало его эффективность и безопасность [1].

Агентами, которые блокируют агрегацию тромбоцитов и используются при беременности, являются ацетилсалициловая кислота (аспирин) и дипиридамо́л (курантил).

Выраженный антиагрегантный эффект аспирина связан с угнетением биосинтеза циклооксигеназы-1 — энзима, способствующего образованию тромбоксана А2 в тромбоцитах из предшественника (арахидоновая кислота). Так как тромбоксан А2, повышая экспрессию гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, является главным индуктором агрегации тромбоцитов, снижение его продукции оказывает антиагрегантный эффект.

Аспирин относят к нестероидным противовоспалительным препаратам, так как, помимо антиагрегантного действия, он обладает противовоспалительным и жаропонижающим эффектами.

В то же время большие дозы аспирина (более 100 мг/сут), помимо более частого проявления его побочных эффектов (эрозивный гастрит, кровотечения), вызывают угнетение образования простаглицина за счет подавления другого энзима (циклооксигеназа-2). Как известно, простаглицин, биосинтез которого также происходит из арахидоновой кислоты, является важным эндогенным вазодилатором.

Имеется большое число работ, посвященных применению аспирина при беременности, осложненной гестозом разной степени тяжести, а также с профилактической целью у женщин высокого риска развития преэклампсии (отягощенный акушерский анамнез, фоновая экстрагенитальная патология и др.).

Данные исследований очень противоречивы.

Согласно Subtil et al. (2003), аспирин (100 мг/сут), назначенный при нарушениях маточного кровотока (доплерометрия в 23/24 нед. беременности), не влияет на частоту развития преэклампсии, которая в группе лечения и группе сравнения одинакова [326].

Результаты некоторых исследований с длительным применением аспирина (от 12/16 до 32 недель беременности) и большим числом наблюдений (1100–9364 случаев) не выявили разницы в частоте задержки развития плода или развития преэклампсии у пациенток из групп риска [213, 98]. Аспирин назначали в дозах 50–60 мг/сут.

С другой стороны, в метаанализах рандомизированных исследований с небольшим числом наблюдений показано снижение частоты развития преэклампсии (7,6 против 17,9%), а также ее тяжелых форм, преждевременных родов и задержки развития плода при назначении аспирина ранее 16 недель беременности [285].

В последние годы в акушерской практике получил признание дипиридамо́л (курантил), также обладающий выраженным дезагрегантным эффектом.

Как и аспирин, дипиридамо́л блокирует биосинтез тромбосана А₂. Кроме того, он блокирует ответ тромбоцитов на аденозиндифосфат (АДФ). Эти свойства препарата способствуют снижению агрегации тромбоцитов.

Дипиридамо́л снижает продукцию провоспалительных цитокинов, повышает толерантность миокарда к гипоксии, снижает периферическое сосудистое сопротивление, усиливает экспрессию тканевого активатора плазминогена (t-PA) в микроциркуляторном русле. Отмеченные эффекты способствуют улучшению мозгового, сердечного и плацентарного кровотока [21, 29].

Оценке эффективности и безопасности аспирина и дипиридамо́ла посвящен метаанализ, включивший в себя 59 источников с общим числом 37560 случаев. Анализ обоих препаратов с их общим включением в «антитромбоцитарные агенты» показал снижение частоты развития преэклампсии в целом на 17%, более выраженное в группе женщин с высоким риском развития осложнения. Отмечено также снижение рисков преждевременных родов и перинатальных потерь [136].

В другом метаанализе (31 источник, 32217 случаев) эффективность тех же «антитромбоцитарных агентов» заключалась в снижении рисков развития пре-

эклампсии при отсутствии влияния на перинатальную смертность, ЗРП или эпизоды кровотечений у матерей и детей [54].

Очевидно, что широкое применение аспирина или дипиридамола беременным с целью профилактики развития гестоза, задержки развития плода и других осложнений не оправдано.

Основываясь на результатах имеющихся наблюдений, можно полагать, что аспирин в дозе не более 60 мг/сут или дипиридамол (курантил) в дозе не более 75 мг/сут могут быть назначены женщинам по показаниям: высокий риск развития тромбозов (тромбофилия, варикозная болезнь) и преэклампсии (ХБП, артериальная гипертензия).

Препараты нельзя назначать до окончания первого триместра беременности и следует отменять за 1/2 недели до родов или ранее (по показаниям).

Применение аспирина, дипиридамола, как и других препаратов с антикоагулянтным действием, не показано при тяжелых формах гестоза.

Антикоагулянтным действием обладают препараты системной энзимотерапии. Эти препараты также подавляют агрегацию тромбоцитов, тем самым улучшая условия микрокровотока [26].

В целях лечения среднетяжелых форм гестоза этот метод нами используется около 20 лет. Препаратом выбора является вобэнзим, в состав которого входят папаин, бромелайн, трипсин, химотрипсин, панкреатин и рутин. Препарат назначают перед едой (15 табл./сут в три приема). Большая дозировка связана с ограниченной абсорбцией макромолекул энзимов ананаса, папаи и др. в тонкой кишке: через 2–4 ч после приема в сыворотке крови содержится до 30% активного комплекса, в моче — 15%, в кале — 50%. Вобэнзим не обладает мутагенностью, эмбрио- и фетотоксичностью, безопасен, хорошо переносится.

Назначение вобэнзима у беременных с гестозом средней степени тяжести способствует быстрому улучшению клинического течения, увеличению диуреза, уменьшению отеков, снижению степени протеинурии уже в первые 7–8 суток приема.

Стойкое улучшение наступает через 12–14 дней от начала лечения, в связи с чем оно может быть прекращено и повторно назначено по показаниям.

В контролируемом рандомизированном исследовании отмечено, что применение вобэнзима способствовало тенденции к снижению артериального давления. Через 10–14 дней лечения САД снизилось с $138,0 \pm 27,1$ до $126,9 \pm 32,5$ мм рт.ст. ДАД снизилось в меньшей степени: с $84,7 \pm 14,7$ до $80,4 \pm 12,6$ мм рт.ст.

В группе сравнения, получавшей допегит в суточной дозе 750–1500 мг, динамика АД выглядела следующим образом: исходное САД $141,2 \pm 24,7$ мм рт.ст., через 10–12 дней лечения $122,6 \pm 30,1$ мм рт.ст., а ДАД соответственно $81,9 \pm 18,3$ и $78,5 \pm 17,4$ мм рт.ст.

Назначение вобэнзима при среднетяжелых формах гестоза, как правило, позволяло продолжить беременность до срока 36/37 нед. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах равнялась соответственно $8,0 \pm 0,1$ и $8,4 \pm 0,2$ баллам. У пациенток, получивших лечение допегитом, оценка детей по шкале Апгар составляла $7,3 \pm 0,4$ и $8,1 \pm 0,5$ балла.

Вобэнзим снижает агрегацию тромбоцитов, активность фактора VIII, повышает активность антитромбина и протеина С [27], что обеспечивает улучшение периферического кровообращения, в том числе в маточно-плацентарном русле.

В то же время это его свойство вызывает вопрос относительно возможного риска кровотечения во время родов при его назначении в поздней беременности.

Учет кровопотери во время спонтанных родов ($235,4 \pm 57,0$ мл) и операции кесарева сечения ($706,3 \pm 19,3$ мл) у пациенток, получавших вобэнзим, в сравнении с таковыми, леченными допегитом (кровопотеря соответственно $261,8 \pm 60,8$ мл и $753,9 \pm 21,7$ мл), не подтверждает этих опасений.

Тем не менее, полагаем, что за 1/2 недели до срока предполагаемых родов назначение вобэнзима лучше ограничить. Данное правило распространяется и на другие дезагреганты.

Способность тромбоцитов к адгезии и агрегации проявляется изменением их формы. Поэтому степень внутрисосудистой активации тромбоцитов можно определить по их морфологии. Такой метод оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов с помощью фазовоконтрастной микроскопии был разработан Шитиковой А.С. и соавт. [38].

Выше отмечено, что тромбоциты циркулируют преимущественно в виде неактивных форм. Число активированных форм невелико (8–20%). Еще меньшее число тромбоцитов вовлечено в агрегаты (6–7%) с образованием мелких (2–3 тромбоцита) и больших (4 и более тромбоцитов) комплексов.

При осложнении беременности гестозом внутрисосудистая активация тромбоцитов значительно усиливается, о чем свидетельствует снижение числа дискоцитов, резкое увеличение активированных форм (25% и более), а также число малых и больших агрегатов на 100 свободных форм.

Уже на 7–8 сутки от начала лечения вобэнзимом возвращается к норме число дискоцитов и активированных форм тромбоцитов, почти в три раза снижается число тромбоцитарных агрегатов (табл. 39).

Эта тенденция усиливается к 12–14 дням лечения, свидетельствуя об улучшении состояния периферического (регионарного) кровотока.

Таблица 39

Внутрисосудистая активация тромбоцитов у беременных с нетяжелыми формами гестоза на фоне лечения вобэнзимом ($M \pm m$)

Показатели	Беременные, III триместр	Беременные с гестозом		
		До лечения	Через 7–8 суток лечения	Через 12–14 суток лечения
Дискоциты, %	$86,0 \pm 0,4$	$72,1 \pm 1,2$	$83,9 \pm 0,6^*$	$84,9 \pm 0,7^*$
Дискоэхиноциты, %	$11,1 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,4^*$	$11,9 \pm 0,6^*$
Сфероциты, %	$1,8 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2^*$
Сфероэхиноциты, %	$1,2 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,2^*$
Сумма активированных тромбоцитов, %	$14,0 \pm 0,4$	$27,9 \pm 1,2$	$15,9 \pm 0,6^*$	$15,1 \pm 0,7^*$
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	$7,1 \pm 0,2$	$11,6 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,3$
Число малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов	$3,5 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,1^*$

* Достоверные различия с показателями до начала лечения.

Иная динамика внутрисосудистой активации тромбоцитов отмечена у беременных с гестозом, получивших лечение допегитом: по сравнению с исходными показателями, уже свидетельствовавшими об активации тромбоцитов, к 12–14 суткам лечения происходит дальнейшая их внутрисосудистая активация.

О таком побочном и нежелательном эффекте лечения свидетельствует дальнейшее снижение числа неактивных клеток (дискоциты) с одновременным увеличением числа активированных форм и тромбоцитарных агрегатов (табл. 40).

Таблица 40

Внутрисосудистая активация тромбоцитов у беременных с нетяжелыми формами гестоза на фоне лечения допегитом ($M \pm m$)

Показатели	Беременные	Беременные с гестозом		
	Контроль	До лечения	Через 7–8 суток лечения	Через 12–14 суток лечения
Дискоциты, %	86,0 ± 0,4	76,9 ± 1,0	75,1 ± 1,0	71,8 ± 0,7*
Дискоэритроциты, %	11,1 ± 0,5	17,1 ± 0,6	17,6 ± 0,7	19,5 ± 0,7*
Сфероциты, %	1,8 ± 0,2	3,3 ± 0,3	3,9 ± 0,3	4,7 ± 0,4*
Сфероэритроциты, %	1,2 ± 0,2	2,7 ± 0,4	3,4 ± 0,3	3,9 ± 0,4*
Сумма активированных тромбоцитов, %	14,0 ± 0,4	23,1 ± 1,0	25,2 ± 0,9	28,0 ± 0,7*
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	7,1 ± 0,2	11,1 ± 0,5	11,4 ± 0,6	12,5 ± 0,5*
Число малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов	3,5 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,5 ± 0,3	6,3 ± 0,3*

* Достоверные различия с показателями до начала лечения.

Те же тенденции прослежены при оценке функции тромбоцитов с помощью реагентов, индуцирующих их агрегацию (коллаген, аденозиндифосфат, ристомин). Прием вобэнзима способствует снижению агрегационной активности тромбоцитов, тогда как допегит оказывает обратное влияние на эти процессы (табл. 41).

Представленные данные свидетельствуют о том, что назначение допегита, индуцируя активацию тромбоцитов с образованием тромбоцитарных агрегатов, оказывает отрицательное влияние на состояние микрокровотока при осложнении беременности гестозом.

В то же время системная энзимотерапия способствует снижению агрегационной активности тромбоцитов, что облегчает условия периферического кровообращения и снижает риск развития процессов диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Полагаем, что системная энзимотерапия может быть самостоятельным методом лечения легких и среднетяжелых форм гестоза, а при необходимости — хорошим дополнением к антигипертензивным средствам.

Актуальным остается вопрос о способах поддержки функционального состояния почек при гестозе. Очевидно, что препарат, необходимый для улучше-

Таблица 41

Агрегация тромбоцитов у беременных с гестозом на фоне лечения вобэнзимом и допегитом ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые беременные, III триместр	Вобэнзим		Допегит	
		До лечения	Через 12–14 суток лечения	До лечения	Через 12–14 суток лечения
Число тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	$273,5 \pm 8,4$	$190,0 \pm 14,1$	$214,0 \pm 5,2$	$195,5 \pm 4,0$	$190,7 \pm 3,6$
Агрегация с АДФ, %	$99,7 \pm 2,0$	$149,3 \pm 4,7$	$133,4 \pm 3,0$	$144,8 \pm 2,8$	$151,7 \pm 2,7$
Агрегация с коллагеном, %	$100,0 \pm 4,0$	$145,4 \pm 3,8$	$119,4 \pm 3,2$	$140,0 \pm 2,7$	$150,6 \pm 3,4$
Агрегация с ристомичином, %	$105,0 \pm 4,0$	$144,6 \pm 4,2$	$127,6 \pm 2,8$	$140,0 \pm 4,1$	$151,9 \pm 3,1$

ния функции почек у беременных женщин, должен совмещать в себе несколько эффектов: улучшать почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, оказывать положительное влияние на уродинамику, обеспечивать противовоспалительное действие, стимулировать регенеративные процессы в почечном эпителии. Он должен хорошо переноситься, не оказывать побочного влияния на мать и плод, что свойственно лекарствам, полученным на основе химического синтеза.

Таким требованиям соответствует препарат канефрон Н, в состав которого входят экстракт золототысячника, любисток и розмарин. Входящие в них эфирные масла, флавоноиды, горечи, фталиды и фенолкарбоновые кислоты оказывают слабое диуретическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антибактериальное действие.

Экспериментальные исследования показали, что применение канефрона одновременно с индуктором повреждения почек оказывало выраженный защитный эффект: изменения в канальцах и клубочках либо отсутствовали, либо были минимальными. Применение канефрона позже, чем индуктора повреждения почек, способствовало меньшему разрушению нефронов по сравнению с контролем, наблюдалась активная пролиферация фибробластов, что свидетельствовало о процессе репарации [323].

Канефрон уменьшает повреждение почек, вызванное лекарствами, токсинами, хорошо переносится. Входящие в препарат фенолкарбоновые кислоты способствуют дилатации капилляров, что является одним из факторов усиления диуреза. Увеличение оттока и повышение рН мочи препятствуют адгезии уропатогенных бактерий к эпителию мочевыделительной системы. Все отмеченные эффекты накапливаются постепенно: длительное (12 недель и более) лечение препаратом воспалительных заболеваний почек, рефлюксов и развившегося на их фоне

гестоза позволило у половины пациенток отказаться от антибиотиков, уменьшило степень протеинурии и обеспечило хорошие исходы для матери и плода [302].

Аналогичны результаты клинических наблюдений 370 беременных женщин с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы и развившимся на их фоне среднетяжелым гестозом [27]. Назначение канефрона Н (два драже или 50 капель трехкратно в сутки) способствовало постепенному, незначительному увеличению диуреза, уменьшению отеков и патологических прибавок массы тела. Наблюдалась тенденция к уменьшению суточной потери белка. Беременность закончилась срочными родами в 86,2% случаев. Не было перинатальных потерь детей и отклонений в течении раннего неонатального периода.

Заключая обсуждение вопросов лечения гестоза в целом, необходимо подчеркнуть, что не применение большого числа малосовместимых препаратов, а правильная оценка конкретной ситуации и правильный выбор тактики ведения определяют благополучный исход осложненной беременности для матери и плода.

Своевременная госпитализация, эффективная, но не объемная медикаментозная поддержка в процессе выжидательной терапии, своевременное прекращение беременности при нарастании тяжести осложнения с правильным выбором метода родоразрешения — основные компоненты помощи при гестозе.

Напротив, случаи неудачных исходов всегда демонстрируют отсутствие обоснованных алгоритмов такой помощи. Назначения часто включают излишне большой набор препаратов, в том числе устаревших и малоэффективных.

В массивных наборах препаратов вне внимания остаются такие факторы, как лекарственная переносимость и совместимость, побочные эффекты, тем более вероятные на фоне полиорганной дисфункции.

В ведении беременных с преэклампсией прослеживается отсутствие четких принципов и обоснованных алгоритмов поэтапной помощи. Некоторые примеры неоправданных действий:

- 1) беспорядочное инфузионное лечение без продуманного выбора объемов и качественных характеристик вводимых сред; отсутствие контроля осмоляльности или тоничности плазмы, в том числе у пациенток с ОПН;
- 2) бесконтрольная и беспорядочная стимуляция диуреза назначением больших доз лазикса, эуфиллина и других диуретических препаратов, тогда как развитие ОПН должно являться основанием для начала срочной заместительной терапии; решение вопроса за специалистами, но врачи-акушеры и анестезиологи таковыми не являются;
- 3) прекращение проведения полной программы магнезиальной терапии до ее завершения;
- 4) широкое использование малоэффективных препаратов, никак не влияющих на состояние микрокровотока и артериальную гипертензию, например, папаверина, дибазола;
- 5) применение препаратов калия на фоне почечной недостаточности и уже повышенной его концентрации в сыворотке крови;
- 6) одновременное назначение магнезиальной терапии и препаратов кальция;
- 7) назначение преднизолона на фоне высокой артериальной гипертензии; как известно, профилактику РДС плода проводят только дексаметазоном, так как все другие препараты глюкокортикостероидов в плаценте инактивирует 11β -гидроксистероид-дегидрогеназа II.

Применение глюкокортикостероидов в программе лечения гнойно-воспалительных заболеваний, кроме состояний септического шока, также оставлено как неэффективное и увеличивающее риски неблагоприятных исходов.

Список примеров можно было бы продолжить.

Очевидна необходимость более осторожного отношения к многочисленным рекомендациям различных лекарственных препаратов, витаминных добавок и биодобавок беременным женщинам: любые компоненты, которые попадают в материнский организм, в высоких концентрациях оказываются и у плода. Беременной женщине следует назначать только тот ограниченный минимум препаратов, который ей действительно показан в связи с фоновой патологией и/или развитием осложнений.

Ниже приведены некоторые примеры таких рекомендаций, предлагаемых как отечественными, так и зарубежными авторами.

1. Рекомендация назначения нитропрусида при беременности, осложненной гестозом. Нитропруssid натрия, являясь периферическим вазодилататором смешанного типа, оказывает быстрый и короткий релаксирующий эффект. Поэтому его используют в кардиологической практике для купирования острой сердечной недостаточности и гипертонических кризов. Он противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, почек и при беременности, так как повышает внутричерепное давление, его токсичные продукты — цианиды и тиоцианаты — могут привести к отравлению плода [86, 298].
2. Предложения добавок больших доз кальция (1,5–2,0 г/сут) во втором триместре с целью профилактики гестоза. Неэффективность добавок кальция в профилактике преэклампсии доказана в ряде контролируемых рандомизированных исследований [203] и метаанализов [56, 176]. Остается неясным, как кальциемию можно связать с патогенезом гестоза. Очевидно, что добавки кальция оправданы в случаях, где недостаточно его поступление с пищевыми продуктами.
3. Рекомендации проведения антиоксидантной терапии с применением больших доз аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата во втором и третьем триместрах беременности с целью профилактики развития гестоза [92].

Мультицентровые рандомизированные исследования и метаанализы не только опровергают эти рекомендации, но даже находят некоторое повышение рисков развития преэклампсии ($RR = 1,11$, интервалы 1,05–1,17) на фоне такого метода профилактики [269, 287].

В список бесчисленных рекомендаций можно включить требование поголовного назначения поливитаминных комплексов и содержащих их биодобавок, дополнительных к витаминным наборам добавок магния, фолиевой кислоты, токоферола ацетата, эссенциальных фосфолипидов и других средств.

Целесообразность их применения не доказана, эффективность сомнительна. В то же время вред для беременной и ее плода от приема витаминов, микро- и макроэлементов в многократно превышенных дозах очевиден.

Семинар

1.

Н., первобеременная 34 лет. В анамнезе артериальная гипертензия с 20 лет. В последние годы принимает «Энап» (ингибитор АПФ). Лечение препаратом продолжено и во время беременности. АД удерживается на цифрах 160–170/100 мм рт.ст. В 29 лет стационарное обследование по поводу болезни почек. С 23 лет миома матки.

Обратилась в женскую консультацию в сроке беременности 12/13 нед. При осмотре состояние удовлетворительное, ИМТ 18,5 кг/м², АД 125/80 мм рт.ст. Назначено обследование. Несмотря на три патронажа, следующая явка лишь через месяц, в 16/17 нед. АД 115/80 мм рт.ст. Назначенное обследование не выполнила. В течение следующих 2-х месяцев проведено еще 8 патронажей. В женскую консультацию беременная больше не приходила.

Через 2 месяца от последнего (второго) посещения консультации доставлена в приемное отделение городской многопрофильной больницы с жалобами на сильную головную боль, нарушение зрения, мелькание «мушек» перед глазами. АД 260/120 мм рт.ст., после медикаментозной коррекции 250/120 мм рт.ст. Ухудшение состояния отмечает в течение последней недели. Беременность 24/25 нед. Экстренное лабораторное обследование: Hb 109 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $10,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 121×10^9 /л, креатинин 374 мкмоль/л, общий белок 59 г/л. Осмотрена гинекологом, терапевтом, невропатологом и реаниматологом, состояние расценено как средней тяжести.

С диагнозом «беременность 24/25 нед, тяжелая преэклампсия, гипертоническая болезнь 2 ст, миома матки» через 2,5 ч беременная переведена в родильный дом.

При поступлении в родильный дом жалобы те же, АД 230/110–280/140 мм рт.ст., ЧСС 70/мин. Диагноз: беременность 24/25 нед, гипертоническая болезнь 2 ст, гломерулонефрит (?). Применены клофелин, дроперидол, сибазон, кетамин (?).

Обследование: креатинин 375–412 мкмоль/л, АЛТ 26 ед/л, АСТ 55–35 ед/л, глюкоза плазмы 2,9–4,4 ммоль/л.

Электролиты плазмы: калий 5,55 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, магний 2,17–1,5 ммоль/л.

Коагулограмма: фибриноген 5,6–7,7 г/л, протромбин 135–137%, МНО 0,89, тромбоциты $114-80 \times 10^9$ /л, АПТВ 34 с.

Клинический анализ крови: Нв 110–105 г/л, Нт 0,32–0,31 л/л, эритроциты $3,8-3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,4-8,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без особенностей.

Анализ мочи: 1010, белок 3,5 г/л, осадок: лейкоциты 25–30 в поле зрения, измененные эритроциты 50–60 в поле зрения, гиалиновые, зернистые цилиндры, бактерии.

Осмотр окулистом: гипертоническая ангиоретинопатия, с целью сохранения зрительной функции рекомендуется прерывание беременности.

УЗИ почек: правая 102×46 мм, левая 94×45 мм, паренхима повышенной эхогенности. Диффузные изменения паренхимы обеих почек. Умеренная пиелозктазия.

УЗ данные: беременность 24 нед, задержка развития плода на 2 нед.

Осмотр урологом: хронический пиелонефрит. Почечная недостаточность 2 ст.

Во время пребывания в родильном доме АД 280/140–220/150–190/130–235/150 мм рт.ст. Суточный диурез 1000/1100 мл. Сохраняются те же жалобы. Предложено срочное прерывание беременности, от которого женщина категорически отказалась.

В связи с нарастанием симптомов преэклампсии, сочетанной с хронической почечной патологией, осложненной артериальной гипертензией и необходимостью оказания специализированной нефрологической помощи беременную через 39 ч от поступления в родильный дом переводят в другую многопрофильную больницу.

При поступлении в больницу общее состояние тяжелое, слабость, головная боль, заторможенность, сознание на уровне оглушения. АД 220/110–230/140 мм рт.ст. Выражен общий отек. Диагноз: беременность 24/25 нед. Хронический гломерулонефрит. Вторичная гипертензия. ОПН на фоне хронической почечной недостаточности. Анемия. Тяжелая преэклампсия.

При консультативном осмотре отмечено, что тяжесть состояния обусловлена эндогенной интоксикацией на фоне тяжелой патологии почек, преэклампсии с развитием отека и дислокации головного мозга. Сделано заключение о необходимости срочного прерывания беременности по жизненным показаниям. На предложение прервать беременность получен категорический отказ. В течение следующих двух суток продолжено интенсивное симптоматическое лечение (инфузии растворов электролитов под контролем объема мочи, верапамил, коринфар, допегит, арифон и др.), осуществлены многочисленные осмотры и консультации специалистами.

Отмечены снижение диуреза, нарастание тромбоцитопении ($97-92 \times 10^9$ /л), повышение концентрации фибриногена (7,8–7,9 г/л), повышение концентрации креатинина плазмы (413–447 мкмоль/л).

Многочисленные беседы с пациенткой и родственниками о необходимости прерывания беременности заканчиваются отказами, включая письменное заявление матери пациентки.

Через 60 ч от поступления зафиксирован приступ судорог, после которого отмечено угнетение сознания до глубокого сопора — комы.

В следующие часы судорожные приступы повторяются. АД 250/110–240/140 мм рт.ст. Выполнены интубация трахеи (начата ИВЛ), катетеризация подключичной вены по Сельдингеру и через 4 ч от первого судорожного приступа проведена операция кесарева сечения: околоплодные воды окрашены меконием, извлечен мертвый плод массой 440 г, длиной 25 см. Кровопотеря оценена в 300 мл.

После родоразрешения состояние больной крайне тяжелое: энцефалопатия, ОНМК. Помещена в отделение нейрореанимации. Дважды выполнена компьютерная томография мозга: внутричерепной геморрагии не выявлено. К 3–4 суткам после родоразрешения наметилась положительная динамика с регрессом общемозговых симптомов. В связи с необходимостью продолжения ИВЛ на 5-е сутки после кесарева сечения решено выполнить нижнюю трахеостомию.

Операция трахеостомии осложнилась кровотечением. Несмотря на лигирование сосудов, тампонаду раны, кровотечение разной степени интенсивности продолжалось 12–14 ч. Появились другие признаки коагулопатии: кровотечение из мест инъекций, гематурия, отмечено нарастание гематомы в левой паховой области со вторичным отеком нижней конечности. Сохраняется обильное промокание повязки в области трахеостомической раны и скудное — в области послеоперационной раны брюшной стенки. Диурез достаточен. УЗИ: свободной жидкости в брюшной полости нет, почки: правая 92×43 мм, левая 90×37 мм, корковый слой резко повышенной эхогенности.

Всю необходимую лечебную помощь проводят с участием персонала гематологической бригады. К концу 30–40 ч от начала кровотечения достигнута коррекция нарушений, но в следующие дни прогрессирует анемия (Hb 79,4–49,6 г/л, эритроциты $2,5\text{--}1,74 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,20–0,15 л/л), сохраняется тромбоцитопения ($78,4\text{--}51,6 \times 10^9$ /л), гиперфибриногенемия (8,28 г/л).

АД в этот период 160/100–200/90–150/80 мм рт.ст., ЧСС 70–80/мин. Форсированный диурез 850–2100–3200–1500 мл, креатинин 412–342–444 мкмоль/л, калий плазмы 4,3–3,9 ммоль/л.

Лечение в полном объеме с добавлением небольших количеств эритроцитной массы свежих дат заготовок, антигипертензивных и других препаратов. Помимо реаниматологов в лечении участвуют специалисты соответствующих профилей помощи.

В следующие дни повышение температуры до $38\text{--}38,5$ °С, диагностирована пневмония. Прогрессивное ухудшение состояния, увеличение глубины комы, смерть на 15-е сутки после родоразрешения.

Заключительный диагноз: беременность 24 нед. Хронический гломерулонефрит. Хроническая почечная недостаточность. Вторичная артериальная гипертензия. Тромбоцитопения. Анемия. Гипертензивная энцефалопатия. Отек и дислокация головного мозга. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в стволе головного мозга. Нарушение гемостаза. Кровотечение из раны трахеостомы и раны передней брюшной стенки. Гнойно-геморрагический трахеобронхит. Гнойно-геморрагический цистит. Двусторонняя пневмония. Полиорганная недостаточность.

Операции: чревосечение — кесарево сечение в нижнем сегменте матки, нижняя трахеостомия.

Патологоанатомический диагноз: хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Хронический пиелонефрит.

Фон: беременность 22/24 нед. Эклампсия (по клиническим данным).

Вторичная артериальная гипертензия (масса сердца 410,0 г, толщина левого желудочка 1,7 см). Хроническая почечная недостаточность. Двусторонний гидроторакс (по 250 мл), отеки нижних конечностей и кистей. Множественные очаги размягчения в области варолиева моста и продолговатого мозга. Ушитые раны передней брюшной стенки и нижнего сегмента матки (кесарево сечение). Подострая язва выходного отдела желудка. Нижняя трахеостомия и ревизия трахеостомического отверстия по поводу кровотечения. Тромбоцитопения. Анемия. Острая язва кардиального отдела желудка. Желудочное кровотечение (неизменная кровь в желудке и тощей кишке).

Двусторонняя очаговая пневмония. Отек легких. Отек и дислокация головного мозга.

Заключение. Приведенный случай ярко демонстрирует крайне высокий риск и фактическую непереносимость беременности женщинами с тяжелой почечной патологией. Анамнез указывал на высокую вероятность серьезной хронической болезни почек (артериальная гипертензия с 20 лет, стационарное обследование по поводу почечной патологии). Желание во что бы то ни стало сохранить бере-

менность, боязнь предложения ее прервать способствовали отказу пациентки от наблюдения в женской консультации. Не исключено, что нормальные цифры АД, определенные при двух визитах в консультацию, были индуцированы принятыми перед посещением антигипертензивными препаратами. В результате пациентка с тяжелой болезнью почек оставалась без обследования и врачебного наблюдения вплоть до развития критического состояния в 24/25 нед. беременности.

При обращении беременной в многопрофильную больницу клиническая картина указывала на приближение порога необратимого состояния: симптомы нарушения мозгового кровообращения, запредельные цифры АД, тромбоцитопения, высокая концентрация креатинина сыворотки крови и др.

Поэтому единственно правильной тактикой являлось немедленное начало интенсивной терапии с включением в ее комплекс срочного абдоминального родоразрешения. Даже при отказе от операции пациентка должна была оставаться в условиях располагающей всесторонними формами помощи многопрофильной больницы и, находясь в критическом состоянии, не подвергаться дополнительной транспортировке в изолированно расположенный родильный дом.

Время пребывания беременной в приемном отделении больницы составило 2,5 ч, а с момента поступления в приемное отделение больницы до поступления в родильный дом — 4 часа. В течение этого времени пациентка оставалась без лечения, несмотря на тяжесть ее состояния.

В родильном доме состояние пациентки было адекватно расценено, выполнены все возможные консультации и обследование. Категорическое возражение пациентки против прерывания беременности в сочетании с ее критическим состоянием, индуцированным тяжелой болезнью почек, поставило персонал родильного дома перед необходимостью ее перевода в другую многопрофильную больницу.

Дни, потраченные на уговоры прервать беременность, упорный отказ, перетранспортировки, обследование, бесконечные консультации происходили на фоне прогрессивного перехода состояния больной в необратимую фазу. В течение трех суток с момента обращения за помощью не поддавалась коррекции высокая артериальная гипертензия (280/130—250/140—220/150—260/130—220/130 мм рт.ст.), прогрессировали нарушения функции мозга.

Об этом свидетельствуют следующие записи. При обращении в 1-ю многопрофильную больницу: «жалобы на головную боль, мелькание мушек; тошноты, рвоты, болей в эпигастрии нет. Сознание ясное. Ориентирована верно. Данных за острую неврологическую патологию нет».

При поступлении в родильный дом: «головная боль, мушки перед глазами, говорлива, создается впечатление, что говорит неправду».

При поступлении во 2-ю многопрофильную больницу: «заторможена, вяло отвечает на вопросы, сознание на уровне оглушения; невропатолог — отек и дислокация головного мозга».

Таким образом, беременная, по тяжести состояния нуждавшаяся в срочном прерывании беременности и интенсивном лечении с момента обращения за помощью, то есть в течение 2-х последующих суток, переезжает из многопрофильной больницы в родильный дом и еще в одну многопрофильную больницу.

Учитывая тяжесть экстрагенитальной патологии (хронический мезангио-пролиферативный гломерулонефрит со вторичной артериальной гипертензией),

беременность в данном случае была категорически противопоказана. Но прерывание беременности выполнено только спустя 4,5 суток от обращения, уже на мертвом плоде, после нескольких судорожных приступов и развития коматозного состояния.

При обследовании во время беременности выявлены признаки активации системы гемостаза (высокая концентрация фибриногена, прогрессирующая тромбоцитопения), но клиническая картина синдрома ДВС проявилась лишь на 5-е сутки после родоразрешения, во время операции трахеостомии.

Отсроченные проявления нарушений гемостаза, связанные с синдромом ДВС, в отличие от таковых в процессе родоразрешения, чаще протекают в подострой форме. Характерны длительные, иногда многодневные периоды повышенной кровоточивости в виде подкожных кровоизлияний, промокания повязок, образования острых язв желудка, носовых, желудочных и других кровотечений — от умеренных до значительных по объему.

Аналогичная клиническая картина развилась и в данном случае, что способствовало развитию тяжелой анемии, углублению повреждений мозга и углублению органной дисфункции.

В подобной цепи событий неизбежен гнойно-воспалительный процесс, развитие которого в виде двусторонней очаговой пневмонии могло дополнительно провоцировать клинические проявления ДВС-синдрома.

2.

И., 31 год, не работает, не в браке. Доставлена с маточным кровотечением в многопрофильную больницу. Схваткообразные боли в животе. Беременной себя не считает, в женскую консультацию не обращалась. Со слов матери, дома был судорожный эпизод с потерей сознания, на вопросы отвечает односложно. Выраженный отек конечностей, лица, передней брюшной стенки. АД 60/40 мм рт.ст. Последние несколько недель головные боли, тяжесть в голове. К врачу не обращалась.

В течение многих лет гипертоническая болезнь. АД 150–170/100 мм рт.ст. Ожирение 2–3 ст. Менструальный цикл нерегулярный, опсоменорея до 60 и более дней. Половая жизнь с 29 лет без контрацепции. Беременностей не было.

Осмотр: матка увеличена до 23/24 нед. беременности, в повышенном тоне. Сердцебиение плода отсутствует. Из влагалища удалено 150 мл сгустков. Шейка матки сглажена, раскрытие 3 см. Плодный пузырь цел, предлежит головка плода.

Диагноз: начавшийся внебольничный аборт в сроке беременности 23/24 нед. Преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Кровотечение. Ожирение 2–3 ст.

Заключение: учитывая необходимость срочного родоразрешения, небольшие размеры плода и наличие условий для родоразрешения через естественные родовые пути, показана плодоразрушающая операция.

Через 45 мин от поступления под внутривенным введением кетамина (4,0 мл) и реланиума (4,0 мл) в течение 20 мин выполнена плодоразрушающая операция. Произведены насечки на шейке матки (3 и 9 ч), перфорация головки, удаление внутренних органов, удаление последа абортцангом и кюреткой. Вес плода без головного мозга и внутренних органов 720 г, длина 38 см.

Во время анестезии АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС 120/мин, выполнена инфузия изотонического раствора хлорида натрия, введены контрикал (50000 ед), преднизолон (90 мг). Введен окситоцин (2,5 мл).

После окончания вмешательства: АД 80/60 мм рт.ст., ЧСС 92/мин. Диагноз: геморрагический шок I ст. Доставлена в палату интенсивной терапии.

Осмотр: состояние тяжелое. Заторможена. Анурия. Выполнена пункция подключичной вены и в течение суток проведено следующее лечение: форсирование диуреза (лазикс 120 мг, зуфиллин), инфузии реамбина, реополиглокина, растворов электролитов (всего 1500 мл), лечение гемокоагуляционных нарушений (СЗП 410 мл, этамзилат, гордокс), лечение анемии (эритроцитная масса 199 мл). Состояние остается крайне тяжелым с тенденцией к ухудшению, анурия. Состояние оглушения, односложные ответы, общий отек, АД 220/110–190/100–200/100 мм рт.ст. С целью лечения артериальной гипертензии перорально применен энап (10 мг №2/сут).

Обследование (1-е сутки). Моча (70 мл/сут): белок 3,4–5,0 г/л, лейкоциты 25, эпителий плоский, почечный, измененные эритроциты, бактерии и др. в больших количествах в полях зрения. Креатинин 240 мкмоль/л, калий плазмы 4,5 ммоль/л, АЛТ 156–723–1147 ед/л, АСТ 214–813–1156 ед/л. МНО 1,79, протромбиновый индекс 60%, фибриноген 1,75 г/л, тромбоциты $77–45 \times 10^9$ /л. Клинический анализ крови: Hb 82–51 г/л, эритроциты $2,89–1,84 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,23 л/л, лейкоциты $23,7 \times 10^9$ /л. Концентрация прокальцитонина 2,84–4,61 нг/мл.

К началу вторых суток от поступления отмечена утрата сознания до уровня глубокой комы. Диагноз после осмотра невропатолога и КТ головного мозга: «Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Отек головного мозга». Состояние крайне тяжелое. АД 220/100 мм рт.ст. При прикосновении к больной возникают судороги. Через 30 ч от поступления больной в стационар осуществлен перевод на ИВЛ.

В течение следующих 4 дней состояние с тенденцией к ухудшению, анурия. Прогрессирует анемия (Hb 55–53 г/л, эритроциты $1,9–1,8 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,15 л/л). Прогрессирует органная дисфункция (креатинин 446,4–790 мкмоль/л, АЛТ 1147–728 ед/л, АСТ 1156–728 ед/л). Сохраняются лабораторные признаки нарушения гемостаза, гипопротеинемия.

Выполнены 3 сеанса гемодиализа, сопровождавшиеся крайней неустойчивостью гемодинамических показателей. Ежедневные трансфузии небольших объемов эритроцитной массы, СЗП, альбумина, антибактериальная и другая терапия, которая, несмотря на ее объем, запоздала, бесполезна. Смерть через 4,5 суток от поступления.

Заключительный диагноз: Начавшийся внебольничный аборт 24/25 нед. Тяжелый гестоз 2-й половины беременности. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Кровотечение. Геморрагический шок I степени. Ожирение II–III. Плодоразрушающая операция. Ревизия полости матки. Швы на шейку матки.

Осложнения: Метроэндометрит? Сепсис? Двусторонняя пневмония. РДСВ? Полиорганная недостаточность. ОНМК по ишемическому типу.

Патологоанатомический диагноз

Основной: Эклампсия беременной: множественные некрозы паренхимы печени, очаговый некроз эпителия почечных канальцев. Ишемический инсульт (очаг белого размягчения $4 \times 2 \times 1$ см на границе левой височной и затылочной доли). Преждевременная отслойка плаценты. Маточное кровотечение (800 мл клинически). Начавшийся внебольничный аборт при сроке 24/25 нед. Плодоразрушающая операция.

Фон: гипертоническая болезнь (масса сердца 420 г, толщина ЛЖ 1,7 см, ПЖ 0,5 см). Атероартериолонефросклероз. Атеросклероз аорты и венечных сосудов 2-й степени.

Осложнения: ДВС-синдром с преимущественным поражением матки, печени, почек. Диapedезные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки, дистресс-синдром легких. Постгеморрагическая анемия (гемоглобин 42 г/л, эритроциты $1,53 \times 10^{12}$ /л), пятна Минакова в эндокарде. Отек оболочек и ткани головного мозга. Двусторонняя очагово-сливная пневмония.

Сопутствующие заболевания: диффузный зоб с массивной лимфоидной инфильтрацией в строме. Субсерозная лейомиома матки. Ожирение II ст.

Патология плаценты и плода: хроническая плацентарная недостаточность, хориоамнионит. Гипоплазия плаценты (масса 170 г). Острая гипоксия плода.

Заключение. Необходимо отметить сложный фон, на котором протекала беременность: хроническая патология почек (атероартериолонефросклероз), длительно текущая гипертоническая болезнь (по состоянию сердца), атеросклероз. Можно полагать, что артериальная гипертензия имела вторичный характер и почечный генез. Доказательством являются ее раннее начало и тяжесть.

Нельзя исключить у беременной хронические нарушения углеводного обмена. Об этом свидетельствуют ожирение и гинекологический анамнез, характерный для синдрома поликистозных яичников, в патогенезе которого особое значение принадлежит состоянию инсулинорезистентности.

К этому следует добавить отсутствие наблюдения во время беременности, в которой женщина не была заинтересована и, возможно, о ней не знала, так как привыкла к длительным перерывам между менструальноподобными кровотечениями, характерными для синдрома поликистозных яичников.

Фоновая патология индуцировала раннее развитие преэклампсии, осложнившейся эклампсией (приступ судорог с потерей сознания до госпитализации) и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. При поступлении состояние сопора, схватки (сглаженная шейка матки, раскрытие 3 см) и кровотечение, связанное с ПОНРП. То есть имеются абсолютные показания для немедленного родоразрешения, которое произведено, но абсолютно неприемлемым методом.

Допущены следующие ошибки: 1) плодоразрушающая операция; 2) родоразрешение при обезболивании внутривенным введением кетамина вместо ИВЛ и эндотрахеального наркоза.

Пациентка поступила в крайне тяжелом состоянии, после приступа эклампсии (что не было учтено в медицинских документах вплоть до патологоанатомического диагноза) с массивной кровопотерей вне стационара (АД при поступлении 60/40 мм рт.ст.) и продолжающимся кровотечением. Развитие ПОНРП заставляло думать о возможности развития маточно-плацентарной апоплексии (аутопсия: обширные расслаивающие кровоизлияния во всех отделах матки) и, следовательно, высоком риске продолжения кровотечения после опорожнения матки.

Условий для плодоразрушающей операции не было: раскрытие маточного зева (3 см) недостаточно для удаления мертвого плода без дополнительной травмы (насечки на шейке матки), крайне нежелательной в любом случае, а в условиях обильного кровотечения и общего тяжелого состояния пациентки — тем более.

Плодоразрушающая операция с производством глубоких насечек на шейке матки (наложены по 4 шва) ни в какой мере не может быть отнесена к бережному методу родоразрешения, единственно допустимому у беременных с преэклампсией и тем более эклампсией. В данной ситуации допущена еще одна ошибка: неверно учтены срок беременности и масса плода.

Единственно правильным выбором метода родоразрешения являлась операция кесарева сечения, которая исключала дополнительную травму шейки матки, максимально сокращала время продолжающейся кровопотери и обеспечивала возможности дополнительного гемостаза в случае продолжения кровотечения после удаления плодного яйца.

При поступлении у больной, находившейся в состоянии тяжелой смешанной гипоксии, имелись показания к переводу на ИВЛ. Именно ИВЛ и эндотрахеальный наркоз на время родоразрешающей операции, выполняемой на фоне массивной кровопотери у беременной с эклампсией, были бы оправданными действиями анестезиолога. В данном случае обезболивание операции ограничено введением кетамина. Однако преэклампсия, эклампсия, нарушение мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь являются противопоказанием для его применения, о чем должны знать анестезиологи.

Показания к искусственной вентиляции легких у больной сохранялись и все следующие часы после родоразрешения: состояние после массивной кровопотери, геморрагический шок, некупируемая артериальная гипертензия, судорожная готовность, прогрессивное нарастание симптомов недостаточности функции мозга.

Об этом свидетельствуют записи: «больная в сознании, на вопросы отвечает»; далее — «сознание на уровне сопора»; далее — «острое нарушение мозгового кровообращения».

Перевод на ИВЛ осуществлен только через 30 ч от поступления в «связи с угнетением сознания», то есть при развитии коматозного состояния. Следует напомнить, что возможности ауторегуляции мозгового кровотока ограничены. Риск повреждения мозга тесно связан с артериальным давлением, которое ко 2-м суткам у больной вновь повысилось до 190–220 / 100–110 мм рт.ст.

Отказ от применения ИВЛ при выполнении травматичной операции извлечения плода и в следующие часы, связанные с высокой артериальной гипертензией, мог способствовать развитию ишемического инсульта.

Отсутствует назначение антигипертензивных препаратов (энап *per os*?), отсутствует постоянное введение сульфата магния, других средств защиты мозга.

ИВЛ с момента поступления была целесообразна и с целью лечения геморрагического шока. С учетом 500 мл сгустков в полости матки и 150 мл сгустков во влагалище общая кровопотеря при производстве операции оценена в 800 мл.

Но была еще кровопотеря до поступления в больницу, были насечки на шейке матки и их зашивание, были кюретаж, матка Кувелера и гипокоагуляция по лабораторным данным. Все это вместе с АД 60/40 мм рт.ст. и необходимостью введения преднизолона во время операции указывает на совсем другой объем кровопотери.

Неверный учет объема кровопотери всегда приводит к ошибкам в трансфузионно-инфузионной терапии. Не исключение и данный случай, где использованы средства, не обладающие волемическим эффектом (реамбревин), противопоказанные при почечной недостаточности (реополиглюкин), недостаточен объем запоздалого введения эритроцитсодержащих сред (всего 199 мл) и др. Массивную кровопотерю во время плодоразрушающей операции компенсировали введением изотонического раствора натрия хлорида, а АД поддерживали введением преднизолона.

Остался недиагностированным HELLP-синдром, несмотря на тромбоцитопению ($77-45 \times 10^9/\text{л}$), очень высокие показатели АСТ и АЛТ и их отрицательную динамику (до 1156 и 1147 ме/л), а также вероятные, но незафиксированные клинические признаки поражения печени (болезненность, увеличение размеров). Данные патологоанатомического исследования печени: масса 1900 г (норма

1600 г), глинистого вида с множественными очагами геморрагического пропитывания и обширных некрозов паренхимы.

Нельзя сказать, что отмеченные дефекты повлияли на исход случая. Беременная поступила в очень тяжелом состоянии, общий неблагоприятный соматический фон способствовал раннему развитию преэклампсии с фактическим повреждением всех систем (эклампсия и ишемический инсульт, HELLP-синдром, маточно-плацентарная недостаточность и ПОНРП, недостаточность функции почек).

Тем не менее, остается факт недооценки общей тяжелой клинической картины у беременной в сроке не менее 29/30 нед. со следствием в виде неверного выбора метода родоразрешения, объема и методов интенсивного лечения. При первичном осмотре и последующем ведении пациентки акценты были смещены в сторону «начавшегося позднего выкидыша» без учета причин и рисков конкретного сложного случая.

Обильное маточное кровотечение и отсутствие сведений относительно беременности, конечно, являлось основанием для госпитализации пациентки в больницу, а не в акушерский стационар.

Тенденция к перемещению пациенток, нуждающихся в акушерской помощи, в гинекологические отделения больниц особенно очевидна в случаях, когда отсутствует наблюдение беременной в женской консультации и имеются срочные показания для госпитализации. В результате в гинекологические отделения многопрофильных больниц поступают пациентки в конце II-го, иногда и в III-м триместрах беременности, осложненной акушерской патологией, включая кровотечения и эклампсию. В то же время отсутствие акушерского менталитета и акушерских стандартов помощи у специалистов гинекологических отделений больниц может быть причиной ошибок в тактике ведения таких случаев.

Правильное решение проблемы — создание акушерских отделений в составе многопрофильных больниц, так как оказание эффективной помощи беременной женщине невозможно без участия специалистов и подразделений разного профиля.

3.

Н., первобеременная 36 лет. В анамнезе артериальная гипертензия с детства, высокая степень миопии, в 9 лет — склеропластика. Половая жизнь с 18 лет без контрацепции, беременностей не было. Ожирение, ИМТ 35 кг/м². Не замужем. На учет по беременности встала в сроке 11/12 нед. В женской консультации длительность и тяжесть гипертонической болезни скрыла, сообщила о повышении АД до 140/90 мм рт.ст. в течение последних 2 лет. При взятии на учет и следующей явке АД 140/90–170/90 мм рт.ст. Предложено стационарное обследование, от которого беременная категорически отказалась.

Посетила консультацию 7 раз, обследование нерегулярное в связи с отказами пациентки. АД в динамике беременности 170/90–140/80–130/80 мм рт.ст. Клинические анализы крови (11/12 и 15/16 нед.): Hb 146–151 г/л, эритроциты $4,42\text{--}4,53 \times 10^{12}/\text{л}$, анизцитоз, Ht 0,41–0,42 л/л, лейкоциты $11,5\text{--}11,4 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула в пределах нормы, но отмечена токсическая зернистость нейтрофилов. Общий белок 79,1 г/л, АЛТ 30,7 ед/л, глюкоза плазмы натощак 5,4 ммоль/л. Анализы мочи (дважды за беременность): относительная плотность 1030, скопления клеток плоского эпителия, лейкоцитов, бактерий.

Осмотрена терапевтом, диагноз: «Вегето-сосудистая дистония». Последнее посещение консультации в 21/22 нед.: АД 130/80 мм рт.ст., прибавка веса 4,5 кг за 6 недель (15/16–21/22 нед.). Жалоб нет, самочувствие хорошее. Следующая явка назначена через 17 дней.

На 14-е сутки от последней явки проснулась от сильной головной боли. Вскоре развилась серия судорожных приступов. Доставлена в многопрофильную больницу. При поступлении состояние крайне тяжелое. Мозговая кома, АД 290/160 мм рт.ст., ЧСС 127/мин. Матка соответствует 20 неделям беременности, сердцебиение плода не выслушивается. Выпущено 60 мл бурой мочи. При осмотре: матка соответствует 20 неделям беременности, сердцебиения плода нет. Шейка матки сохранена. Наружный зев закрыт. Выделения сукровичные, незначительные.

При компьютерной томографии диагностирован геморрагический очаг $1,3 \times 0,8$ см с зоной отека. Диагноз: «Неразвивающаяся беременность 20 нед. Гипертоническая болезнь. Эклампсия. Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу».

Данные обследования. Анализ мочи: белок 4,5 г/л, гиалиновые, зернистые цилиндры 3–4, лейкоциты 6–7 в поле зрения. Клинический анализ крови: Нв 123 г/л, лейкоциты $22,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 25%. Креатинин 182 мкмоль/л, мочевины 11,2 ммоль/л, глюкоза 8,0 ммоль/л, АЛТ 284 ед/л, АСТ 393 ед/л.

Гемостаз: МНО 1,12, Д-димеры 0,5 мкг/мл, тромбоциты $86,8 \times 10^9$ /л.

Начаты общепринятые лечебные мероприятия: катетеризация подключичной вены по Сельдингеру, инфузионная терапия, медикаментозная седация. С целью снижения АД введены 10 мл 25% раствора сернокислой магнезии, 6,0 мл 0,5% дибазола и 2,0 мл 2% паверина.

Через 2 ч АД 290/120 мм рт.ст., состояние без изменений. Еще через 3 ч отмечено появление (усиление?) кровоотделения из половых путей. Выполнено УЗИ малого таза, при котором диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. АД 120/70 мм рт.ст., ЧСС 110/мин. Срочная лапаротомия: суправагинальная ампутация матки с плодом. Препарат общей массой с плодом 1060,0 г, три миоматозных узла по передней и задней стенкам матки размерами 6,5–2,5 см. Полная отслойка плаценты, располагавшейся на передней стенке матки, стенки матки пропитаны кровью. Кровопотеря оценена в 750,0 мл.

Пациентка оставлена на ИВЛ.

Спустя 6 ч выполнена повторная КТ мозга, при которой отмечено увеличение геморрагического очага: «массивное паренхиматозно-субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние в правой гемисфере головного мозга. Отек, дислокация головного мозга».

Осмотр нефрологом, заключение: «учитывая анамнез (артериальная гипертензия с детства), высокую степень протеинурии и других нарушений (протеинурия 4,5 г/л, измененные эритроциты 60–70 в поле зрения), нельзя исключить первичное заболевание клубочков почек (гломерулонефрит) со вторичным характером артериальной гипертензии».

Осмотр нейрохирургом, заключение: «оперативное лечение не показано».

Следующие дни состояние остается без изменений. Форсированный диурез 400,0–1400,0 мл, моча «цвета мясных помоев». АД 90/50–100/70–120/60–90/50 мм рт.ст., ЧСС 120–116–90/мин, поддерживается дексаметазоном, большими дозами вазопрессоров (дофамин).

Клинические анализы крови: Нв 105–119–93–82 г/л, эритроциты $3,4–3,8–2,7 \times 10^{12}$ /л, Нг 0,30–0,26 л/л, лейкоциты: $30,0–52,0–42,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофи-

лы 15–37–22%, метамиелоциты 2%, токсическая зернистость нейтрофилов и другие изменения клеток крови.

Креатинин 256–376 мкмоль/л, мочевины 21,2–39,6–32,9 ммоль/л, АЛТ 208–294–173 ед/л, АСТ 74–168 ед/л, калий 5,3–4,1–6,3–5,4 ммоль/л, натрий 134,5–145–155–164 ммоль/л, общий белок 50–53 г/л.

Гемостаз: тромбоциты 34,0–46,0–90,0–73 × 10⁹/л, МНО 1,07–1,57–1,46. Отклонений в других анализах не отмечено.

В течение следующих 8 дней по состоянию витальных функций — декомпенсированная кома 3 ст., ИВЛ — в режиме принудительной вентиляции, отрицательная динамика.

Смерть на 11-й день от момента поступления и суправагинальной гистерэктомии.

Заключительный диагноз: аневризматическая болезнь сосудов головного мозга, разрыв аневризмы с прорывом крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство.

Фон: несостоявшийся выкидыш 19/20 нед. Миома матки. ПОНРП. Маточное кровотечение. Состояние после ампутации матки с плодом. Сочетанный гестоз на фоне экстрагенитальной патологии.

Осложнения: синдром полиорганной недостаточности (легочная, печеночная, почечная, сердечная). Гипостатическая пневмония. Отек и дислокация головного мозга.

Патологоанатомический диагноз: эклампсия при беременности 20/22 нед. Судорожный синдром. Протеинурия. Внутриутробная гибель плода, маточное кровотечение. Лапаротомия — надвлагалищная ампутация матки с плодом.

Фон: артериальная гипертензия. Гипертрофия миокарда (масса сердца 490,0 г, толщина стенки ЛЖ 1,7 см, правого — 0,2 см). Артериолосклероз сосудов сердца, головного мозга, почек. Хроническое венозное полнокровие печени, индуративная селезенка (масса 440,0 г).

Осложнение: кровоизлияние в правое полушарие головного мозга объемом 70 см³, давностью около 10 сут с прорывом крови в правый боковой желудочек и субарахноидальное пространство. Отек и дислокация головного мозга с височно-тенториальным ущемлением. Вторичная дислокационная ишемия варолиевого моста головного мозга и обоих полушарий мозжечка с развитием некроза данных структур. Сливная двусторонняя полисегментарная пневмония с абсцессами до 0,8 см справа. Паренхиматозная дистрофия мышцы сердца, печени, почек.

Сопутствующий: ожирение. Множественная узловатая лейомиома матки с выраженными расстройствами кровообращения, отеком, некрозами, воспалительной инфильтрацией, кровоизлияниями (данные гистологического исследования).

Причина смерти: отек головного мозга. Двусторонняя абсцедирующая пневмония.

Плод: масса 365,0 г, длина 23,5 см. Антенатальная асфиксия, аспирация элементов околоплодной жидкости.

Плацента: РНК + ДНК — вирусно-хламидийный хориодецидуит с острой недостаточностью плаценты, субхориальная гематома.

Заключение. Очевидна тяжесть экстрагенитальной патологии, на которой наступила беременность. В патологоанатомическом диагнозе главный акцент сделан на гипертонической болезни и распространенном артериолосклерозе с захватом сосудов сердца, головного мозга и почек. Однако раннее начало гипертонической болезни, очень раннее развитие клиники эклампсии, высокий порог

протеинурии и данные гистологического исследования (фибриноидный некроз стенок сосудов почек, некроз эпителия канальцев) свидетельствуют о фоновой патологии почек.

Плохо собранный анамнез и негативное отношение беременной женщины к наблюдению в женской консультации оставляют много других вопросов относительно ее состояния здоровья. Как и в ряде других случаев, у данной пациентки, страдавшей ожирением 2–3-й степени, несомненно, имелись нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, риском диабета 2-го типа. Не случайно в крови, взятой сразу после поступления беременной в больницу, то есть в 6:00, концентрация глюкозы плазмы натощак составила 8,0 ммоль/л. Нельзя исключить, что причиной длительного бесплодия (18 лет) являлся сочетанный, с нарушениями углеводного обмена, синдром поликистозных яичников.

Даже по результатам более чем скромного обследования можно проследить почти стремительный патологический ответ организма на беременность. Происходят нарушения водно-электролитного баланса с очевидной задержкой жидкости (прибавка 4,5 кг за 6 недель) и развивается тяжелая гемоконцентрация: в клинических анализах крови, выполненных в 11/12 и 15/16 недель, Hb 146–151 г/л (!), Ht 0,41–0,42 л/л (!). Отмечены анизоцитоз, лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов.

Очевидно, что такое значительное проявление гемоконцентрации редко встречается даже в случаях тяжелого гестоза. К сожалению, этот факт остается не только без врачебного внимания, пациентке предложен бесплатный рецепт на железосодержащий препарат для лечения анемии.

Вызывает вопрос диагноз «вегето-сосудистой дистонии», выставленный терапевтом женской консультации. Диагнозы «вегето-сосудистая дистония», «нейроциркуляторная дистония» являются ничего не отражающими штампами, которые закрывают, затушевывают вероятную серьезную сердечно-сосудистую патологию. Под ними может скрываться вторичная гипертензия как проявление ХБП или других заболеваний, гипертоническая болезнь, дисэлектролитная миокардиодистрофия, вазовагальный синдром, предсердная экстрасистолия, синкопальное состояние и др. В медицинской практике сегодняшнего дня диагнозы «вегето-сосудистой дистонии», «нейроциркуляторной дистонии» оставлены.

В данном случае пропущена гипертоническая болезнь, которую легко можно было диагностировать по состоянию сердца (гипертрофия миокарда, увеличение толщины стенки ЛЖ). Но ЭХО-КГ или хотя бы ЭКГ обследование не было предложено.

В анализе мочи, выполненном в 12/13 недель, относительная плотность 1030. Такая высокая плотность характерна для выраженной протеинурии или глюкозурии. Но белок и глюкоза в моче не обнаружены. Поэтому в числе вопросов к амбулаторной службе звучит и качество лабораторной диагностики. Врачи, как правило, полностью доверяют получаемым анализам, не допуская возможностей ошибок лаборатории. Однако, как следует из данного случая, работа лабораторной службы тоже нуждается в периодической проверке.

Таким образом, итог наблюдения в женской консультации — это недооценка имеющихся анамнестических и клинико-лабораторных данных в совокупности с отказами беременной от обследования, госпитализации и, следовательно, отсутствии своевременной эффективной помощи.

Согласно международным стандартам беременность 20 недель — порог, который относит артериальную гипертензию и протеинурию к экстрагенитальному фону (появление до 20 нед.) или преэклампсии (появление после 20 нед.). В данном случае именно на пороге 20/21 нед. у беременной развились судорожные приступы, сопровождавшие развитие обширного геморрагического инсульта. Можно полагать, что фоновая соматическая патология оказалась несовместимой с беременностью, и 20 нед. стали критическим порогом ее переносимости. Возможно, прерывание беременности в более ранние сроки спасло бы жизнь беременной. Но с момента развития геморрагического инсульта ее состояние стало необратимым.

Таким образом, в многопрофильную больницу беременная, очевидно, поступила уже в необратимом состоянии. Однако нельзя не отметить ряд серьезных упущений. Главное из них — запоздалое оперативное вмешательство с запозданным переводом на ИВЛ.

Эти две позиции включены в алгоритм помощи при эклампсии. ИВЛ устраняет гипоксию мозга, профилактирует рецидивы приступов. Оперативное родоразрешение быстро устраняет беременность как главный источник декомпенсации функций организма.

В данном случае имелась еще одна причина для срочной оперативной помощи — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Об этом свидетельствовало отсутствие сердцебиения плода в момент первого осмотра (и ретроспективно — пропитывание миометрия кровью).

Но внимание гинеколога не было обращено на состояние тонуса матки, кровянистые выделения приняты за симптом «неразвивающейся беременности», УЗИ малого таза в момент осмотра и в последующие несколько часов не выполнено. Поэтому диагноз поставлен с опозданием, только при появлении обильного кровотечения. В результате ИВЛ и операция начаты лишь спустя 5 ч от поступления беременной в стационар.

О неправильном учете кровопотери (750 мл), связанной с преждевременной отслойкой плаценты и выполнением суправагинальной гистерэктомии на фоне тромбоцитопении, свидетельствует представленная выше динамика показателей клинического анализа крови.

Как всегда, много вопросов к осмотрам и назначениям терапевтов. Можно ли эффективно снизить АД 290/160 мм рт.ст. такими препаратами, как дибазол и папаверин? Чему и как могут помочь 10 мл сернокислой магнезии? Быстрое и безопасное снижение АД в случаях критической артериальной гипертензии обеспечивают внутривенное введение верапамила (блокатор кальциевых каналов), клофелина (снижает тонус симпатической нервной системы), нитропруссиды натрия (периферический вазодилататор, допустим после рождения плода) и других препаратов, но не дибазола и папаверина.

Также не исключено, что нейрохирургическое вмешательство, выполненное сразу при поступлении пациентки, могло бы изменить исход. Об этом заставляют думать результаты двух КТ. Первая, выполненная менее чем через час от госпитализации: «в конвекситальных (то есть выпуклых, обращенных к черепу) отделах головного мозга контузионный геморрагический очаг $1,3 \times 0,8$ см с небольшой зоной отека». Вторая, выполненная через 9 ч после первой: «картина паренхима-

тозно-субарахноидального вентрикулярного кровоизлияния правой гемисферы. Признаки аксиальной дислокации. Выраженный отек головного мозга».

4.

Н., первородящая 30 лет. Половая жизнь с 16 лет. Один искусственный аборт раннего срока без осложнений. Настоящая беременность вторая.

В анамнезе аппендэктомия, хронический тонзиллит. Обращение в женскую консультацию в 7/8 недель беременности, 9 посещений. С первой явки АД 150/100–140/90–155/100–175/100–155/100 мм рт.ст. Анализ мочи — постоянная гипостенурия (1010–1013–1010). В динамике наблюдения Нб 128–118 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $13,0–8,0 \times 10^9/л$, формула без особенностей. Осмотр терапевтом, диагноз: «гипертоническая болезнь?»

В 23 недели госпитализация в родильный дом в связи с болями в животе, диагноз: «угроза прерывания беременности, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу». Выписана через три дня по настойчивому желанию. Дальнейшее наблюдение в консультации: отмечена задержка развития плода, отказ от УЗИ и госпитализации при каждом посещении. Последняя явка в 35/36 нед. беременности, очередной отказ от госпитализации.

Через 18 дней срочное поступление в родильный дом. Жалобы на слабость, головную боль, боли в эпигастрии. В течение последних суток тошнота, рвота. Отечна. Лицо гиперемировано. АД 180/90–200/100 мм рт.ст. ЧСС 90/мин. Моча выпущена катетером, 50 мл. Анализ: белок 3,3 г/л, неизмененные эритроциты 4–6, гиалиновые, зернистые цилиндры до 4–6 в поле зрения, бактерии (+++). Матка в обычном тонусе, сердцебиение плода ритмичное, ясное, 138/мин. УЗИ: несоответствие размеров плода сроку беременности, маловодие.

Диагноз: беременность 38 нед. Задержка развития плода. Гипертоническая болезнь. Гестоз, тяжелая форма.

Заключение: на данном этапе проводить лечение в палате интенсивной терапии. Назначены сернокислая магнезия по принятой схеме, внутривенное введение клофелина, папаверина, седуксена, эуфиллина, 5% глюкозы (400 мл) и хлористого кальция (1% раствор 300 мл).

Через 6,5 ч: «состояние средней тяжести, несколько заторможена», АД 150/80 мм рт.ст. Мочи 100 мл, гематурия. Непродолжительные схватки. Акушерский осмотр: шейка матки сглажена. Раскрытие маточного зева 3 см. Плодный пузырь вскрыт, вод незначительное количество.

Обследование: Нб 109 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $18 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 14%, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, фибриноген 2,7 г/л, мочевины 10 ммоль/л, общий билирубин 195,2 мкмоль/л, прямой билирубин 154,4 мкмоль/л, АЛТ 388,2 ед/л, АСТ 229,4 ед/л, глюкоза 7,0 ммоль/л. Общий белок 80 г/л.

Решено роды вести консервативно.

Еще через 2 ч: «состояние без ухудшения, АД 160/90 мм рт.ст. ЧСС 88/мин. Матка вне схватки полностью не расслабляется. Кровотечение, кровопотеря около 150 мл». Данные вагинального исследования те же. Диагноз: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Через 20 мин операция кесарева сечения в нижнем сегменте матки: извлечен живой мальчик массой 1900,0 г, длиной 43 см, оценка по шкале Апгар 3/6 баллов (переведен в детскую больницу). Плацента свободно располагалась в полости матки. Матка хорошо сократилась, швы. Общая кровопотеря оценена в 600 мл. Выпущено 300 мл светлой мочи. ИВЛ прекращена через 5 ч после окончания операции.

К концу первых суток послеоперационного периода: заторможена, жалобы на периодическое ухудшение зрения. Состояние тяжелое. Многократно рвота желчью. Живот вздут, болезнен. Печень выступает на 4 см из-под реберной дуги. Иктеричность склер. Вротоочивость из мест инъекций. АД 130/70 мм рт.ст. ЧСС 88/мин. Температура тела 37,8–37,3 °С. Диурез снижен, моча бурого цвета, с хлопьями. Газы не отходят.

Обследование: Нб 79 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 31%, тромбоциты 60×10^9 /л, фибриноген 3,5 г/л, креатинин 230 мкмоль/л, общий и прямой билирубин соответственно 272,0 и 216,8 мкмоль/л, АЛТ 182,3 ед/л, АСТ 123,5 ед/л, калий плазмы 4,0 ммоль/л.

Заключение: ухудшение состояния обусловлено нарастанием печеночно-почечной недостаточности и ДВС-синдромом. Лечение: инфузии растворов электролитов, 5% глюкозы, введение 4% хлористого калия, стимуляция диуреза (лазикс, эуфиллин), коррекция нарушений гемостаза (СЗП 570 мл, контрикал, этамзилат), антигипертезивные препараты (клофелин, папаверин). Антибактериальное лечение: пенициллин 6 млн/сут. Консультации специалистов.

Следующие двое суток: состояние тяжелое. АД 160/90–140/90 мм рт.ст. ЧСС 90/мин. Температура 36,8–36,3 °С. Кожный зуд. Отеки, иктеричность, в местах инъекций гематомы. По желудочному зонду отделяется желчь. Живот вздут, перистальтика вялая. Печень выступает на 7 см из-под реберной дуги. Диурез 600–900 мл/сут, моча с примесью крови. Объем инфузионной терапии 1200–1900 мл/сут.

УЗИ брюшной полости: увеличение размеров и неравномерная эхогенность печени. В области швов на матке справа жидкостное образование 10×4 см (гематома). Лечение в прежнем объеме с добавлением эритроцитной массы (418 мл).

На 4-е сутки после операции: состояние тяжелое, слабость, головокружение, сонливость, жажда. «Общая пастозность». АД 180/100–200/100 мм рт.ст. ЧСС 82/мин. Живот вздут, перистальтика — «единичные волны». Суточный объем мочи 730 мл.

Данные обследования: Нб 97 г/л, эритроциты $3,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $12,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 40%. Тромбоциты $50-90 \times 10^9$ /л, фибриноген 6,5 г/л.

Мочевина 29,3 ммоль/л. Креатинин 550–680 мкмоль/л. Общий билирубин 23,9 мкмоль/л, прямой билирубин 11,9 мкмоль/л. АЛТ 64,7 ед/л, АСТ 25,9 ед/л, калий 6,0–6,4 ммоль/л.

Заключение: «Тяжесть состояния обусловлена прогрессирующей печеночно-почечной недостаточностью, олигурией. Имеются явления пареза кишечника 1-й степени. Нуждается в переводе в специализированный центр».

В тот же день — перевод в многопрофильную больницу. При поступлении жалобы на слабость, сухость во рту. Состояние тяжелое. Бледна с иктеричным оттенком. Заторможена. Генерализованный отек. Живот вздут, болезнен при пальпации. Печень выступает из-под реберной дуги, край болезнен. При вагинальном исследовании: цервикальный канал свободно проходим для 2,5 пальцев. Матка соответствует 18/19 неделям беременности, мягковатой консистенции, болезненна, особенно слева. Сукровичные выделения.

Диагноз: состояние после кесарева сечения, послеоперационный период, 4-е сутки. Преэклампсия на фоне гипертонической болезни. Печеночно-почечная недостаточность. Эндометрит. Нижнедолевая пневмония. Анемия. Сепсис?

В течение следующих 2 суток выполнены две операции гемодиализа. Одновременно наблюдается нарастание клиники перитонита, по желудочному зонду обильное отделяемое. После удаления зонда — рвота. Задержка стула, газов. Температура 38,0 °С. АД 190/105–200/100 мм рт.ст., ЧСС 90–100/мин. Осмотр хирургом: «нижний этаж живота занят пальпируемым массивным инфильтратом до уровня пупка».

Выполнена лапароскопия, при которой отмечен геморрагический выпот в малом тазу. Диагноз: «парез кишки, субинволюция матки, эндометрит?».

В следующие часы тяжесть состояния нарастает, и через 55 ч от поступления выполнена лапаротомия: назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки, пангистерэктомия с трубами, интубация толстой кишки. Дренирование малого таза.

В брюшной полости 500 мл светло-сукровичного выпота. Петли тонкой и толстой кишки значительно раздуты, инъецированы. В области швов на матке гематома. На петлях кишки и матке петехиальные высыпания. Подапоневротическая гематома. В процессе интубации тонкой кишки удалено значительное количество содержимого, окрашенного кровью. Матка дряблая, увеличена до 14/15 нед. с бледной, тусклой брюшиной, удалена с техническими трудностями. Гематома под апоневрозом 300–400 мл, удалена. Дренирование. Общая кровопотеря 800 мл. Анурия.

Препарат: матка с кровоизлияниями в стенке, в полости сгустки.

В ближайшие часы послеоперационного периода и далее в течение первых суток — клинические проявления нарушения гемостаза: гематомы в местах инъекций, обильное промокание повязки. Вызов гематологической бригады: время свертывания не определяется, концентрация фибриногена не определяется, протромбиновый индекс 79%, тромбиновое время 83 с, фибринолитическая активность 1,9%. Нб 60,0 г/л, эритроциты $1,7 \times 10^{12}/л$. Выполнена коррекция гемостаза, с целью лечения анемии проведена трансфузия эритроцитной массы дробно, всего 875 мл.

Следующие двое суток остается на вспомогательном дыхании через интубационную трубку. Сознание спутанное. АД 130/80 мм рт.ст., ЧСС 78/мин. Состояние крайне тяжелое, температура 35,5–36,0 °С. Отделяемое по зонду — до 1700 мл. Проведен сеанс гемодиализа. Трансфузия эритроцитной массы (260 мл), СЗП (890 мл).

Обследование: Нб 84–100 г/л, эритроциты $2,8–3,15 \times 10^{12}/л$, лейкоциты 14,2–16,2 $\times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 12–14%.

Креатинин 410–500 мкмоль/л, мочевина 24,3–28,7 ммоль/л, АЛТ 40,0 ед/л, общий билирубин 13,8 мкмоль/л, АСТ 6,0 ед/л. Фибриноген 4,5–0–5,3 г/л, протромбиновый индекс 78–52%, фибринолитическая активность 11,7–57%.

Следующие дни состояния без динамики. На 6–е сутки: ИВЛ, АД 120/70 мм рт.ст., ЧСС 100/мин. Живот вздут, перистальтики фактически нет. В правой подвздошной области определяется инфильтрат.

Релапаротомия, ревизия брюшной полости: удаление подапоневротической гематомы, дренирование брюшной полости.

В течение всего периода пребывания в больнице проводят интенсивное лечение: инфузии растворов согласно показаниям и с учетом диуреза, антибиотики широкого спектра (цефазолин, фортум, тиенам) и в соответствующих дозах, метрагил, по показаниям — гордокс, контрикал, СЗП (контроль гемостаза), а также по показаниям — другие необходимые препараты.

В течение следующей недели: некоторая тенденция к стабилизации состояния. АД 120/70–180/100–140/90 мм рт.ст., ЧСС 80–84/мин. Полиурия до 4,6 л/сут. По дренажам и из кишечника — до 200 мл отделяемого.

УЗИ брюшной полости: признаки острого панкреатита. Диффузные изменения печени. Желчнокаменная болезнь, холецистит. В первые дни после релапаротомии — вспомогательное дыхание, затем экстубация, адекватное спонтанное дыхание. В сознании, контактна. Температура 37,3–37,4 °С.

Обследование: креатинин 330–260 мкмоль/л, мочевина 19,6–21,0 ммоль/л, АЛТ 76,5 ед/л, АСТ 41,2 ед/л, общий билирубин 41,4 мкмоль/л, фибриноген 6,5 г/л.

Двукратно посев крови: высеив энтеробактера.

Фиброгастроскопия: эрозивно-геморрагический эзофагит, эрозивно-геморрагический гастрит.

Фибробронхоскопия: отек, гиперемия слизистых оболочек. В трахее и главных бронхах обширные наслоения фибрина с включением сгустков крови. Диагноз: эндобронхит. Санация.

Продолжена интенсивная терапия, трансфузии СЗП, эритроцитной массы.

К концу недели после релапаротомии — резкое ухудшение состояния, затруднение контакта с больной, температура тела 38,0–38,4 °С. Сухость кожи. Дыхание поверхностное, неэффективное, 24–25/мин, АД 160/80 мм рт.ст., ЧСС 100/мин. Перевод на ИВЛ. По желудочному зонду отмечен отток геморрагической жидкости (объем около 1 л).

Фиброгастроскопия: слизистая оболочка пищевода на всем протяжении покрыта темными сгустками крови и фибриновыми наложениями. Поверхность легко ранима, кровоточит при контакте. Слизистая оболочка желудка бледна, мелкие эрозии. Диагноз: эрозивный эзофагит, возможно, с участками некроза. Эрозивный гастрит. Кровотечение.

Введение СЗП, после прекращения кровотечения выполнение трахеостомии.

Прогрессивное ухудшение состояния. Смерть спустя 17 суток от поступления в многопрофильную больницу и 14,5 суток от операции пангистерэктомии (21 сут. после кесарева сечения).

Заключительный диагноз: тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Послеродовой период, 21-е сут. Эндометрит. Сепсис.

Фон: хронический гломерулонефрит с гипертензивным синдромом.

Осложнения: полиорганная недостаточность (печеночно-почечная, дыхательная, энтеральная). РДСВ. Хронический ДВС-синдром. Гнойный трахеобронхит. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит. Парез кишечника. Динамическая кишечная непроходимость. Анемия.

Сопутствующие заболевания: хронический калькулезный холецистит.

Операции: диагностическая лапароскопия. Лапаротомия — экстирпация матки с трубами, интубация тонкого кишечника, дренирование малого таза. Ревизия брюшной полости, удаление подплевротической гематомы, дренирование. Трахеостомия.

Патологоанатомический диагноз: сочетанный гестоз. Преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Роды первые, срочные, на 38-й неделе беременности путем кесарева сечения. Почечно-печеночная недостаточность. Резко выраженная жировая дистрофия печени. Дистрофия почек. Гипертоническая болезнь: масса сердца 295 г, толщина левого желудочка 1,2 см, правого — 0,2 см.

Операции: диагностическая лапароскопия. Лапаротомия — экстирпация матки с трубами, интубация тонкого кишечника, дренирование малого таза. Ревизия брюшной полости, удаление подплевротической гематомы, дренирование. Трахеостомия.

Осложнения: фибринозно-гнойный трахеит. РДСВ. Острый очаговый гнойный эндометрит. Отек оболочек и ткани головного мозга. Легочно-сердечная недостаточность.

Посмертно: из всех органов высеив гемолитического стафилококка, энтеробактерий и других микроорганизмов.

Заключение. Еще один случай развития преэклампсии на осложненном соматическом фоне (гипертоническая болезнь, хроническая патология почек и печени). Уже при первом обращении в женскую консультацию в 7 недель беременности АД 150/100 мм рт.ст. Такие цифры АД сохраняются до 30/31 нед., затем иногда повышаются до 175/100 мм рт.ст. С ранних сроков развивается маточно-плацентарная недостаточность.

Анализ данного случая заставляет снова обратиться к качеству помощи беременным женщинам в женской консультации. У пациентки 30 лет при первом осмотре в раннем сроке беременности выявлена артериальная гипертензия. Однако особого внимания к данному факту не проявлено. Общение с беременной проходит по шаблонному плану с предложениями госпитализаций и записями отказов фактически при каждом посещении. Не прослеживается других дей-

ствий врача, например, привлечения к осмотру заведующей отделением, других специалистов.

Осмотр окулистом в 28/29 недель: «отклонений нет». Очевидна несостоятельность такого осмотра, так как длительная артериальная гипертензия неизбежно приводит к развитию ангиопатии сетчатки. О длительной гипертензии у погибшей свидетельствуют морфологические данные: увеличение массы сердца, гипертрофия левого желудочка. Повторный осмотр глазного дна не выполнен ни в женской консультации, ни в стационарах.

Следует еще раз отметить излишнюю доверчивость клиницистов лабораторным данным и не всегда соответствующее качество работы лабораторной службы. У пациентки с хронической артериальной гипертензией на протяжении всей беременности трудно поверить в отсутствие протеинурии и внезапно высокий ее порог (3,3 г/л) при первом же анализе, выполненном в стационаре.

Очевидно, что, начиная с ранних сроков и далее на протяжении всей беременности, пациентка нуждалась во всестороннем обследовании с привлечением кардиолога, нефролога, гематолога и других специалистов. Также очевидна необходимость госпитализации пациентки хотя бы на заключительных этапах беременности.

Стационарное лечение отмечено в 23 недели беременности. Причина госпитализации самая частая в акушерской практике: «боли в животе».

Боязнь «болей в животе», означающих «угрозу невынашивания» без каких либо клинических оснований для такого диагноза, у врачей и пациенток намного больше, чем боязнь влияния фоновой акушерской патологии на течение беременности.

Пребывание в стационаре в связи с «угрозой прерывания беременности» ограничено тремя днями. Упущена возможность соответствующего обследования и оценки дальнейшей тактики ведения. Беременная выписана с диагнозом «нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу».

Несмотря на всю нелепость такого диагноза, скрывающего вероятность очень серьезной патологии, терапевты продолжают его выставлять, а акушеры — его принимать. В данном случае, как результат, отсутствует коррекция артериальной гипертензии при беременности, вне внимания остаются риски развития преэклампсии и задержки развития плода.

При поступлении в родильный дом через 17 дней от последней явки в женскую консультацию (!) состояние беременной тяжелое: слабость, головная боль, боли в эпигастрии, тошнота, рвота. Отечна. АД 180/90—200/100 мм рт.ст. ЧСС 90/мин. Мочи 50 мл, протеинурия 3,3 г/л, неизмененные эритроциты 4—6, гиалиновые, зернистые цилиндры до 4—6 в поле зрения, бактерии.

Продолжение беременности в такой ситуации связано с очень высоким риском для матери. Выраженная маточно-плацентарная недостаточность не дает оснований считать, что продолжение беременности целесообразно в интересах плода. Поэтому правильный выбор тактики — выполнение операции кесарева сечения как единственного способа прервать дальнейшее развитие тяжелого осложнения. Родоразрешение является определяющим компонентом интенсивного лечения преэклампсии-эклампсии, тогда как все другие его необходимые элементы оказывают очень важный, но только симптоматический эффект.

В данном случае вместо срочного родоразрешения выбрано «лечение в палате интенсивной терапии», которое заканчивается развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

В результате операцию родоразрешения проводят с опозданием на 11 часов и в значительно более неблагоприятных условиях.

Известно, что нарушения маточно-плацентарного кровотока индуцируют развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с образованием обширных сливных кровоизлияний в разных отделах миометрия. Результат хорошо известен — массивное кровотечение, связанное с двойным дефектом гемостаза: миометрий теряет способность к сокращению (атония), система свертывания крови обеднена прокоагулянтами (коагулопатия потребления). В клинической практике всегда доступным индикатором указанных процессов является число тромбоцитов, которое динамично снижается вплоть до критических пределов. У беременной при поступлении в стационар число тромбоцитов приближалось к критическому уровню ($90 \times 10^9/\text{л}$).

Развитие маточно-плацентарной апоплексии не отмечено при выполнении операции кесарева сечения, но выявлено лишь спустя 6 суток, при операции пангистерэктомии. Объем общей кровопотери при операции кесарева сечения оценен в 600 мл, что не может быть верным.

Даже неосложненная операция кесарева сечения сопровождается кровопотерей не менее 800 мл. В данном случае кесарево сечение выполнено уже при начавшемся кровотечении (отмеченная кровопотеря 150 мл). О повышенной кровоточивости во время операции свидетельствуют гематомы в области швов на матке и под апоневрозом, а также данные анализов крови (исходно при поступлении $\text{Hb } 109 \text{ г/л}$, эритроциты $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, после кесарева сечения — $79,0 \text{ г/л}$ и $2,8 \times 6 \times 10^{12}/\text{л}$).

Сохранение матки с массивными кровоизлияниями в миометрии у пациентки с тяжелой недостаточностью функции печени, почек, хроническими нарушениями гемостаза и тяжелой анемией представляло высокую угрозу развития гнойно-септических осложнений, в первую очередь, эндометрита, но также пареза кишки и перитонита.

Именно такое неблагоприятное течение послеоперационного периода отмечено фактически с первых часов после кесарева сечения: через 18–20 ч — многократная рвота желчью, вздутие, болезненность живота, кровоточивость из мест инъекций, задержка газов, общее тяжелое состояние.

Указанная клиника сохраняется и нарастает в следующие дни, сопровождаемая тяжелой печеночно-почечной недостаточностью: жажда, вздутие живота, очень вялая перистальтика, обильное отделяемое по желудочному зонду, задержка газов, стула. На третьи сутки после операции диагностируют гематому в проекции раны на матке.

Учитывая особенности операции кесарева сечения, несомненные нарушения гемостаза, которые не только сопровождали операцию, но и сохранялись в послеоперационном периоде, наличие гематомы в проекции маточных швов, отмеченную клинику следовало расценивать как состояние прогрессирующего эндометрита с несостоятельностью швов на матке (гематома) и риском развития перитонита. Об этом же свидетельствовал лейкоцитоз с прогрессирующим сдвигом лейкоцитарной формулы: палочкоядерные нейтрофилы 14–31–40%.

Хорошо известно, что в послеродовом периоде течение перитонита имеет свои особенности: из-за растянутой передней брюшной стенки отсутствует характерное напряжение ее мышц (дефанс), отсутствуют симптомы Френника, Воскресенского и др., может не быть резкой боли при надавливании на брюшную стенку. Поэтому самым главным симптомом для диагноза послеродового перитонита становится неразрешающийся парез кишки.

Тем не менее, данное осложнение даже не заподозрено. С заключением «тяжесть состояния обусловлена прогрессирующей печеночно-почечной недостаточностью, олигурией, имеются явления пареза кишечника 1-й степени» пациентку на 4-е сутки после операции переводят в многопрофильную больницу.

При поступлении в больницу, наряду с печеночно-почечной недостаточностью, отмечено присоединение инфекционно-воспалительного процесса (эндометрит, нижнедолевая пневмония, анемия, сепсис(?)). Однако в течение более чем 2 суток сохраняется та же консервативная тактика, несмотря на все признаки перитонита: лихорадка, по желудочному зонду обильное отделяемое, после удаления зонда — рвота. Задержка стула, газов. Запись хирурга: «Нижний этаж живота занят пальпируемым массивным инфильтратом до уровня пупка». Некомпетентной и непоказанной выглядит выполненная в это время лапароскопия, которая не прояснила диагноза, а лишь отдала время для необходимого оперативного вмешательства.

Таким образом, хорошо известный алгоритм действий в случаях острого живота, сепсиса — срочное оперативное вмешательство для удаления очага инфекции, эффективная санация — в данном случае был нарушен. Операция, показанием к которой была клиническая картина перитонита (неразрешающийся парез кишки после операции кесарева сечения) выполнена с опозданием, по крайней мере, на 4–5 дней: к ней имелись показания еще во время пребывания пациентки в родильном доме и, тем более, сразу после поступления в многопрофильную больницу.

Запоздалая операция, тем более выполненная на фоне тяжелой полиорганной недостаточности, сохраняющихся нарушений гемостаза, несмотря на ее полноценный объем, уже не могла исправить сложившейся ситуации.

Следующие события отражают несостоятельность всех органов и систем критически больного организма, включая систему гемостаза. Так, уже в первые часы после лапаротомии развился острый эпизод кровотечения с разнообразными клиническими проявлениями, потребовавший вызова гематологической бригады. Эпизоды геморрагий повторялись и в следующие дни: геморрагический эндобронхит, обильное желудочное кровотечение (геморрагический эзофагит, геморрагический гастрит) и др. Сохранение клиники ДВС-синдрома послужило причиной для отмены сеансов гемодиализа. Развивались и прогрессировали проявления сепсис-синдрома.

Анализ случаев материнской смертности всегда вызывает много вопросов к объемам введения и количеству различных, часто не сочетаемых препаратов.

Между тем применение 7–10 и более разных препаратов в сутки неизбежно вызывает лекарственную несовместимость. Понятна необходимость в ряде случаев увеличивать лекарственную нагрузку на организм, но только при условии доказанности ее эффективной помощи, ее целесообразности.

При безусловной необходимости многих препаратов (антибактериальные средства, корректоры метаболических нарушений и гемостаза, корректоры гемодинамических показателей и др.) какой смысл беспорядочного или однократного введения «иммуномодуляторов» (неовир, солкосерил, Т-активин)? Как могут помочь назначаемые в одном флаконе антагонистичные по своему механизму действия хлористый кальций и сернокислая магнезия? Нельзя согласиться с лечением пареза ежедневным введением хлористого калия (4% раствор — 200 мл/сут) при острой почечной недостаточности, сопровождающейся гиперкалиемией (6,0–6,4 ммоль/л).

При анализе большинства случаев медикаментозной терапии пареза кишки, перитонита, других инфекционно-воспалительных процессов, как правило, много вопросов возникает к выбору антибактериальных препаратов. Этот случай не исключение. Вряд ли был оправдан выбор пенициллина (6 млн /сут) в период лечения пареза в родильном доме.

Залог снижения материнской смертности — четкое понимание причин и ошибок каждого случая смерти женщины во время беременности, родов или послеродового периода. Поэтому анализ каждого случая материнской смертности должен оставлять как можно меньше вопросов относительно причин танатогеनेза. Но, казалось бы, незаменимая в такой ситуации помощь патологоанатома нередко таковой не является. Так, течение гестоза у пациентки сопровождалось острой недостаточностью печени и почек. Длительная артериальная гипертензия у молодой женщины в сочетании с высоким порогом протеинурии заставляла подозревать тяжелую фоновую патологию. Не случайно в заключительном клиническом диагнозе выставлен диагноз гломерулонефрита.

Между тем диагнозы патологоанатома не вняты: «дистрофия почек», «жировая дистрофия печени». Очевидна неприемлемость этих диагнозов. По совокупности клинических и лабораторных данных: боли в эпигастрии, кожный зуд, геморрагия, гемолиз (общий билирубин 195–272 мкмоль/л), тромбоцитопения $90-60-50 \times 10^9/\text{л}$, высокие концентрации трансаминаз — можно сказать, что у беременной развился HELLP-синдром.

Это же подтверждали и патологоанатомические находки: гепатомегалия (масса 2230 г), глинистый вид печени на разрезе, множественные очаги некрозов. Тем не менее, выставлен диагноз жировой дистрофии печени, а не HELLP-синдрома.

Диагноз «дистрофия почек» (вес 465 г, некроз эпителия извитых канальцев) не объясняет тяжести имевшейся клиники ОПН.

Основываясь на клинической картине, двукратном прижизненном высеве из крови энтеробактера, состоянии удаленной матки (гнойный эндометрит, гнойный эндоцервицит) в заключительном клиническом диагнозе обоснованно выставлены эндометрит и сепсис.

Однако длительная (в течение 21 сут.) динамическая непроходимость кишки расценена как «парез». Но возможна ли трехнедельная паралитическая непроходимость без нарушения проницаемости кишки?

Хорошо известно, что динамическая, паралитическая непроходимость неизбежно приводит к нарушению кровообращения в стенке кишки, что на аутопсии подтверждено соответствующими гистологическими данными.

Динамическая непроходимость кишки — постоянно прогрессирующий процесс с развитием токсической фазы: скопление жидкости и газов, нарушение

венозного оттока, увеличивающийся объем растяжения петель, повышение проницаемости истонченной стенки как следствия растяжения кишки. Стенка кишки перестает выполнять свою барьерную функцию, становится проницаемой для бактерий, токсинов, то есть развивается перитонит. Процессы в брюшной полости сопровождаются нарушениями водно-электролитного обмена, нарушениями метаболических процессов, прогрессирующей гипопротеинемией, нарастанием интоксикации. Еще одно доказательство развития перитонита — неэффективность лечения с использованием перидуральной блокады на ранних этапах пареза. Все это прослеживается в клиническом течении настоящего случая, завершившегося развитием сепсиса-перитонита.

Тем не менее, несмотря на посмертный высеив из всех органов, включая брюшную полость, энтеробактерий и гемолитического стафилококка, наличие фибриновых наложений с формированием спаек петель кишки, наличие признаков перитонита при гистологическом исследовании стенки кишки, на аутопсии диагноза перитонита и сепсиса отсутствуют. Все проблемы случая сведены к «токсикозу второй половины беременности по типу преэклампсии».

Анализ случая демонстрирует не только определенные недочеты в акушерской практике, но и зависимость акушерской помощи от качества и компетентности других специалистов, оказывающих как лечебную, так и аналитическую помощь.

5.

Н., 42 года. Из установленного в дальнейшем анамнеза: не работает, страдает хроническим алкоголизмом. В прошлом шесть родов. В женскую консультацию не обращалась, так как беременной себя не считала.

Доставлена в многопрофильную больницу в коматозном состоянии после судорожных приступов дома. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, акроцианоз. АД 160/100 мм рт.ст., ЧСС 120/мин, ЧД 24/мин, дыхание шумное. Общий отек, выпущено 50 мл темной мочи. Ожирение 2–3 ст. Живот увеличен за счет беременной матки. Беременность 34/35 недель, головное предлежание плода, сердцебиение отчетливое, 140–146/мин.

Срочные осмотры терапевта, невропатолога (отек головного мозга), окулиста (ангиопатия сетчатки).

Обследование: Нб 87 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $14,5 \times 10^9$ /л. Креатинин 124 мкмоль/л, общий билирубин 41,3 мкмоль/л, АЛТ 413,5 ед/л, АСТ 2140,4 ед/л, калий 6,1 ммоль/л, натрий 130,0 ммоль/л. Фибриноген 1,7 г/л, протромбиновый индекс 74%, МНО 1,63, АПТВ 50 с.

Анализ мочи: 1015, белок 5,0 г/л, глюкоза (+), кетоновые тела 0,5 ммоль/л, уробилиноген 140 мкмоль/л, билирубин 17 мкмоль/л, лейкоциты 100/мл.

КТ головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Жидкость в околоносовых пазухах.

Учитывая тяжесть состояния, обусловленную перенесенной эклампсией, отеком мозга, острой почечной, печеночной и дыхательной недостаточностью, через 1 ч 40 мин от поступления выполнена операция кесарева сечения. Плод весом 2700,0 кг, длиной 52 см с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов передан врачу специализированной бригады помощи новорожденным для доставки в детскую больницу. Кровопотеря оценена в 400 мл.

Пациентка оставлена на ИВЛ. Продолжена инфузионная терапия (катетеризация подключичной вены по Сельдингеру), стимуляция диуреза, получает другое необходимое лечение. В течение следующих 36 ч остается в отделении интенсивной терапии и реани-

мации, к концу этого периода — самостоятельное дыхание через трубку, сознание вначале спутанное, затем адекватное. АД 160/100–140/70 мм рт.ст., ЧСС 100–90/мин. Диурез 550 мл (1-е сутки) и 1200 мл (2-е сутки).

Обследование: Нв 71 г/л, эритроциты $2,76\text{--}2,41 \times 10^{12}/\text{л}$, Нт 0,20–0,24 л/л, лейкоциты $14,5 \times 10^9/\text{л}$. Креатинин 385,7 мкмоль/л, АЛТ 310,7 ед/л, общий билирубин 41,3 мкмоль/л, АСТ 304,3 ед/л, калий 5,1 ммоль/л, натрий 139,9 ммоль/л. Фибриноген 5,2 г/л, протромбиновый индекс 94%, МНО 1,15, РФМК 8,0 мг / 100 мл.

Анализ мочи: 1015, белок 1,5 г/л, глюкоза (+), кетоновые тела (+), лейкоциты 2–3, зернистые, гиалиновые цилиндры (0–3 в поле зрения).

Через 40 часов после родоразрешения: «Состояние стабильно тяжелое, АД 120/80 мм рт.ст., ЧСС 90/мин, Нв 71 г/л. Осуществлена экстубация. Больная переведена в палату гинекологического отделения».

Уже через 4 часа после перевода отмечено ухудшение состояния: слабость, тяжесть в голове, АД 170/90 мм рт.ст., ЧСС 110/мин. Следующие часы пребывания больной в гинекологическом отделении тяжесть состояния нарастает, появляется пелена перед глазами. Консультация психиатра: энцефалопатия смешанного генеза (эклампсия на фоне алкоголизма).

Спустя 32 часа больную возвращают в отделение интенсивной терапии и реанимации: «Состояние крайне тяжелое. Сознание — олушение. АД 200/100 мм рт.ст., ЧД 26/мин, St O₂ 88%, мочи 250 мл розового цвета. Еще через 13 часов в связи с угнетением сознания, прогрессирующей тяжестью состояния, дыхательной недостаточностью (ЧД 36/мин) осуществлен перевод на ИВЛ.

Через 10 минут после перевода на ИВЛ при введении назогастрального зонда началось обильное носовое кровотечение. В течение часа двукратно выполнена передняя тампонада, после чего кровотечение прекратилось.

В течение следующих 6 суток состояние остается крайне тяжелым, гемодинамика нестабильна: АД 180/100–85/60–170/110 мм рт.ст., тенденция к брадикардии. Остается на ИВЛ. На 5-е сутки от повторного перевода на ИВЛ проведена верхняя трахеостомия. В этот же период выполнен лапароцентез с целью исключения внутрибрюшного кровотечения.

В течение всего отмеченного периода проводят неоднократные трансфузии эритроцитарной массы, СЗП, с целью контроля гемокоагуляционных нарушений применяют гордокс, транексам.

Учитывая сохраняющуюся клинику ОПН (суточный объем мочи 500–550–400 мл при объеме инфузий 3400–2100–5100–2300 мл), высокие концентрации креатинина (618–634 мкмоль/л), выполняют фактически ежедневные сеансы экстракорпоральной гемокоррекции. Отказ от сеансов происходит лишь в дни клинических проявлений синдрома ДВС и нестабильной гемодинамики.

На 8-е сутки от повторного поступления в отделение анестезиологии и реанимации в связи с диагнозом внутрибрюшного кровотечения проведена операция санационной лапаротомии: между мышцами передней брюшной стенки соответственно поперечному разрезу обнаружена и осушена гематома 100 мл, из брюшной полости удалено около 1 л жидкой крови и свертков. Ревизия, дренирование. На следующие сутки нарушения гемостаза сохраняются, отмечено промокание повязки в области трахеостомы. Концентрация фибриногена 4,9–3,3–6,9 г/л, протромбиновый индекс 72–97–60 %, МНО 1,15–1,92, число тромбоцитов $118\text{--}89\text{--}81 \times 10^9/\text{л}$.

Прогрессируют нарушения мозгового кровообращения, полиорганная недостаточность. Присоединяются симптомы воспалительного процесса: пневмония, парез кишки, прогрессирующий лейкоцитоз с большим числом нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов.

Из крови высев *Acinetobacter baumannii*, из мочи — обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, из цервикального канала и заднего свода — обильный рост *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*.

Смерть на 16-е сутки от момента поступления в стационар и выполнения операции кесарева сечения.

Заключительный диагноз: роды 7-е, преждевременные, на 34-й неделе беременности. Эклампсия. HELLP-синдром. Кесарево сечение. Полиорганная недостаточность: острый респираторный дистресс-синдром, острый панкреатит, отек головного мозга. Септическое состояние с неуточненным очагом. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения. Хронический алкоголизм с абстинентным синдромом.

Патологоанатомический диагноз. Поздний токсикоз беременности на сроке 34/35 недель: эклампсия. Некротический нефроз, ОПН. «Ландкартообразная печень». Анемия. Тромбоцитопения. Двусторонняя сливная ацидозно-нодозная бронхопневмония. Отек легких. Отек мозговых оболочек. Набухание ткани головного мозга. Анасарка. Полиорганная недостаточность.

Фон: хронический гепатит. Гепатомегалия (вес 2800 г). Спленомегалия. Варикозное расширение вен пищевода. Портальная гипертензия. Хронический эзофагит. Эрозивный гастрит. Хронический алкоголизм. Гипертоническая болезнь: толщина ЛЖ 2 см, вес сердца 495 г. Дистрофия миокарда, дилатация правого желудочка.

Послеродовая матка. Рана надлобковой области после кесарева сечения. Трахеостома. Ушитая рана брюшной стенки (санационная лапаротомия).

Заключение. Смерть роженицы наступила после оперативного родоразрешения, выполненного по экстренным показаниям (эклампсия, кома) вследствие тяжелой прогрессирующей полиорганной недостаточности сочетанного генеза: эклампсия на фоне декомпенсированной хронической сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни печени и почек. Необратимости состояния способствовали нарушения гемостаза в послеоперационном периоде (массивная кровопотеря из разных источников) и развитие синдрома острой дыхательной недостаточности (двусторонняя сливная пневмония с отеком легких).

Тяжесть патологических изменений в жизненно важных органах, выявленная на аутопсии, фактически исключала благополучный исход в данном случае.

Необходимо отметить своевременность родоразрешения, достаточно полноценное обследование и лечение пациентки на всех этапах наблюдения в больнице.

Вместе с тем совершенно очевидна первая допущенная ошибка. Это раннее прекращение ИВЛ дежурным анестезиологом: с ранним началом выхода из коматозного состояния у больной, находившейся еще в состоянии «оглушения».

В патогенезе приступов эклампсии ведущее значение принадлежит длительной и тяжелой гипоксии мозга, поэтому продленная ИВЛ приобретает важное значение в лечении. После серии приступов эклампсии к моменту прекращения ИВЛ пациентка еще не была компенсирована, у нее сохранялась высокая артериальная гипертензия, имелось тяжелое нарушение функции почек (олигурия, несмотря на стимуляцию диуреза, высокая концентрация креатинина). Представляется, что в подобных случаях показания к прекращению ИВЛ должны приниматься при консультативном осмотре, лучше — с участием невропатолога.

Также ошибочным был быстрый, спустя 4 часа после прекращения ИВЛ, перевод больной с полиорганной недостаточностью (острая недостаточность печени, почек, нарушение мозгового кровообращения) в гинекологическое отделение.

Пациентка нуждалась в продолжении полноценной интенсивной терапии, которая оказалась прерванной. Свидетельством ошибочности прекращения интенсивного наблюдения и лечения явилось ухудшение состояния, развитие «оглушения», заторможенности уже через 4 часа после перевода. Однако больную возвращают в отделение реанимации лишь спустя 32 часа, в крайне тяжелом, снова коматозном состоянии с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Безусловный дефект на этом этапе — отсутствие полноценного осмотра пациентки, поступившей в гинекологическое отделение. В результате у врачей отделения и, в первую очередь, у лечащего врача не было полноценного представления о больной. В течение короткого периода, когда был возможен контакт с больной, не уточнен ее соматический, гинекологический, акушерский анамнез и анамнез заболевания. В оценке причин тяжести состояния больной вместо учета такой значимой и ведущей патологии, как хроническое поражение сердечно-сосудистой системы, печени, почек с исходом в эклампсию, возобладало мнение психиатра (синдром отмены алкоголя с делириозными включениями).

Недостаточное представление, наблюдение и лечение больной в гинекологическом отделении способствовало запоздалой оценке прогрессивного ухудшения ее состояния. Нет внимания к резко сниженному диурезу, появлению «пелены перед глазами», остается без коррекции высокая гипертензия. Обратный перевод в отделение реанимации осуществляют крайне запоздало, только при нарушении сознания (сопор) и повышении АД до 200/100 мм рт.ст.

В патогенезе тяжелого гестоза всегда значимая роль принадлежит хроническим нарушениям гемостаза. Клинические проявления синдрома ДВС в острой или подострой форме сопутствуют большинству случаев преэклампсии и эклампсии. В данном случае клинические признаки синдрома ДВС проявились в виде обильного носового кровотечения, образования гематомы в области раны на передней брюшной стенке, внутрибрюшного кровотечения, промокания повязок (область трахеостомы). Подтверждением этому были лабораторные признаки активации системы гемостаза: высокие концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), постоянная тромбоцитопения (неверно учтенная как отдельная патология, а не компонент синдрома ДВС), резкие колебания концентрации фибриногена и др. В лечении гипокоагуляционного синдрома использованы СЗП и апротинин (гордокс), что оказалось вполне эффективным.

В то же время в лечение неоправданно длительно включены максимально допустимые дозы (750 мг/сут) транексама (10 дней, хотя эпизоды кровоточивости отмечены лишь в течение 3–4 дней). Основным противопоказанием или, по крайней мере, серьезным ограничением к назначению транексама является острая почечная недостаточность, которая имела в данном случае.

Развитие ОПН диктует особенно тщательное внимание к объемам инфузионного лечения. К сожалению, в клинической практике часто прослеживаются излишне объемные инфузии у больных ОПН, которые стремятся объяснить необходимостью введения жизненно важных лечебных компонентов.

Данный пример свидетельствует именно о такой тактике: 1) введено 3400,0, из них 3 л изотонического раствора натрия хлорида, диурез 550,0; 2) введено 3800,0, из них 3,4 л изотонического раствора натрия хлорида, диурез 1100 мл; 3) введено 5100,0 мл, из них 3,9 л изотонического раствора натрия хлорида, диурез 1600 мл и т.д.

Вряд ли введение больших объемов изотонического раствора натрия хлорида на фоне ОПН можно назвать жизненно важным лечением. Но высокий риск развития отека легких при такой терапии обеспечен.

Как и в ряде других случаев, сульфат магния по каким-то причинам сочетают с введением его антагониста — кальция хлорида. Очевиден только один эффект такой терапии — блокада действия магнезии.

Допущена ошибка в определении срока беременности (преждевременные роды 34/35 недель). Размеры плода (2700,0/52) свидетельствуют, что в данном случае беременность была доношенной. Масса плода позволяет предполагать определенную задержку развития, связанную с плацентарной недостаточностью.

Анализ случая свидетельствует, что быстрое родоразрешение в случаях эклампсии может быть эффективным лишь при условии адекватной поддержки всех органов и систем пациентки вплоть до момента выхода из критической ситуации.

Ранний отказ от интенсивного лечения индуцирует развитие других осложнений, затрудняет выход из тяжелого состояния и увеличивает риск летального исхода.

6.

Н., 21 год, приезжая, определенного места жительства нет. Родители страдают алкоголизмом. С 18 лет — высокие цифры АД. Половая жизнь с 17 лет. Беременность первая, в женскую консультацию не обращалась. Доставлена в многопрофильную больницу со схватками. Поведение неадекватное, плохо вступает в контакт, плачет. Жалобы на слабость, сухость во рту. ИМТ 26 кг/м² (63,0/156). Отечна, бледность кожи и слизистых оболочек, Hb 62 г/л. АД 135/85 мм рт.ст., ЧСС 88/мин.

Живот увеличен за счет беременной матки, головное предлежание плода. Сердцебиение отчетливое, 140/мин. Выделения из половых путей кровянистые, с запахом. Влагалищное исследование: шейка матки сглажена, раскрытие 10 см. Плодный пузырь цел, произведена амниотомия, воды светлые. Через 25 минут от поступления в одну потугу родился плод массой 1200,0 кг, длиной 41 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов (?). Специальным транспортом переведен в детскую больницу.

Осмотр: родовые пути без повреждений. Общая кровопотеря 300,0 мл. Выпущено 100,0 мл светлой мочи.

Диагноз: первые преждевременные роды 29/30 недель. Гестоз средней степени тяжести. Тяжелая анемия.

В связи с гестозом и выраженной анемией состояние роженицы расценено как тяжелое. Для дальнейшего лечения помещена в отделение интенсивной терапии и реанимации. Выполнена катетеризация подключичной вены, введены эритроцитная масса (363 мл), СЗП, растворы, начато введение сульфата магния.

В отделении интенсивной терапии и реанимации находилась в течение 14 часов. Весь этот период сохранялись жалобы на слабость, сухость во рту. АД 145/100–160/90 мм рт.ст. ЧСС 90/мин. Моча светлая, 950 мл.

Данные обследования: Hb 78 г/л, эритроциты $2,71 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,22 л/л, лейкоциты $9,6 \times 10^9$ /л, формула без особенностей. Креатинин 74,0 мкмоль/л, общий билирубин 30,4 мкмоль/л, АЛТ 9,0 ед/л, АСТ 14,0 ед/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 138,0 ммоль/л. Фибриноген 4,0 г/л, протромбиновый индекс 83%, МНО 1,13, АПТВ 27,9 с, тромбоциты 159×10^9 /л.

Анализ мочи: 1011, белок 0,33 г/л, лейкоциты 5–6 в поле зрения.

Через 14 часов, несмотря на отсутствие клинического улучшения и на сохранение тех же жалоб, родильница переведена в гинекологическое отделение. Основание для перевода — наличие септических больных в реанимационном отделении.

В течение следующих 3 суток — лечение в гинекологическом отделении: инфузии растворов, альбумина, СЗП, две дозы эритроцитарной массы, ежедневное внутривенное введение сульфата магния, антибактериальная и другая терапия.

На фоне указанного лечения наблюдается постепенное ухудшение состояния: сохраняются прежние жалобы, АД 160/100–180/100 мм рт.ст. Нарастает протеинурия (1,2 г/л). В моче — кетоновые тела (++) , гиалиновые, зернистые цилиндры. Развивается тромбоцитопения ($59 \times 10^9/\text{л}$).

На 4-е сутки после родов — приступ судорог. По окончании приступа общий цианоз, состояние оглушения и возбуждения. АД 170/100 мм рт.ст., ЧД 28/мин. Начата ИВЛ мешком Амбу, пациентка переведена в реанимационное отделение. Продолжена вентиляция с помощью мешка Амбу. В этот период — повторные приступы клонических судорог. Стойкая артериальная гипертензия (230/120 мм рт.ст.). С целью снижения АД применен амлодипин.

Через 5 часов на фоне соответствующей медикаментозной подготовки выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ. Седация с использованием сибазона, оксibuтирата натрия и других препаратов. При снижении степени седации и периодическом переводе больной на самостоятельное дыхание судорожные приступы повторяются. Судорожная готовность и рецидивы судорожных приступов продолжаются более 2 суток. Суточный объем мочи 1500 мл на фоне стимуляции почечной дозой дофамина. Генерализованный отек.

Через несколько часов после последнего приступа судорог заведующим реанимационным отделением сделано заключение: «Учитывая купирование судорожного синдрома, целесообразен постепенный отход от введения сернокислой магнезии и от респираторной поддержки». ИВЛ прекращена, самостоятельное дыхание через интубационную трубку. Отделяется слизисто-гнойная мокрота. Экстубация. После экстубации — быстрое нарастание дыхательной недостаточности: ЧД 28–40/мин. Сознание — состояние оглушения, АД 160/100–120/100 мм рт.ст., общее состояние тяжелое.

В связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности через 13 часов после прекращения ИВЛ выполнена экстренная трахеостомия с возобновлением вентиляции легких.

В течение следующих часов: дезадаптация к режиму ИВЛ, двигательное возбуждение, снижение сатурации O_2 до 50%, развитие отека легких.

Клинический анализ крови в динамике: Нв 66–91 г/л, эритроциты $2,56\text{--}3,26 \times 10^{12}/\text{л}$, Нт 0,17–0,24 л/л, лейкоциты $6,1\text{--}10,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $85\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$.

Анализ мочи: 1005–1010, белок 6,6 г/л, лейкоциты 30–60 в поле зрения, гиалиновые, зернистые цилиндры, бактерии в значительном количестве.

Прокальцитонин 29,99 нг/мл.

Посевы: кровь — стерильно; моча — *Enterococcus faecalis*, $10^6/\text{мл}$; аспират из гортани и бронхов — *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, сливной рост.

Следующие трое суток: лихорадка до 38–39°C, двусторонний слизисто-гнойный эндобронхит (бронхоскопия), двусторонняя пневмония, прогрессирует легочно-сердечная недостаточность.

В течение всех дней наблюдения: массивная антибактериальная терапия (рефортан, цефазолин, цефотаксим, фортум), применение антигипертензивных препаратов, трансфузионно-инфузионная терапия (растворы, препараты крови), применение сернокислой магнезии, других седативных и противосудорожных средств, другая терапия — по показаниям.

Смерть на 12-е сутки от времени поступления и родоразрешения.

Заключительный диагноз: роды 1-е, преждевременные, на 29/30 нед. беременности. Тяжелый гестоз. Эклампсия в послеродовом периоде. Двусторонняя пневмония. Гепатоз. Синдром полиорганной недостаточности. Сепсис. Отек мозга. Отек легких. Гипертоническая болезнь II ст. Тяжелая анемия.

Патологоанатомический диагноз: роды 1-е, преждевременные, на 29/30 нед. беременности. Эклампсия в послеродовом периоде (клинически).

Осложнения: Отек ткани головного мозга, отек легких. Сепсис: двусторонняя нижнедолевая крупноочаговая сливная пневмония, острый миокардит, воспалительная инфильтрация костного мозга. Белковый и жировой гепатоз. Полиорганная недостаточность. Анемия. Интоксикация.

Заключение. Непосредственная причина смерти пациентки — острая легочно-сердечная недостаточность. В данном случае определенные сомнения вызывает правомочность клинического и патологоанатомического диагноза «полиорганная недостаточность».

Фактически в течение всего времени пребывания больной в стационаре у нее оставался достаточным диурез (1,9–3,7–2,3–3,8–1,4 л), для форсирования которого использованы верошпирон (?) и почечные дозы дофамина. В течение всего периода наблюдения оставалась нормальной концентрация креатинина сыворотки крови. Отмеченная в последние дни жизни высокая степень протеинурии скорее свидетельствовала о хронической болезни почек, но не о почечной недостаточности, хотя гистологические данные (дистрофия эпителия канальцев, тромботическая микроангиопатия) не характерны и для тяжелой хронической почечной патологии.

При жизни также не были отмечены нарушения функции печени, все соответствующие анализы оставались без отклонений от нормы. Посмертные изменения (гепатомегалия, небольшие кровоизлияния под капсулу и в ткань печени, жировая и белковая дистрофия гепатоцитов) скорее патогномоничны для эклампсии, но малохарактерны для тяжелой фоновой патологии печени.

Вряд ли были необратимыми перичеселлюлярный и периваскулярный отек и неравномерное полнокровие головного мозга.

В танатогенезе преобладала острая дыхательная недостаточность, очевидно, связанная с развитием двусторонней сливной пневмонии. Кроме того, посмертно диагностированы острый миокардит и воспалительная инфильтрация костного мозга. Оба эти состояния, вероятно, представляли фоновый процесс. Поражением костного мозга, очевидно, можно объяснить тяжелую анемию уже при поступлении беременной и фактическое отсутствие лейкоцитарной реакции на острый воспалительный процесс (двусторонняя пневмония, острый миокардит).

Неблагоприятному исходу способствовал крайне низкий социальный статус женщины с отсутствием медицинского наблюдения и своевременной помощи во время беременности.

Представленный случай демонстрирует значение интенсивного наблюдения и проведения продленной ИВЛ в случаях преэклампсии и эклампсии. Непонимание и неприятие этого важнейшего компонента терапии осложнения эклампсии приводит к материнской смертности.

Нет сомнений, что родильница с тяжелым гестозом, осложненным фоновой патологией, лишенная при беременности медицинского наблюдения, безуслов-

но, нуждалась в интенсивной терапии более длительное время. На 2-е сутки после родов состояние больной оставалось тяжелым, сохранялась высокая гипертензия, сохранялись симптомы нарушения функции мозга, то есть сохранялся риск развития эклампсии. На этом этапе требовалось непрерывное динамическое наблюдение больной со своевременной коррекцией лечебной тактики, что можно обеспечить лишь в реанимационном отделении. Вывод родильницы из реанимационного отделения был абсолютно недопустим.

В гинекологическом отделении при отсутствии постоянного наблюдения постепенное ухудшение состояния больной осталось незамеченным, что закончилось развитием приступа эклампсии.

Лечение эклампсии, всегда сопровождающейся острым повреждением мозга, должно включать ИВЛ. Продленная ИВЛ, безусловно, сопряжена со многими рисками. Осложнения ИВЛ проявились и в данном случае в виде гнойного эндо-бронхита и двусторонней пневмонии.

И тем не менее, с очевидностью прослеживается связь судорожных приступов с прекращением ИВЛ. В течение первых 5 ч от развития эклампсии вентиляцию легких проводят мешком Амбу. В этот период приступы судорог продолжают, резко ухудшается общее состояние (стойкая артериальная гипертензия до 230/120 мм рт.ст., тахикардия до 130/мин, акроцианоз, сопор). Развитие эклампсического статуса с серией повторных судорожных приступов заставляет перевести родильницу на ИВЛ.

После прекращения приступов больную быстро переводят на самостоятельное дыхание через интубационную трубку, что индуцирует их возобновление. В результате периодические судороги чередуются с периодическим возобновлением ИВЛ, и эклампсический статус купирован лишь через двое суток.

После прекращения эклампсического статуса очень быстро принимается решение об «отходе от респираторной поддержки». Экстубацию осуществляют на фоне недооценки тяжести развившейся дыхательной недостаточности (ЧД 40/мин). Через три часа после экстубации выполняют трахеостомию, показания к которой имелись значительно раньше.

При анализе случая создается впечатление об упорном неприятии врачами реанимационного отделения тактики ведения родильницы, то есть необходимости ее интенсивного наблюдения и лечения (быстрый вывод больной из отделения), необходимости ИВЛ, в связи с эклампсическим статусом и развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома.

К сожалению, несогласованность действий врачей акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов, являясь препятствием в эффективной помощи больным, встречается в практической работе.

Профилактика таких событий — оказание помощи согласно стандартам, отработанным для разных клинических случаев. Отношение к стандартам может быть разным. С одной стороны, трудно представить, что разнообразие клинических ситуаций, возникающих у больных с разной фоновой патологией, разными реакциями на лечение, можно уложить в прокрустово ложе стандартов. С другой, очевидно, что только стандарты помощи могут избавить пациента от не всегда обоснованных действий и лекарств, назначаемых необдуманно не всегда компетентному мнению врача. В качестве примера можно привести назначение магнезиальной терапии с целью купирования эклампсического статуса у больной.

В разделе книги, посвященном магниальной терапии, отмечено, что в настоящее время произошел отказ от традиционных схем лечения (в нашей стране — схема Д.П. Бровкина) в пользу внутривенного введения препарата под контролем концентрации магния в сыворотке крови. Учитывая токсичность магния, разработаны расчеты доз в зависимости от скорости введения препарата.

Что же происходит в обсуждаемом случае у пациентки с эклампсическим статусом? В день поступления ей вводят 40 мл 25% раствора сернокислой магнезии (10 г сухого вещества) в одном флаконе с 1% хлористым кальцием (200 мл). Следующие 2 суток назначения магнезии нет. Иными словами, профилактика судорожных приступов у роженицы с тяжелой преэклампсией отсутствовала.

В день развития приступов, перешедших в состояние эклампсического статуса, согласно записи, введено 86 г сухого вещества (!) сульфата магния. В течение следующих 3 суток общая доза препарата — только 45 г и в течение последних 4 суток общая доза — всего 18,6 г (по 5,0–2,5 г/сут).

Беспорядочное введение сульфата магния с передозировкой во время эклампсического статуса и резким снижением доз в дальнейшем не контролировали определением концентрации магния в сыворотке крови.

7.

Н., 22 года, рабочая. С детства страдает анемией. Беременность первая. На учете в женской консультации с 7/8 нед., 6 посещений, последнее — в 32 недели беременности. При взятии на учет ИМТ 17,5 кг/м² (42,0/162). Начало прибавки веса в 19 нед., общая прибавка за 13 недель (19–32 нед.) 8,0 кг, за последние 6 недель прибавка 5,5 кг, за последние две недели — 2,2 кг. Динамика АД 110/70–90/60–100/70 мм рт.ст. За время наблюдения — 4 осмотра терапевтом, диагноз: «Хроническая железодефицитная анемия». Концентрация Нв 97 г/л, при последней явке 119 г/л, число тромбоцитов 185–190 × 10⁹/л, сывороточное железо 9,2 мкмоль/л. Относительная плотность мочи 1012–1015–1005–1005, почти постоянная протеинурия (0,033 г/л).

Через неделю от последнего посещения консультации доставлена в больницу с подозрением на пищевое отравление. Считает себя больной около суток: многократная рвота, жидкий стул, сильные боли в эпигастрии, сильная головная боль. Резкая слабость. Состояние крайне тяжелое. Сознание несколько спутано, возбуждена. Иктеричность склер, бледность кожи, акроцианоз. Отеки. АД 180/140 мм рт.ст., ЧСС 116/мин. Анурия. Матка в обычном тоне, сердцебиение плода выслушивается.

Результаты обследования: Нв 130 г/л, эритроциты 4,0 × 10¹²/л, лейкоциты 17,3 × 10⁹/л, глюкоза 11,2 ммоль/л, креатинин 90,0 мкмоль/л, общий билирубин 109 мкмоль/л, прямой билирубин 58,5 мкмоль/л.

Анализ мочи: белок 3,3 г/л, уробилиноген более 18 мкмоль/л, лейкоциты 20–40, клетки плоского эпителия 10–15, гиалиновые цилиндры 2–4 в поле зрения.

Диагноз: беременность 33/34 недели, преэклампсия.

Через 1,5 часа от поступления выполнена операция кесарева сечения. Асцит. Плод весом 2200,0, длиной 46 см, оценка по шкале Апгар 2/5 баллов. Общая кровопотеря оценена в 650,0 мл, получено 80 мл мочи бурого цвета.

Осмотрена анестезиологом непосредственно перед началом операции кесарева сечения. Эндотрахеальный наркоз закисью азота с кислородом. ИВЛ прекращена сразу после окончания операции. Дыхание самостоятельное через интубационную трубку. В контакт не вступает. АД 130/100–105/70 мм рт.ст. Помещена в отделение интенсивной терапии

и реанимации, где продолжена инфузия изотонического раствора хлорида натрия, реополиглокина, 5% глюкозы, 5% альбумина, сернокислой магнезии, СЗП. Диурез за 8 часов 250 мл.

Результаты повторного обследования (через 6 ч): Hb 80 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $26,5 \times 10^9$ /л. Ht 0,23 л/л, глюкоза 7,2 ммоль/л, креатинин 224,0 мкмоль/л, общий билирубин 66,6 мкмоль/л, прямой билирубин 11,9 мкмоль/л.

Анализ мочи: белок 8,3 г/л, уробилиноиды — более 18 ммоль/л, билирубин 18 мкмоль/л, лейкоциты 8–12, клетки плоского эпителия, гиалиновые цилиндры 6–8 в поле зрения.

Через 8 часов от поступления зафиксирован приступ клонических судорог. Пациентка вновь переведена на ИВЛ. Диагноз: «Эклампсия в послеродовом периоде. Мозговая кома. Полиорганная недостаточность».

Учитывая тяжелую анемию, перелита одна доза эритроцитной массы (263 мл). Через несколько часов после приступа эклампсии отмечена общая кровоточивость, повышенная кровоточивость из мест катетеризации подключичной вены и пункций периферических вен. Моча темно-красная, с лаковым оттенком. Вызвана гематологическая бригада. Осуществлена перепроверка совместимости введенной эритроцитной массы, кровь совместима.

Коагулограмма: число тромбоцитов 27×10^9 /л, Hb 70–62 г/л, фибриноген 2,5 г/л, АПТВ 103 с, фибринолитическая активность 32%, Д-димеры и этаноловый тест (++).

Лечение: контрикал, гидрокортизон, СЗП. Повышенная кровоточивость прекратилась спустя 7–8 часов. Диурез за 13 ч на фоне стимуляции — 2500 мл. АД 160/120–140/100 мм рт.ст. Повторные осмотры невропатологом: нарастающий отек мозга. Осмотр окулистом: ангиопатия сетчатки.

В течение следующих суток остается на ИВЛ, зрачки без реакции на свет. Периодически возникает судорожная готовность (подергивания мышц лица, шеи). По желудочному зонду оттекает бурая жидкость. Гемодинамика нестабильна: АД 106/70–80/60–110/70 мм рт.ст., поддерживается введением дофамина. Суточный диурез: введено 3800 мл, выделено 2800 мл. Повторная коагулограмма и осмотр врачом гематологической бригады — нормализация коагуляции.

К следующим суткам отмечено развитие анурии: несмотря на дробное введение 600 мг лазикса и применение дофамина (3 мкг/кг/мин), получено 20 мл мочи бурого цвета. Учитывая тяжелую степень анемии (Hb 68 г/л, эритроциты $2,1 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,16 л/л), проведена трансфузия двух порций эритроцитной массы. Выполнена экстракорпоральная гемофильтрация, после чего стала выделяться светлая моча. Диурез к концу суток: введено 1950,0 мл, выделено 1359,0 мл.

Данные обследования: креатинин 121–141 мкмоль/л, общий билирубин 93,0–64,0 мкмоль/л, АЛТ 134 ед/л, АСТ 168 ед/л. Анализ мочи: белок 0,3 г/л, лейкоциты 2–4, гиалиновые цилиндры.

Невропатолог: тяжесть состояния связана с отеком и набуханием головного мозга, развитием дислокационного синдрома, кома 3 ст.

Интенсивная терапия в течение следующих двух суток привела к частичной компенсации полиорганных нарушений и стабилизации гемодинамических показателей. Проведены повторные трансфузии СЗП, эритроцитной массы, экстракорпоральное лазерное облучение крови с мембранным плазмаферезом в режиме плазмообмена и другое лечение. Все время сохранялось состояние глубокой комы, появились признаки желудочного кровотечения (отделяемое по зонду цвета кофейной гущи). При фиброгастроскопии диагностирован острый язвенно-эрозивный геморрагический гастрит, эрозивный эзофагит.

Следующие двое суток отмечено прогрессивное ухудшение состояния. Смерть через 6 суток от момента поступления в больницу и выполнения операции кесарева сечения.

Заключительный диагноз. Преэклампсия при сроке беременности 33/34 нед. Эклампсия в послеродовом периоде. Отек-набухание головного мозга. Дислокационный синдром. ДВС-синдром с клиническими проявлениями. Острая полиорганная недостаточность. Отечно-асцитический синдром. Анасарка. Двусторонняя нижнедолевая очаговая пневмония. Эрозивно-геморрагический гастрит. Желудочное кровотечение (купировано). Операция кесарева сечения.

Патологоанатомический диагноз. Гестоз при сроке беременности 33/34 недели. Эклампсия. Отек-набухание головного мозга. Мозговая кома (клинически). Посттравматический фарингит, ларингит. Двусторонняя нижнедолевая мелкоочаговая пневмония. Множественные мелкоточечные кровоизлияния в коже, слизистых оболочках лоханок, крупноочаговые — в ткани легких, капсуле печени, эндокарде левого желудочка, слизистой оболочке пищевода (вторичный эзофагит), в местах инъекций. Распространенный фибринозно-геморрагический энтероколит с преимущественным поражением подвздошной, слепой, восходящей, поперечно-ободочной кишки на фоне резко выраженного отека толстой кишки. Гиперплазия селезенки. Циркуляторные расстройства и дистрофические изменения в печени. Паренхиматозная дистрофия почек, миокарда. Эрозии и острые язвы слизистой оболочки желудка. Пристеночный тромбоз верхней полой вены после катетеризации правой подключичной вены. Правосторонний гемоторакс (200 мл). Левосторонний гидроторакс (250 мл), асцит (200 мл). Послеродовая инволюция матки. Состояние после кесарева сечения.

Посевы из крови: *bacillus Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Посевы из миндалин, гортани, селезенки, легких, полости матки, цервикального канала, пищевода, стенки подвздошной и других отделов кишки, мочевого пузыря и других тканей — разные сочетания *Staphylococcus aureus*, *bacillus Proteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Плацента: диссоциированное развитие и незрелость. Сосудистые расстройства. Очаговый вирусный децидуит, мембранит.

Заключение. Очевидна основная причина смерти — тяжелый отек мозга с развитием дислокационного синдрома. В протоколе аутопсии отмечено: «Твердая мозговая оболочка напряжена, мозг взбухает, извилины уплощены, борозды сглажены. Ткань мозга дряблая, на разрезе клейкая, бледная, расползается». Гистология: «обширные поля выраженного периваскулярного и перичеллюлярного отека с разреженностью ткани, некробиотическими изменениями клеток. Мелкоочаговые некрозы стенок мелких сосудов, мелкие периваскулярные свежие кровоизлияния. Сладж-синдром».

Отек мозга явился следствием общих тяжелых и длительных нарушений водно-электролитного баланса, на что указывало резко выраженное гидропическое перерождение эпителия извитых канальцев почек. Клиническим свидетельством таких нарушений были большие прибавки веса и генерализованный отечный синдром, патологоанатомическим свидетельством — выпот в большие серозные полости (асцит, гидроторакс, перикард).

Беременная находилась под наблюдением с ранних сроков. По данным медицинских документов, развитие и течение гестоза протекало стерто, отсутствовала артериальная гипертензия, но постоянно наблюдалась гипостенурия и невысокая протеинурия. Такое развитие гестоза характерно для первобеременных женщин молодого и юного возраста. Как правило, единственными манифестными признаками у них являются патологические прибавки веса и отечный синдром.

В данном случае женщина 21 года с дефицитом массы тела ($\text{ИМТ} < 17,5 \text{ кг/м}^2$), вероятно, связанным с алиментарными факторами, остается в той же весовой категории до 19 нед. беременности. Затем отмечены большие прибавки веса: с 26 до 32 нед. — 5,5 кг, за последние две недели — 2,2 кг. Диагностическое значение прибавок очевидно.

Общий отек сопровождается развитием гиповолемии, о чем можно думать на основании динамики концентрации гемоглобина: беременная с детства страдала анемией, характер которой не был достаточно уточнен, хотя отмечен дефицит железа (концентрация сывороточного железа при беременности 9,2 мкмоль/л).

В 32/33 недели беременности концентрация гемоглобина повысилась до 119 г/л, а еще через неделю, то есть в день госпитализации — до 130 г/л. Очевидно, что единственной причиной такой быстрой «положительной» динамики показателя могло быть развитие гемоконцентрации вследствие прогрессирующего отека интерстиция. К сожалению, недостаточное обследование беременной не позволяет уточнить вопросы, связанные с нарушением водно-электролитного обмена.

В процессе наблюдения беременной отсутствуют консультации гематолога, уточняющие диагноз лабораторные данные, ограничены сведения анамнеза (характер менструального цикла, склонность к кровоточивости и др.).

Стереотипное наблюдение и недостаточное обследование завершились стандартной ситуацией: не просто недооценена тяжесть гестоза, но осложнение вообще не диагностировано на амбулаторном этапе, а в результате беременная своевременно не госпитализирована.

Следующая ошибка допущена службой скорой помощи: яркая клиника тяжелой преэклампсии принята за пищевое отравление. Как следствие — пациентку доставляют не в специализированный родильный дом, а в инфекционную больницу, располагающую акушерской службой.

Учитывая крайнюю тяжесть состояния беременной, очевидна необходимость неотложной многокомпонентной помощи. Но в инфекционной больнице проходит определенное время на осмотр инфекциониста, сбор эпидемиологического анамнеза, исключение инфекционной патологии и отравления. Только после этих действий беременной начинает заниматься врач-акушер, а анестезиолог впервые осматривает больную лишь перед введением в наркоз для оперативного родоразрешения.

При осмотре врачом-акушером сразу принимается верное решение о необходимости срочного абдоминального родоразрешения. Спустя 1,5 часа от поступления беременной производят операцию кесарева сечения.

После окончания операции состояние крайне тяжелое, ЧСС 130/мин, в контакт не вступает, АД 130/100 мм рт.ст., мочи 100 мл бурого цвета с лаковым оттенком (гемолиз). Однако сразу после окончания операции осуществляется перевод на самостоятельное дыхание, что было ошибкой.

Следует еще раз подчеркнуть, что женщины молодого и юного возраста, у которых течение беременности сопровождается артериальной гипотензией (в данном случае АД 90/60–100/70 мм рт.ст.), плохо переносят резкое повышение АД (в данном случае АД при поступлении 180/140 мм рт.ст.).

Учитывая особенности регуляции мозгового кровообращения, острая высокая гипертензия у них сопряжена с высокой вероятностью развития отека мозга

и/или инсульта. При поступлении у беременной имелись признаки развивающегося отека мозга. Поэтому после операции пациентка обязательно должна была находиться на ИВЛ с таким уровнем нейровегетативной блокады, который бы исключал возможность самостоятельного дыхания. Такой режим ей был показан вплоть до стабилизации параметров гемодинамики, коррекции волевических нарушений и получения адекватного диуреза.

Кроме того, в течение первых часов после операции крайне недостаточной оставалась седативная и анальгетическая терапия (10 мг реланиума и 1 мг промедола). Отсутствует назначение сульфата магния как самого эффективного на сегодня средства профилактики эклампсии. Записи анестезиолога в эти часы: «Больная реагирует на раздражители». Возникновение приступа эклампсии при таком лечении было вполне предсказуемым. ИВЛ начата только после приступа эклампсии, который фактически определил необратимость ситуации, несмотря на все последующие усилия врачебного персонала.

Вместе с тем нельзя исключить, что продленная ИВЛ после операции кесарева сечения в совокупности с применением магнезиальной и другой полноценной терапии могла бы предотвратить развитие приступа эклампсии и профилактировать прогрессирующее развитие отека мозга с дислокационным синдромом.

Следует отметить еще один дефект, характерный фактически для всех отделений интенсивной терапии и реанимации со скользящей суточной работой врачей. Отсутствие одного лечащего врача, отсутствие четких стандартов контроля тех или иных клинических ситуаций способствует определенной самостоятельности очередного дежурного, что отрицательно сказывается на конечном результате лечения.

Не исключение и этот случай, где четко прослеживается отсутствие единой тактики нейровегетативной защиты мозга с помощью седативных средств: в разные дни резко различаются дозы и интервалы введения препаратов диазепам, оксидбутирата натрия, сульфата магния и др.

Операционная кровопотеря оценена в 650 мл, но концентрация гемоглобина при поступлении 130 г/л, через 5–6 ч после операции 80 г/л, в следующие дни 62–67–76–68 г/л, Ht 0,22–0,16 л/л. Выше отмечено, что уровень гемоглобина 130 г/л при хронической анемии указывал на тяжелую гиповолемию и гемоконцентрацию. Инфузионная терапия, безусловно, могла способствовать снижению его концентрации. Но очевидно и другое: неверный учет кровопотери при кесаревом сечении. Кроме того, учтенную кровопотерю всегда следует пересчитывать к объему циркулирующей крови (ОЦК). У пациентки с исходным весом 42 кг, хронической анемией и преэклампсией ОЦК вряд ли превышал 3000 мл. Следовательно, кровопотеря даже в пределах 650–800 мл уже соответствовала 25–35% ОЦК и, следовательно, требовала замещения.

Заслуживают обсуждения вопросы, связанные с эпизодом коагулопатического кровотечения, развившегося вскоре после приступа эклампсии и после трансфузии одной дозы эритроцитной массы. Признаки гемолиза (лаковый, темно-красный цвет мочи) заставили врачей в первую очередь думать о гемотрансфузионном осложнении, что не нашло подтверждения. Какая же другая причина могла привести к гемолизу на фоне критической тромбоцитопении и коагулопатии?

Уже во время первого обследования беременной в стационаре у нее, наряду с резким сгущением крови (Hb 130 г/л), выявлены признаки начавшегося гемо-

лиза (общий билирубин 109 мкмоль/л, уробилиноген в моче более 18 мкмоль/л). Одновременно отмечены повышение концентрации АЛТ (188,7 ед/л) и АСТ (142,8 ед/л) и тромбоцитопения; то есть наряду с состоянием гемоконцентрации, характерной для преэклампсии, имелись признаки поражения печени по типу HELLP-синдрома.

После коррекции коагулопатического кровотечения тромбоцитопения некоторое время сохранялась (вероятное влияние антитромбоцитарных антител как следствия аутоиммунных нарушений при HELLP-синдроме).

О наличии поражения печени по типу HELLP-синдрома свидетельствовали и патологоанатомические данные: «тяжелые изменения, разной давности мелкие и крупные фокусы некроза гепатоцитов. Коллабирование части некрозов. Обширная дискомплексация печеночных балок, зернистость и вакуолизация цитоплазмы. Выраженные расстройства кровотока».

Клинико-морфологические признаки HELLP-синдрома в данном случае остались недиагностированными.

В разборах других случаев материнской смертности вследствие преэклампсии-эклампсии уже отмечено, что переход от метода Д.П. Бровкина к внутривенному введению сульфата магния нередко сопровождается серьезными дефектами в проведении магниальной терапии.

Как правило, это касается недостаточных суточных доз вводимой магнезии, но также почти всегда отсутствует учет концентрации магния в сыворотке крови. Таким образом, более эффективный и современный метод магниальной терапии в ряде случаев стал профанацией. Между тем магниальная терапия на сегодня остается главным противосудорожным средством при осложнении беременности преэклампсией.

Выше отмечено, что в разбираемом случае сульфат магния не был назначен роженице после оперативного родоразрешения. Развитие эклампсии сопровождалось внутривенным введением 9 г препарата в пересчете на сухое вещество. В течение следующих дней сульфат магния больше не применяли, хотя некоторое время у роженицы сохранялась судорожная готовность. Разумеется, обширный объем выполненных в динамике лабораторных исследований не включал определения концентрации магния в сыворотке крови.

Есть вопросы к инфузионной терапии. Целесообразность введения препаратов декстрана, гидроксипропилкрахмала в случаях преэклампсии, осложненной коагулопатическим кровотечением, вызывает большие сомнения. Введение этих растворов может усилить состояние гипокоагуляции. Для достижения волемического эффекта лучше использовать растворы желатины (желатиноль, гелофузин).

Непонятными выглядят ежесуточные колебания объема инфузий. В некоторые дни объем инфузионного лечения составляет 3–6 л/сут на фоне сниженного диуреза, в другие резко уменьшается при диурезе 2,8–3,2 л/сут с результатом в виде ЦВД, равного «0».

К концу 4-х суток у пациентки был выполнен мембранный плазмоферез в режиме плазмообмена с удалением 1000 мл плазмы и замещением 450 мл препаратами крови (эритроцитная масса и СЗП), что привело к развитию тяжелой гемоконцентрации. Показатели до операции плазмофереза: Hb 67 г/л, эритроциты $2,1 \times 10^{12}/л$, Ht 0,22 л/л. Показатели после операции плазмофереза: Hb 157 г/л, эритроциты $5,0 \times 10^{12}/л$, Ht 49 л/л.

Возникает вопрос: надо ли вмешиваться в состояние тяжелого нарушения гомеостаза такими методами? Какой положительный эффект может быть получен в таких случаях?

8.

Н., 25 лет, не работает. Соматический анамнез неизвестен. Половая жизнь с 15 лет вне брака. Перенесла сифилис, получила соответствующее лечение. Беременность 2-я (1 искусственный аборт без осложнений). Женскую консультацию не посещала. Доставлена с улицы в тяжелом состоянии. Жалобы на боли в низу живота, тошноту, рвоту. Общий отек. С трудом отвечает на вопросы. Бледность с зеленоватым оттенком, периферический цианоз. АД 80/50 мм рт.ст. ЧСС 100/мин, ЧД 24/мин. Матка соответствует 36/37 неделям беременности, напряжена, болезненна во всех отделах, не имеет тенденции к расслаблению. Сердцебиение плода не выслушивается.

Диагноз: «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода. Геморрагический шок 2 ст.»

УЗИ: подтверждение диагноза преждевременной отслойки плаценты, антенатальной смерти плода.

После катетеризации периферических вен начато введение солевых растворов, гидрокортизона и хлористого кальция. В развернутой операционной выполнен вагинальный осмотр: шейка матки длиной 2,5–3 см, цервикальный канал с трудом проходим для одного пальца за внутренний зев, плодный пузырь цел, напряжен. Предлежит головка плода. При осмотре началось кровотечение жидкой кровью со сгустками, кровопотеря около 200 мл.

Через 50 мин от госпитализации начата операция кесарева сечения в нижнем сегменте матки. Эндотрахеальный наркоз закисью азота с кислородом в соотношении 1:1. Извлечен мертвый плод массой 2740,0 г, длиной 50 см. В полости матки свободно располагалась плацента, удалена вместе с 700 мл крови. Вся область задней стенки матки с переходом на дно представлена массивными кровоизлияниями (матка Кувелера). Матка в состоянии атонии. Учитывая тяжесть состояния больной, решено ограничить операцию суправагинальной ампутацией матки. Перитонизация. Дренажирование брюшной полости.

Во время операции отмечена повышенная кровоточивость. Наблюдалась кратковременная остановка кровообращения, получен быстрый эффект от закрытого массажа сердца, введения адреналина, атропина, преднизолона и гидрокортизона. Далее с целью стабилизации АД применен дофамин. Общая кровопотеря оценена в 2300 мл. Выпущено 100 мл светлой мочи. Объем инфузионно-трансфузионной терапии: 2200 мл растворов, включая 400 мл полиглюкина, 440 мл СЗП и 1220 мл эритроцитной массы.

В течение 2 ч после окончания операции находится на ИВЛ. АД 100/60–90/60 мм рт.ст., ЧСС 116–120/мин. В легких выслушиваются разнокалиберные хрипы. Введены лазикс 50 мг, гидрокортизон 500 мг. Еще через час выполнена экстубация. Сразу же отмечено нарастание тахикардии и прогрессивное ухудшение состояния. Еще через 2 ч состояние крайне тяжелое, АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 130/мин. ЦВД 5 мм водного столба. Введено 4060 мл растворов и крови, выделено 1300 мл мочи.

Возобновились клинические признаки ДВС-синдрома: промокание повязки, кровоточивость из мест инъекций. Отечна. Жалобы на кашель. На вопросы отвечает с трудом. Выслушиваются влажные хрипы, кашель с розовой мокротой. По данным УЗИ: выпот в плевральных полостях.

Данные обследования: Нб 80 г/л, эритроциты $2,56 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $19,4 \times 10^9$ /л, глюкоза 7 ммоль/л, креатинин 160 мкмоль/л, общий белок 61 г/л, АЛТ 78,2 ед/л, АСТ 39,0 ед/л. Протеинурия (1,0 г/л).

Вызваны кардиологическая, затем гематологическая бригады. ЭКГ: диффузные мышечные изменения, АД 80/60 мм рт.ст. ЧСС 120–130/мин. ЧД 22/мин. Заключение кардиолога: тяжесть состояния определяется респираторным дистресс-синдромом.

Коагулограмма в динамике наблюдения и лечения: время свертывания 11 и 4,5 мин; Нб 70–80 г/л, тромбоциты $160–120 \times 10^9$ /л; концентрация фибриногена 2 г/л; протромбиновый индекс 90%; фибринолитическая активность крови 15%. Заключение гематолога: гипокоагуляция, связанная с остаточными явлениями ДВС.

Учитывая развитие дыхательной и сердечной недостаточности, решено перевести пациентку в отделение реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы. Диагноз: беременность 37 недель, тяжелый гестоз, ПОНРП, маточно-плацентарная апоплексия. Антенатальная смерть плода. Геморрагический шок. Синдром ДВС.

К моменту перевода АД 80/60 мм рт.ст., ЧСС 124–138/мин, ЦВД 2 мм водного столба. Введено 6460,0 мл (диурез 6360,0 мл): растворы, эритроцитная масса (всего 1520 мл), СЗП и др.

Данные обследования к переводу: Нб 116 г/л, эритроциты $3,71 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $22,4 \times 10^9$ /л, глюкоза 9 ммоль/л, креатинин 180 мкмоль/л.

Общая продолжительность пребывания в родильном доме 22 ч 30 мин.

В многопрофильную больницу доставлена в очень тяжелом состоянии. Ощущение удушья. Бледная, сероватый оттенок. АД 85/40 мм рт.ст., ЧСС 132–140/мин, ЧД 36–42–48/мин. В левом легком выслушиваются влажные хрипы. Двигательное возбуждение. Откашливает много розовой мокроты.

В связи с тяжелой дыхательной недостаточностью через 7,5 ч от поступления осуществлен перевод больной на ИВЛ. В течение первых суток состояние оставалось тяжелым, при санации трахеи эвакуировали слизисто-геморрагическую мокроту. Продолжение ИВЛ, синхронизация с респиратором с помощью реланиума, ардуана. Продолжена инфузионная терапия (ацесоль, плазмастерил, 5% раствор глюкозы, хлористый калий, СЗП, однократно — доза эритроцитной массы). Выполнена бронхоскопия, при которой удален пенистый секрет из просвета бронхов нижней доли левого легкого.

В результате лечения через трое суток состояние больной улучшилось, повысился уровень сознания, АД 120/70 мм рт.ст., ЧСС 82/мин. Через 15 ч самостоятельного дыхания через трубку экстубирована.

Объем инфузий и объем мочи: 2300,0/3000,0–1200,0/2000,0–2000,0/1400,0

Данные обследования в динамике трех дней: Нб 106–82 г/л, эритроциты $3,7–3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $23,1–14,1 \times 10^9$ /л, Нт 0,30–0,25 л/л, глюкоза 9,87–6,63 ммоль/л, креатинин 136–127,9–96,7 мкмоль/л, калий плазмы 3,9–3,7 ммоль/л, натрий плазмы 133–141 ммоль/л.

Протромбиновый индекс 52,9–49,8–56,3%, фибриноген 1,8 г/л.

В анализах мочи: белок 0,3–0,2 г/л, лейкоциты 6–7, переходный и плоский эпителий 4–5 в поле зрения, бактерии.

Через 4 ч после экстубации состояние без ухудшения. В сознании, контактна. Садится в постели. Кожа сухая, теплая. АД 115/75 мм рт.ст., ЧСС 90/мин, ЧД 14–16/мин. ЦВД 7 мм в.ст. Достаточный диурез.

Еще через 4 ч на фоне видимого благополучия — утрата сознания, акроцианоз, АД и пульс не определяются, ЭКГ — изолиния. Реанимация без эффекта. Констатация смерти через 3 сут 11 ч от поступления в больницу и 4,5 сут после операции кесарева сечения.

Заключительный диагноз. Роды 1-е, срочные. Преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Геморрагический шок 2 ст. Маточно-плацентарная апоплексия. ДВС-синдром. Антенатальная смерть плода. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Суправагинальная гистерэктомия с левыми придатками. Легочно-сердечная недостаточность. Шоковое легкое.

Патологоанатомический диагноз. Преэклампсия. Роды 1-е, срочные. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Суправагинальная гистерэктомия с левыми придатками.

Осложнение: Геморрагический шок, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции: множественные диапедезные мелкоочаговые кровоизлияния в левый надпочечник, почки, печень, легкие, мышцы левого желудочка сердца. Инфаркты папиллярных мышц левого желудочка сердца и множественные микроинфаркты миокарда до суточной давности. Респираторный дистресс-синдром взрослых: множественные нарушения целостности эпителия, диапедезные кровоизлияния и гемосидероз межальвеолярных пространств, множественные мелкие очаги ателектазов, фрагментация и агрегация крови в микроциркуляторном русле легких. Резко расширенные пустые полости сердца. Выраженное острое венозное полнокровие внутренних органов с подчеркнутым рисунком пирамид и бледностью коркового слоя в обеих почках. Синюха слизистых оболочек. Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек. Умеренно выраженные отек легких и отек головного мозга.

Сопутствующее заболевание: сифилис (лечение).

Причина смерти: острая сердечная недостаточность.

Заключение. Непосредственная причина смерти в данном случае — острая сердечная недостаточность, о чем свидетельствуют такие находки, как инфаркты папиллярных мышц левого желудочка и множественные микроинфаркты миокарда до суточной давности, а также резко расширенные пустые полости сердца. Кроме того, значимое место в патологоанатомическом диагнозе отведено поражению легких по типу респираторного дистресс-синдрома взрослых. Очевиден и генез этих изменений — тяжелый геморрагический шок с большим периодом незамещенной кровопотери. Несомненная причина кровопотери — ПОНРП, спровоцированная длительно текущим гестозом у беременной, не обращавшейся за медицинской помощью. О наличии длительно текущего гестоза свидетельствуют росто-весовые параметры плода: масса 2740,0 г, длина 50 см. Другие признаки гестоза — отечный синдром и характерные изменения в почках.

Понятно влияние социальных факторов на исход данного случая. Оставляя их в стороне, следует остановиться на тактике ведения пациентки в родильном доме и многопрофильной больнице.

Манифестный признак при поступлении — массивная кровопотеря, связанная с быстро установленным диагнозом ПОНРП.

Алгоритм действий в такой ситуации прост и всем акушерам хорошо известен: 1) срочное начало замещения кровопотери; 2) срочная доставка в операционную; 3) анестезиологическая помощь с введением в наркоз и началом ИВЛ; 4) срочное начало оперативного лечения.

Что происходит в данной ситуации: несмотря на очевидный диагноз и тяжелый шок, выполняют УЗИ, производят вагинальное исследование, с трудом проводя палец до внутреннего зева с целью оценки состояния плодного пузыря (мера в данном случае не только не нужная, но еще выполненная до введения в наркоз, то есть дополнительный болевой фактор). Операция начата только через 52 мин от поступления больной, начало инфузионной терапии также задержано. Обильное кровотечение фактически остановлено только в конце операции (продолжительность 1 ч 20 мин).

Запоздалое и недостаточное по объему замещение кровопотери на ранних этапах и, следовательно, тяжелая гиповолемия привели к кратковременной остановке кровообращения за 15 мин до окончания операции.

Быстро выполненные реанимационные мероприятия оказались эффективными, пациентка, казалось бы, пережила массивную кровопотерю и геморрагический шок с остановкой кровообращения.

Но очевидны предстоящие риски для организма, пережившего цепь событий, каждое из которых очень опасно: тяжелый гестоз, ПОНРП с массивной кровопотерей, геморрагический шок, оперативное вмешательство и остановка кровообращения. Очевидна и необходимость скоординированных консилиумом дальнейших действий: безусловное продолжение ИВЛ вплоть до стабилизации гемодинамических показателей, продолжение инфузионно-трансфузионной терапии с очень точным подбором объемов и выбора трансфузионно-инфузионных сред, правильный подбор седативных препаратов и их доз, оценка функции жизненно важных систем и органов и своевременная коррекция их нарушений.

Тактика оказывается совсем иной. Через 1 ч 40 мин после окончания операции и 1 ч 55 мин после остановки кровообращения у больной, находящейся на ИВЛ, появляются признаки начинающегося отека легких: влажные разнокалиберные хрипы в некоторых отделах легких. Гемодинамика крайне нестабильна: АД 90/60–80/40–90/50 мм рт.ст., ЧСС 120/мин. Диурез к этому времени 800 мл. Анестезиолог применяет лазикс (50 мг), коргликон, гидрокортизон, то есть проводит действия, направленные на купирование отека легких. А еще через 40 мин абсолютно необоснованно прекращает ИВЛ и осуществляет экстубацию. Запись: «заторможена, адекватна». Гемодинамика после экстубации остается такой же нестабильной, быстро нарастают тахикардия, признаки дыхательной недостаточности.

Казалось бы, ясный на этом этапе диагноз респираторного дистресс-синдрома установлен в родильном доме с опозданием, только после осмотра врачом кардиологической реанимационной бригады. В то же время действия врачей кардиологической бригады не очень понятны. В течение ряда часов персонал бригады фактически только свидетельствует нарастающие проблемы внешнего дыхания, плохо купирующийся отек легких и нестабильность центральной гемодинамики. Лечение: дофамин, строфантин, избыточные дозы промедола. Нет главного — срочного возвращения к ИВЛ.

В результате к моменту перевода состояние больной оказалось критическим: АД 80/60 мм рт.ст., ЧСС 124–138/мин, ЦВД 2 мм водного столба. Сохраняются признаки отека легких, с которыми больную транспортируют в многопрофильную больницу.

В настоящее время переводы в другие больницы, с учетом их профиля, стали обычным явлением и понятие «нетранспортабельный пациент» больше не используют в практической медицине. С этим можно согласиться при двух условиях: 1) перевод осуществляют специалисты, способные правильно оценить перемены в состоянии больного и оказать срочную необходимую помощь в процессе транспортировки; 2) пациент должен быть подготовлен к транспортировке, насколько это возможно.

В данной ситуации транспортировка резко ухудшила состояние пациентки. При поступлении — тяжелая дыхательная недостаточность и прогрессирующий

отек легких: чувство удушья, откашливает обильную розовую мокроту, двигательное возбуждение. Выслушиваются влажные хрипы. ЧД 36–42–48/мин. АД 85/40 мм рт.ст., ЧСС 132–140/мин. Очевидно, что больную следовало перевести на ИВЛ до транспортировки и в таком состоянии транспортировать в сопровождении анестезиолога.

При анализе случаев материнской смертности почти всегда приходится сталкиваться с одним из самых сложных вопросов — о качестве инфузионно-трансфузионной терапии. Начало инфузионной терапии, ее темп в процессе лечения, качество вводимых сред — все это пестрит исключительным разнообразием и самодеятельностью, а разработанные алгоритмы помощи в практической работе фактически игнорируются.

Не составляет исключения и этот случай: за 22 ч пребывания в родильном доме ей введено 6300,0 мл растворов и препаратов крови. Диурез составил 6400,0 мл. Понятна нагрузка такой терапии на скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, на систему гемостаза, на организм в целом. Между тем неизвестен хотя бы примерный вес больной (истощение, ожирение, нормальная масса тела?) и, следовательно, примерный ОЦК. Можно только полагать, что общая кровопотеря в данном случае приближена к 55–60% ОЦК.

Стандартом трансфузионно-инфузионной терапии при кровопотере более 2000,0 мл, или более 40% ОЦК, является ее замещение в объеме 1,7–1,8 к общей кровопотере. Следовательно, общий трансфузионно-инфузионный объем при кровопотере 2300,0–2600 мл не должен превышать 4000,0–4500,0 мл.

При кровопотере более 40% ОЦК объем эритроцитсодержащих сред должен составлять 0,5 часть от общего объема препаратов, то есть в данном случае — 2000,0–2200,0 мл. Но введено только 1220,0 мл + 300,0 мл через несколько часов в связи с развитием эпизода кровоточивости. Учитывая показатели Hb (70–80 г/л), можно считать такой объем эритроцитсодержащих сред фактически достаточным. За исключением небольшого объема СЗП (требовалось 1200–1400 мл), остальную часть трансфузионно-инфузионной нагрузки составили растворы, которых в данном случае не должно было быть более 1200,0–1500,0 мл. Неоправданно большая нагрузка жидкостью явилась дополнительным стимулом развития отека легких, затруднила стабилизацию показателей центральной гемодинамики, поддерживала состояние гипокоагуляции (гемодилюционная коагулопатия).

Несмотря на яркую клиническую картину респираторного дистресс-синдрома и развивающегося отека легких, в многопрофильной больнице перевод пациентки на ИВЛ также осуществлен с опозданием, лишь спустя 7,5 ч от поступления.

После перевода на ИВЛ и достаточно эффективной терапии к 3-м суткам наступила определенная стабилизация ее состояния. Учитывая состояние сердца, вряд ли можно было избежать внезапной смерти родильницы от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

И все же остаются вопросы к анестезиологам, которые занимались лечением пациентки в реанимационном отделении больницы. В течение всех дней лечения больной вводили нефракционированный гепарин (20000 ед/сут). Контроль гемостаза, кроме определения индекса протромбина (52–46–50%, то есть двукратное снижение), отсутствовал. Не выполнено ни одного исследования числа тромбоцитов, хотя частое осложнение введения нефракционированного гепарина — это развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Смысл применения гепарина у пациентки, недавно перенесшей кровотечение, связанное с острой фазой синдрома ДВС, не ясен, риски не учтены. Назначение препарата в медицинских документах никак не обосновано.

Доля отрицательного влияния не всегда компетентных действий анестезиологической службы в МС растет. Этот факт чаще заметен в случаях оказания помощи акушерским больным анестезиологами, мало знакомыми с акушерской патологией (многопрофильные больницы), но не исключается и в акушерских стационарах.

9.

Н., 17 лет. В анамнезе гепатит А, пиелонефрит. Курит с 14 лет. Не в браке. ИМТ 22,0 кг/м² (54,4/156). Беременность первая. В женскую консультацию обратилась в сроке 15/16 нед. За время наблюдения 6 посещений консультации и 2 госпитализации. Причины госпитализации: 15/16–17/18 нед. (13 дней) — угроза невынашивания, кольпит; 33/34–35/36 нед. (14 дней) — анемия, кольпит. При взятии на учет у беременной выявлен трихомониаз, проведено 2 курса лечения трихополом. В дальнейшем — диагноз кандидозной инфекции.

При посещениях женской консультации АД 100/60–110/70–120/80 мм рт.ст., в анализах мочи постоянная протеинурия (0,033–0,05 г/л), снижение относительной плотности (1012–1012–1008), лейкоцитурия (10–25–30 в поле зрения).

Концентрация гемоглобина 100–104–115 г/л, эритроциты $3,4–3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,3–8,5 \times 10^9$ /л, формула без особенностей.

Последняя явка в женскую консультацию в сроке 39/40 нед.: общая прибавка веса за последние девять недель 6,6 кг, за последнюю неделю 2,0 кг. АД 130/70 мм рт.ст. От госпитализации отказалась.

Через неделю доставлена в родильный дом машиной скорой помощи: отмечает редкие схватки. Беременность 40/41 нед. Генерализованный отек, «жалоб не предъявляет», кожа бледная. АД 210–200/110 мм рт.ст., ЧСС 84/мин. Мочи 100 мл. Состояние расценено как «средней тяжести». Матка соответствует доношенному сроку беременности. Предполагаемая масса плода 2500,0 г. Вагинальное исследование: шейка матки длиной 2,5 см, отклонена кзади. Наружный зев пропускает кончик пальца.

Анализ мочи: белок 2,8 г/л, лейкоциты 7–8 в поле зрения.

Диагноз: «Беременность 41/42 недели. Тяжелая преэклампсия. Юная первородящая. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Кольпит».

Сделано заключение о необходимости проведения интенсивного лечения преэклампсии, при отсутствии эффекта — родоразрешить операцией кесарева сечения. Помещена в палату интенсивной терапии, где начата внутривенная инфузия сульфата магния (10 мл 25% р-ра), глюкозы, реланиума, изотонического раствора натрия хлорида, гемодеза и эуфиллина, лазикса.

Через 4 ч от поступления отмечено ухудшение общего состояния. Жалуются на сильную головную боль, чувство онемения в области носогубного треугольника, АД 220/110–250/150 мм рт.ст., выделено 200 мл мутной мочи. В связи с нарастанием тяжести состояния беременность решено срочно закончить операцией кесарева сечения. Введено 2 мл 5% раствора пентамина и пациентка переведена в операционную.

При переключении на операционный стол развился приступ эклампсии. После приступа сознание утрачено, появились симптомы начинающегося отека легких. АД 210/110 мм рт.ст. Срочно переведена на ИВЛ, выполнена пункция подключичной вены, начата соответствующая терапия и операция кесарева сечения. Плод массой 2850,0 г, длиной 50 см с оценкой по Апгар 4/6 баллов. Кровопотеря 1000 мл. Мочи 500 мл.

Во время операции и в первые часы после нее АД 140/80–160/100 мм рт.ст., ЧСС 120/мин. Через 3 ч после операции из половых путей выделилось 400,0 мл жидкой крови и сгустков. Выполнен наружный массаж матки — матка плотная. Проводится инфузионная терапия. Учитывая общую кровопотерю 1400,0 мл на фоне хронической анемии и высокий риск развития синдрома ДВС, произведена трансфузия эритроцитной массы в объеме 1300,0 мл. Общий объем инфузионного лечения 1450,0 мл (изотонический раствор натрия хлорида, желатиноль, 10% раствор альбумина, реополиглюкин).

Осмотр невропатолога: мозговая кома 3 ст. Осмотр окулиста: ангиопатия сетчатки.

Продолжена ИВЛ, седация с применением оксибутирата натрия и других препаратов. АД 160/100 мм рт.ст.

Обследование: Hb 78 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,3 \times 10^9$ /л, Ht 0,25 л/л, тромбоциты $60,0 \times 10^9$ /л, фибриноген 4,1 г/л, протромбиновый индекс 122%, общий билирубин 9,9 мкмоль/л, мочевины 5,0 ммоль/л, АЛТ 115,3 ед/л, АСТ 85 ед/л.

Диурез с момента поступления 1800,0 мл.

В связи с развитием мозговой комы и, следовательно, необходимостью участия в лечении профильных специалистов решено перевести больную в реанимационное отделение многопрофильной больницы.

Диагноз при переводе: «Роды 1-е, оперативные при беременности 41/42 нед. Эклампсия. Послеродовое кровотечение (400,0 мл). Анемия. Кольпит. Юная первородящая».

Длительность пребывания в родильном доме 13 ч.

Перевод в многопрофильную больницу осуществлен с поддержкой внешнего дыхания через интубационную трубку. При поступлении состояние без изменений: кома, АД 160/100 мм рт.ст., ЧСС 96/мин. Диурез: за один час 100 мл, моча светлая.

Продолжено лечение и обследование (данные аналогичны представленным выше). Через 8 ч от поступления отмечено резкое ухудшение состояния с падением АД, развитием тахикардии. Причина — субарахноидальное кровоизлияние. В ликворе цитоз 75×10^6 /л, эритроциты 35×10^9 /л, белок 4,8 г/л.

Смерть через 9,5 сут от поступления в больницу и 10 сут от момента оперативного родоразрешения.

Заключительный диагноз. Роды 1-е, оперативные при беременности 41/42 нед.

Эклампсия. Послеродовое гипотоническое кровотечение. Постэклампсическая кома. Субарахноидальное кровоизлияние. Отек мозга. Двухсторонняя пневмония. Подострый пиелонефрит.

Сопутствующие состояния: анемия, кольпит. Юная первородящая.

Оперативные вмешательства: кесарево сечение в нижнем сегменте. Гемотрансфузия.

Патологоанатомический диагноз: роды 1-е, оперативные при беременности 41/42 нед. Эклампсия. Кровоизлияние в варолиев мост. Прорыв крови в систему желудочков.

Осложнения: колликационный тотальный некроз головного мозга с вторичной геморрагической инфильтрацией очагов некроза. Очаговые некрозы гипофиза. Выраженный отек легких. Единичные инфаркты нижней доли левого легкого. Нижнедолевая очаговая пневмония. Эрозии и мелкие язвы желудка. Умеренное желудочное кровотечение (100 мл жидкой крови в желудке). Выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов.

Сопутствующий: хронический цистит с обострением.

Гистология плаценты: большое количество фибриноида, отложений извести. Ограниченный субтотальный гнойный плацентит.

Заключение. Юная женщина погибает вследствие обширного геморрагического инсульта, индуцированного преэклампсией с высокой артериальной гипертонией и эклампсией. Несмотря на социальную отягощенность, пациентка

была настроена на сохранение беременности, с 15/16 нед. достаточно регулярно посещала женскую консультацию, дважды соглашалась на предложения госпитализации и в целом 27 дней, то есть почти месяц, провела в стационаре.

Чем же помогло ей амбулаторное и стационарное наблюдение? Ответ: ничем. В консультации она получает очень скудное обследование, и ее стараются поскорее отправить в стационар. Поводы для госпитализации: «угроза невынашивания», «анемия», «кольпит».

Но угрозы невынашивания беременности фактически нет, поэтому в стационаре ее «лечат» седативными микстурами и трихополом.

«Анемия» — это только симптом разных патологических состояний, объединяющий большую группу клинико-гематологических синдромов (железодефицитная, пернициозная, гемолитическая и многие другие виды анемии). У этих состояний есть один общий признак — снижение концентрации гемоглобина и часто — снижение числа эритроцитов.

В клинической практике врачи акушеры, действительно, чаще встречаются с вариантом железодефицитной анемии. Но такой диагноз также требует уточнения с определением концентрации сывороточного ферритина (главный показатель дефицита железа), концентрации сывороточного железа и других параметров. Но никакого обследования и патогенетического лечения ни в стационарных, ни в амбулаторных условиях не проводят, переписывая диагноз «анемия» с момента взятия на учет по беременности и до гибели женщины. Очевидно также, что диагноз «анемия» не является показанием к стационарному лечению. Все, что требовалось (уточнение причины анемии и назначение соответствующего лечения), можно и нужно было выполнять в амбулаторных условиях.

Тем более не было оснований госпитализировать пациентку для лечения «кольпита». Следует обсудить лечение трихомониоза. Беременная получила два курса лечения трихополом, второй, «профилактический» — при трехкратно подтвержденном отсутствии трихомонад в исследуемом материале.

Между тем плацента проницаема для метронидазола, препарат токсичен еще до формирования плаценты, то есть проникает во все ткани и эмбриона, и плода. Поэтому беременность — период высокого риска назначения пероральных препаратов метронидазола (что имело место в данном случае). Метронидазол также способствует развитию анемии и кандидозной инфекции.

При наблюдении беременной в женской консультации пропущено развитие гестоза. Отсутствует не только диагноз тяжелой формы гестоза, но нет диагноза этой патологии вообще. Избыточные прибавки массы тела, изменения в анализах мочи трактуются как «патологическая прибавка веса», «гестационный пиелонефрит», но отсутствует хотя бы минимальное дополнительное обследование, отсутствует понимание особенностей течения гестоза у юных и молодых женщин.

Следует еще раз отметить, что у этой категории беременных гестоз, как правило, протекает в форме отечно-нефротического синдрома. У них не наблюдается значимого повышения артериального давления, если только осложнение не развивается на фоне соматической патологии (чаще всего патологии почек со вторичным гипертензивным синдромом).

В данном случае о развитии гестоза следовало думать уже со срока 24/25 недель беременности, когда была отмечена первая значительная прибавка веса.

Следующие прибавки, например, 3,9 кг за 4 недели в 29/30 нед. и далее, совместно с появлением отечного синдрома и постоянной, хотя и не очень значительной протеинурией, уже не оставляли сомнений в диагнозе гестоза.

При последнем посещении консультации пациентке была предложена 3-я госпитализация. Но понятно ее нежелание в очередной раз лечь в стационар: две предыдущие госпитализации никак не помогли в комплексной оценке ее состояния.

В итоге беременная, регулярно наблюдавшаяся в женской консультации и получившая 27 дней стационарного «обследования и лечения», поступает в стационар в состоянии преэклампсии на фоне тенденции к перенашиванию беременности.

При поступлении состояние беременной тяжелое. Анасарка. Высокая степень протеинурии (2,5 г/л), АД 210–200/110 мм рт.ст. Бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Трудно представить отсутствие жалоб в такой ситуации. Но тем не менее, отмечено, что «жалоб не предъявляет», состояние расценено как «средней тяжести», и беременная отправлена в палату для «интенсивного лечения». То есть допущена диагностическая и тактическая ошибка: серьезная недооценка состояния женщины, тяжести имеющегося осложнения и, следовательно, задержка с выполнением немедленного и необходимого комплекса мер.

Что же было необходимо сделать в такой ситуации? Во-первых, начать срочную внутривенную инфузию антигипертензивных препаратов на изотоническом растворе натрия хлорида. Для этих целей можно было использовать внутривенное введение блокатора кальциевых каналов верапамила (начальная доза 40–50 мг) или клофелина (начальная доза 0,1 мг).

Во-вторых, перевести беременную на ИВЛ. Введение в наркоз и ИВЛ также обеспечивали снижение крайне опасного для мозга уровня артериальной гипертензии и, следовательно, становились еще одной мерой защиты. Доказательством целесообразности таких действий является факт, что после приступа эклампсии, произошедшего на фоне АД 250/150–220/120 мм рт.ст., переход на ИВЛ и введение в наркоз снизили уровень артериальной гипертензии до 140/100–130/90 мм рт.ст.

В-третьих, произвести быстрое оперативное родоразрешение, показанием к которому являлась тяжесть преэклампсии с высоким риском не только развития эклампсии, но и мозгового инсульта. Учитывая начало перенашивания беременности, не было никакого смысла в ее продолжении на фоне «интенсивного лечения».

Вызывает много вопросов «интенсивное лечение» в часы от поступления женщины в стационар до периода ухудшения ее состояния спустя четыре часа. В заключении, намечающем тактику лечения, отмечено: «проводить седативную, гипотензивную терапию и терапию, направленную на улучшение маточно-плацентарного кровообращения».

Что же включает эта терапия?

- 1) Внутримышечное введение дибазола, папаверина, реланиума. Не обсуждая бессмысленность назначения дибазола, папаверина вообще, а при запредельной гипертензии — тем более, следует отметить, что при наличии генерализованного отека внутримышечное введение препаратов не может

дать никакого эффекта. Для таких больных существует только один путь введения препаратов — внутривенный.

- 2) Внутривенное введение 10 мл 25% раствора сульфата магния, 10 мл эуфиллина на 200,0 мл гемодеза (препарат, не являющийся методом выбора для инфузионной терапии преэклампсии) и 200 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Эта терапия не снизила АД, напротив, прогрессировало ухудшение состояния больной: появились рвота, парестезии, головная боль, сохранилась высокая гипертензия, затем развился приступ эклампсии.

При ухудшении состояния перевод на ИВЛ был показан непосредственно в палате интенсивного лечения с доставкой беременной в операционную уже на фоне вентиляции и медикаментозной загрузки. Но этого не происходит, естественным исходом является приступ эклампсии с развитием мозговой комы и необратимого состояния.

Наконец, возникает вопрос относительно оценки интраоперационной кровопотери и качества интраоперационной инфузионной терапии.

В случаях преэклампсии неизбежны нарушения в системе гемостаза по типу хронической формы синдрома ДВС. Поэтому в процессе родоразрешения всегда сохраняется риск развития коагулопатического кровотечения.

Нарушения гемостаза имелись и в данном случае, о чем свидетельствуют тромбоцитопения ($60 \times 10^9/\text{л}$) и «послеродовое кровотечение при сокращенной матке». Об этом же свидетельствует динамика Hb: 105,2 г/л при поступлении и 78,0 г/л после операции, к моменту перевода в многопрофильную больницу.

В то же время инфузия во время операции включает в себя всего 450,0 мл желатиноля и 400,0 мл изотонического раствора натрия хлорида, что недостаточно для устранения имевшейся у беременной гиповолемии, недооцененной с момента ее госпитализации в родильный дом.

В этот момент, на фоне достаточного диуреза (1300 мл), также не было показаний для введения лазикса, который только усилил состояние гиповолемии.

Развитие постэклампсической комы требовало адекватной нейровегетативной защиты мозга. Однако с момента окончания операции и вплоть до перевода пациентке не назначают препаратов антигипоксического, седативного и анальгетического действия. В то же время анестезиологи акушерских стационаров, специализированных на ведении беременных с тяжелыми формами гестоза, применяют достаточно простые схемы поддержания таких больных без применения нейролептиков. Это назначение ГОМК, барбитуратов и наркотических анальгетиков.

10.

Н., 31 год, страдает хроническим бронхитом, курит с 18 лет. В анамнезе двое родов (вес каждого ребенка около 3 кг, точно не помнит). Первые роды были осложнены преэклампсией. Два аборта раннего срока без осложнений.

В беременности не заинтересована, в женскую консультацию в связи с беременностью не обращалась.

Доставлена с жалобами на головокружение, белую пелену перед глазами. Отмечает появление отеков более месяца назад. Тогда же стала испытывать чувство онемения конеч-

ностей. В течение последних суток беспокоит сильная головная боль, в связи с чем приняла 10 таблеток цитрамона. Шевеление плода перестала ощущать 3 дня назад. В течение 2–3 последних часов появились схватки.

Состояние тяжелое. Генерализованный отек. Кожа и слизистые оболочки бледные. Из рта запах алкоголя. АД 130/90 мм рт.ст., ЧСС 94/мин, пульс слабого наполнения. Мочи 100 мл.

Данные срочного обследования: протеинурия 5,5 г/л, Нб 78 г/л, эритроциты $2,56 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,21 л/л, тромбоциты $275,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты $31,1 \times 10^9$ /л.

Живот при пальпации безболезнен. Матка соответствует доношенной беременности, между схватками расслабляется, локальной болезненности нет.

Вагинальное исследование: шейка матки укорочена до 1,0–1,5 см, неравномерно размягчена, раскрытие цервикального канала до 2,0 см. Вскрыт плодный пузырь — выделено около 10 мл густого мекония.

Диагноз: «Роды третьи, срочные. Тяжелая преэклампсия. Антенатальная смерть плода. Отягощенный акушерский анамнез. Анемия. Хронический бронхит курильщика».

Учитывая антенатальную смерть плода и начало схваток, роды решено предоставить естественному течению. Внутривенно введены 400,0 мл изотонического раствора натрия хлорида, 400,0 мл 5% раствора глюкозы, аскорбиновая кислота. Назначены гентамицин, ампициллин.

Через 2 ч: «Жалуется на слабость, состояние средней тяжести. Схватки через 3–4 мин по 40 с. АД 130/90 мм рт.ст., ЧСС 82/мин. Температура 34,0 °С». Введен антисептический раствор 400,0 мл, назначен пенталгин.

Еще через 2 ч: «Состояние без ухудшения. Дремлет. Схватки прежней силы. АД 160/100 мм рт.ст., мочи 30 мл». Применена перидуральная анестезия и через час начато внутривенное введение 10 ед. окситоцина. Инфузия: гемодез 400,0 мл и лазикс 40 мг.

Следующие 3,5 ч: АД 135/90 мм рт.ст., схватки через 2 мин, «на схватки не реагирует, дремлет». Далее в две поуту родился мертвый плод массой 1700,0 г, длиной 46 см. Через 20 мин выполнена операция ручного отделения плаценты и выделения последа. При операции выделилась ретроплацентарная гематома 300,0 мл, общая кровопотеря расценена в 600,0 мл. Общая продолжительность родов 11 ч (в стационаре 9 ч). При осмотре последа обнаружены два участка старой отслойки плаценты размерами 5 × 6 и 3 × 4 см.

Трансфузионно-инфузионная терапия: изотонический раствор натрия хлорида 400,0 мл и эритроцитная масса 500,0 мл. Всего за 10 ч от поступления введено 2950,0 мл растворов (из них 500,0 эритроцитной массы), выделено 80 мл мочи.

В течение первых 20–22 ч после родов заторможена, вяло отвечает на вопросы, быстро истощается, жалуется на жажду, сухость во рту. Бледна, отечна. Сохраняется пелена перед глазами. Край печени выступает на 2–3 см из-под реберной дуги. АД 140/90–150/90 мм рт.ст. Температура 34,0 °С. ЧСС 98–100/мин, ЧД 20/мин. Сохраняется анурия.

Введено еще 750,0 мл растворов (раствор гидрокарбоната натрия, изотонический раствор натрия хлорида, сернокислая магнезия, пираретам) и 350,0 мл эритроцитной массы. Продолжено применение лазикса (общая доза 200 мг), эуфилина, гентамицина, ампициллина.

Без уточнения показаний также применены нефракционированный гепарин (15 тыс. ед/сут дробно) и токоферола ацетат (900 мг внутримышечно).

Данные обследования: Нб 78 г/л, эритроциты $2,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $36,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 151×10^9 /л, общий билирубин 9,2 мкмоль/л, мочевины 15,2 ммоль/л, креатинин 410 мкмоль/л, АЛТ 15,3 ед/л, АСТ 26,5 ед/л, общий белок 52,0 г/л, калий плазмы 5,5 ммоль/л, натрий плазмы 142 ммоль/л.

В конце первых суток послеродового периода началось кровотечение жидкой кровью с рыхлыми сгустками из половых путей. Принято решение об оперативном лечении, вы-

звана гематологическая бригада. К операции приступили спустя 3 ч «в связи с необходимостью стабилизации гемодинамики и коагуляционных свойств крови».

На основании коагулограммы, выполненной персоналом гематологической бригады, установлено полное несвертывание крови за счет гипергепаринемии. После коррекции гепаринемии протаминсульфатом (3,0 мл 1% раствора) и этамзилатом натрия (1000 мг) коагуляционный потенциал был восстановлен и выполнена операция пангистерэктомии с трубами. Операция прошла без осложнений. Общая кровопотеря оценена в 1300,0 мл. Мочи не получено.

Матка увеличена до 18 недель беременности, бледно-цианотичного цвета, с кровоизлияниями в области трубных углов.

Экстубация с окончанием операции.

Следующие сутки после операции состояние тяжелое. Жалобы прежние (сухость во рту, жажда). АД 130/80 мм рт.ст., ЧСС 96–98/мин, ЧД 18–20/мин. Анурия. За сутки введено 980 мл эритроцитной массы и 1650,0 мл растворов (альбумин, гидрокарбонат натрия, изотонический раствор натрия хлорида, сернокислая магнезия и др.). Продолжена антибактериальная (цефамизин, ампициллин), седативная и другая терапия. Вновь введено 2,5 тыс. ед. нефракционированного гепарина.

Данные обследования фактически те же. Концентрация Нб 76 г/л, число эритроцитов $2,47 \times 10^{12}/л$. ЭКГ: гипертрофия левого желудочка, гипоксия в области передней стенки левого желудочка.

Учитывая сохраняющуюся анурию, выполнены УФО крови и операция заменного плазмафереза (2-е сутки после родов и 1-е после пангистерэктомии).

После операции плазмафереза состояние больной ухудшилось, помимо жалоб на постоянную жажду появились жалобы на затрудненное дыхание. АД 135/90 мм рт.ст., ЧСС 100/мин, ЧД 20–22/мин. Анурия.

Учитывая сохраняющуюся анурию, осуществлен перевод в отделение гемодиализа многопрофильной больницы. Общая продолжительность пребывания в родильном доме 3 сут 4 ч.

Диагноз: «Преждевременные роды 36 нед. ПОНРП. Антенатальная смерть плода. Маточное кровотечение. Тяжелая преэклампсия. Операция экстирпации матки с трубами. ОПН. Третьи сутки послеродового периода».

Длительность пребывания больной в многопрофильной больнице составила 21 день. В течение первых 14 дней: состояние тяжелое, в сознании, АД 160/90–180/100 мм рт.ст., ЧСС 90–100/мин, ЧД 20–22/мин, температура 37,5–38,0 °С.

Наряду с общей терапией (антибиотики, гемотрансфузии, инфузии растворов в объеме 800,0–1700,0 мл/сут и др.) проведено семь сеансов гемодиализа. Анурия сохраняется. За время пребывания в стационаре динамика креатинина: 525,0–655,0–751,0–822,0 мкмоль/л, общий белок 57,0 г/л, показатели функции печени без отклонений от нормы.

Клинические анализы крови: Нб 65–54–94–73 г/л, эритроциты $2,04–3,15–2,51 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $10,4–17,8 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула без особенностей, токсическая зернистость нейтрофилов.

Анализ мочи (однократно): 1015, белок 0,7 г/л, лейкоциты сплошь.

Посев мочи: *Pseudomonas aeruginosa* ($10^6/мл$), устойчива ко всем исследованным антибиотикам.

ЭКГ: 1) синусовая тахикардия; метаболические нарушения, местные нарушения проводимости; 2) выраженная гипоксия миокарда; 3) сохранение указанных нарушений.

На 17-е сутки пребывания в больнице отмечена остановка дыхания. Реанимация с переводом на ИВЛ. Заключение: «Ухудшение состояния с остановкой дыхания связано с острым нарушением мозгового кровообращения. Нельзя исключить интоксикационный

синдром септического генеза за счет основного заболевания». Последующие дни без динамики, смерть на 4-е сутки от эпизода остановки дыхания.

Заключительный диагноз. Преждевременные роды 36 нед. ПОНРП. Антенатальная смерть плода. Маточное кровотечение. Тяжелая преэклампсия. Операция пангистерэктомии с трубами. Острая почечная недостаточность. Анурия. Двусторонняя очаговая пневмония. Постинтубационный гнойный бронхит. Двусторонний гнойный пиелонефрит. Сепсис.

Патологоанатомический диагноз. Правосторонняя субдуральная гематома массой 90,0 г. Сдавление и дислокация головного мозга. Преждевременные роды 36 нед. Преждевременная отслойка плаценты. Антенатальная смерть плода.

Осложнение: двусторонний некронефроз, острая почечная недостаточность. Двусторонняя гнойная нижнедолевая бронхопневмония. Левосторонний фибринозно-гнойный плеврит. Неспецифический реактивный гепатит. Миокардиодистрофия. Геморрагический гастрит.

Отсутствие матки и труб после операции экстирпации матки с трубами.

Клинически не диагностирована субдуральная гематома.

Плод: мертворожденный на сроке 36 недель, 1700/46. Внутриутробная микоплазменная инфекция с поражением головного мозга, легких и печени. Антенатальная асфиксия.

Плацента: микоплазменный децидуит, старые кровоизлияния в базальную децидуальную оболочку.

Матка: в толще миометрия узлы лейомиомы диаметром 0,3–1,0 см. Небольшие кровоизлияния в мышечном слое.

Заключение. Очередной случай отсутствия наблюдения беременной женщины в женской консультации и поступления в родильный дом уже в крайне тяжелом, фактически необратимом состоянии. Сопутствующие социальные факторы исключили возможность диагностировать фоновую патологию до или во время беременности.

О необратимости состояния беременной при ее поступлении в родильный дом свидетельствует патологоанатомический диагноз двустороннего некронефроза. Об этом же свидетельствует отсутствие эффекта от лечения ОПН, несмотря на повторные операции гемодиализа: стойкая анурия, повышение концентрации креатинина (410 мкмоль/л в родильном доме, 525 мкмоль/л при поступлении в больницу, 822 мкмоль/л к моменту окончания сеансов гемодиализа в связи с развитием субдуральной гематомы).

Относительная длительность сохранения жизни больной с развившимся двусторонним нефронекрозом позволяет признать несомненные усилия врачей, направленные на ее спасение.

Тем не менее, анализ ведения данного случая позволяет обсудить и определенные упущения. Первое из них — безусловная недооценка тяжести состояния при поступлении. Беременная предъявляла очень серьезные жалобы: головокружение, белая пелена перед глазами, сильная, «не поддающаяся таблеткам» головная боль в течение последних суток. Тогда же стала испытывать чувство онемения конечностей. Отмечает появление отеков более месяца назад. Генерализованный отек при осмотре. В срочном анализе скудных количеств мочи белок 5,5 г/л.

Эта клиническая картина указывала не только на состояние преэклампсии, но и на крайнюю нежелательность любого промедления с родоразрешением. Более того, антенатальная смерть плода в сочетании с невысокими для состояния

преэклампсии цифрами АД (130/90 мм рт.ст.), тахикардией (94–100/мин), резкой бледностью кожи и видимых слизистых оболочек, тяжелой анемией (Hb 78 г/л, эритроциты $2,56 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,21 л/л) должна была заставить подумать о преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Но акушерское обследование проведено недостаточно тщательно, допущены ошибки в определении срока беременности и массы плода, значительно отстававшего в развитии, не определены участки локальной болезненности матки.

Не описан неврологический статус беременной и нет осмотров невропатолога, окулиста. В дальнейшем никак не интерпретирована ее фактически трехдневная гипотермия с температурой тела 34°C , не оценен должным образом генерализованный отек в сочетании с анурией (нет срочного исследования концентрации креатинина, осмотра нефрологом).

В результате принимается неверное решение относительно родоразрешения через естественные родовые пути. Состояние пациентки начинают оценивать как «средней тяжести», «без ухудшения», «дремлет, на схватки не реагирует».

Между тем в сложившейся ситуации (преэклампсия в сочетании с ПОНРП, острой недостаточностью почек, неврологическими нарушениями, антенатальной смертью плода) были все показания для экстренного родоразрешения.

В плане ведения родов не предусмотрен вопрос о ведении периода изгнания, что было обязательным, учитывая тяжесть состояния и определенный риск развития как кровотечения, так и бактериально-токсического шока (мертвый плод, лейкоцитоз, отсутствие обследования беременной).

Анестезиолога к ведению родов привлекают только за 4 ч до их окончания, на этапе применения перидуральной анестезии. Роды проходят спонтанно, хотя акушерская ситуация позволяла произвести краниотомию и закончить роды на несколько часов раньше.

Не только необоснованным, но противопоказанным было назначение внутривенного введения окситоцина с целью ускорения родов: окситоцин, как гормон задней доли гипофиза, имеет много общих свойств с антидиуретическим гормоном (вазопрессин) и, следовательно, также обладает выраженным антидиуретическим эффектом. Между тем его введение без всяких к тому показаний было продолжено и на вторые сутки после родов.

Кровопотеря во время родов, закончившихся операцией ручного отделения плаценты и выделения последа, расценена в 600 мл, введено 500 мл эритроцитной массы. Однако динамика концентрации гемоглобина до и после родоразрешения (соответственно 78 и 58 г/л) свидетельствовала о несомненной недооценке кровопотери.

С другой стороны, объем инфузионной терапии у больной с анурией являлся чрезмерным. Он в первые и вторые сутки составил 4310 и 3500 мл. Из этого объема исключены трансфузии эритроцитной массы.

В случаях преэклампсии, осложненной ОПН, объем инфузионной терапии должен быть резко сокращен. Следует учитывать строгие показания к любой вводимой инфузионной среде и ее объему.

Вызывает вопросы назначение нефракционированного гепарина. Препарат без всяких к тому оснований и показаний, без какого либо консультативного заключения и исследования параметров гемостаза назначен непосредственно после окончания родов и в достаточно больших дозах (по 2,5 тыс. ед. через 4 ч).

Введение нефракционированного гепарина всегда сопряжено с высоким риском кровотечения; тем более он не был показан на фоне тяжелых метаболических нарушений, тяжелой анемии и острой почечной недостаточности. Поэтому закономерным эффектом такого «лечения» явилось маточное кровотечение на следующие сутки после родов. Противопоказанным было назначение совместно с гепарином 900 мг токоферола ацетата, обладающего антикоагулянтным эффектом и риском повреждения миокарда, тем более при его кумуляции в организме на фоне ОПН.

Специалисты гематологической бригады быстро установили причину кровотечения и быстро ее ликвидировали. Общая кровопотеря составила 300 мл, матка оставалась плотной, хорошо сокращенной. Все это свидетельствовало о нецелесообразности и неправомерности ее удаления. Кроме того, операция привела к дополнительной кровопотере (1000 мл), что потребовало дополнительного введения эритроцитсодержащих сред на фоне тяжелого повреждения почек.

Из клинического течения случая видно, что он не сопровождался маточно-плацентарной апоплексией, характерной для ПОНРП. Маточно-плацентарная апоплексия индуцирует кровотечение еще до освобождения или немедленно после освобождения матки от плодного яйца. Это объясняется двумя причинами — развитием синдрома ДВС и нарушением сократительной функции миометрия за счет его имбибиции кровью. В данном случае отсутствие апоплексии подтверждено и результатами морфологического исследования матки. Еще одно доказательство ошибочности выполнения пангистерэктомии.

Ошибочным было назначение гентамицина (320 мг/сут), обладающего выраженным нефротоксическим эффектом, тем более усиленным острой почечной недостаточностью.

Анализ случаев, осложненных ОПН, приводит к общему заключению об упорной самодеятельности акушеров и анестезиологов родильных домов, занимающихся лечением пациенток лазиксом, почечными дозами дофамина и другими препаратами вместо быстрого их перевода в специализированные стационары для выполнения операции гемодиализа. Такие попытки лечения ОПН можно сравнить с ведением беременности и родов нефрологом.

Не исключение и этот случай: в связи с анурией применены лазикс, эуфиллин, без достаточных оснований за трое суток введено 11–12 л растворов, но перевод для лечения ОПН предпринят лишь на 4-е сутки.

На протяжении всего пребывания в акушерском стационаре недооценен неврологический статус больной, хотя очевидно, что за оценками «дремлет, на схватки не реагирует», «быстро истощается» и др. стояло развитие отека мозга и сопорозного состояния. Было показано консультативное обсуждение неврологического статуса больной совместно акушерами, невропатологом, анестезиологом и обеспечение нейровегетативной защиты мозга. Сульфат магния (25% раствор 20 мл) введен лишь однократно спустя 6 ч после окончания родов. При повышении АД и сохранении неврологических симптомов нет назначения антигипертензивных средств, но предложен пенталгин.

Таким образом, назначение препаратов хаотично и нет продуманной и обоснованной программы лечения с акцентом на состояние анурии.

Нераспознанная при жизни субдуральная гематома, очевидно, образовалась уже в многопрофильной больнице за 6 дней до гибели больной. Об этом сви-

детельствует эпизод остановки дыхания с последующими реанимационными мероприятиями и неврологическим статусом больной. Учитывая основную патологию — двусторонний нефронефроз, развитие субдуральной гематомы с дислокацией головного мозга было вполне предсказуемым осложнением, уже ничего не менявшим в исходе случая.

Поэтому обсуждение тактики ведения пациентки, переведенной в больницу в необратимом состоянии, не представляется целесообразным.

11.

Н., 17 лет, не работает. Соматические заболевания отрицает. Менструация с 15 лет, цикл регулярный. Половая жизнь с 16 лет вне брака, без контрацепции.

Первая беременность закончилась самопроизвольным абортом раннего срока: три дня находилась в гинекологическом отделении. Настоящая беременность наступила через 6 мес. после аборта.

В женскую консультацию обратилась в сроке 9/10 недель беременности, 11 визитов. Выявлена эрозия шейки матки. В раннем сроке беременности и в 29/30 недель перенесла ОРВИ с субфебрильной температурой.

АД 90/60–90/60–100/60–80/50–110/70 мм рт.ст. ИМТ 17,7 кг/м (43,0/159). Прибавки веса с 16 нед. Общая прибавка за 17 недель 17,0 кг. С 30 недель отмечен отечный синдром.

Анализ мочи: относительная плотность 1006–1010–1015, протеинурия с 34/35 нед. (1,65 г/л), лейкоциты 8–10 в полях зрения, слизь, бактерии.

Концентрация гемоглобина 123–100 г/л, число эритроцитов $4,1 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $8,8 \times 10^9/л$, формула без особенностей.

Госпитализации: 1) 23/24 нед. (7 дней) — угроза невынашивания беременности, миокардиодистрофия, анемия; 2) 34/35 нед. (16 дней) — угроза преждевременных родов, гестоз легкой степени тяжести. Обследование при госпитализациях скудное, при второй госпитализации концентрация АЛТ 176,5 ед/л, концентрация АСТ не определена.

Посещение консультации после выписки: АД 110/80 мм рт.ст., общий отек, протеинурия 0,1 г/л, лейкоциты сплошь в полях зрения. Госпитализирована с диагнозом: беременность 37/38 недель, преэклампсия на фоне пиелонефрита.

В родильном доме первые трое суток находилась в отделении дородовой патологии с диагнозом: беременность 38/39 нед. Гестоз, легкая степень тяжести. Гестационный пиелонефрит.

АД 110/70–120/80 мм рт.ст., ЧСС 80/мин. Диурез 670,0/970–1000,0/1000,0. Анализ мочи без отклонений от нормы (?). Биохимические анализы без отклонений от нормы. Нв 115 г/л, эритроциты $3,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,0 \times 10^9/л$, формула без особенностей.

После вагинального исследования (зрелая шейка матки) составлен план ведения: обследование, подготовка к родам, родоразрешение в течение 1–2 суток.

Лечение: магнизиальная терапия, эуфиллин, но-шпа, свечи с красавкой.

Через 3 сут и 7 ч от поступления срочный вызов к беременной. Жалобы на тошноту, рвоту, затрудненное дыхание, боли в грудной клетке, отдающие под лопатку. Отечна. АД 135/90 мм рт.ст., ЧСС 92/мин. Сделано заключение: «Ухудшение состояния связано с тяжестью гестоза. Показано срочное родоразрешение».

Выполнена амниотомия (цервикальный канал проходим для одного пальца).

Внутривенно введены реланиум, промедол, сульфат магния, затем альгин, папаверин. Инфузия: изотонический раствор натрия хлорида, мафусол.

В течение следующих 6,5 ч родовой деятельности нет. На фоне прежнего состояния — приступ эклампсии.

Срочный перевод на ИВЛ и производство операции кесарева сечения в нижнем сегменте матки: плод массой 2600,0, длиной 48 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Кровопотеря оценена в 700,0 мл. Выпущено 100 мл окрашенной кровью мочи. Продолжена ИВЛ.

Через час после операции: повязка пропитана кровью, продолжается отделение окрашенной кровью мочи, из половых путей вытекает темная жидкая кровь. Коагулограмма: число тромбоцитов $70 \times 10^9/\text{л}$, концентрация фибриногена 2,1 г/л, протромбиновый индекс 80%, фибринолитическая активность 22%.

Применены СЗП (700 мл), контрикал, эритроцитная масса свежей заготовки (285 мл). Кровотечение прекратилось.

Состояние крайне тяжелое, анизокория. Осмотр невропатологом: состояние после приступа эклампсии. Кома 3–4 ст.

За 10 ч с момента приступа эклампсии введено 2600,0 мл растворов, выделено 1900,0 мл мочи. АД 160/120–140/120 мм рт.ст., ЧСС 140–120/мин.

Данные обследования: Hb 70 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}/\text{л}$, фибриноген 8,5 г/л, тромбоциты $80 \times 10^9/\text{л}$. Моча: относительная плотность 1005, белок 1,65 г/л.

Следующие часы: гемодинамика нестабильна, развитие брадикардии, анурия.

Смерть через 26 ч после приступа эклампсии и 25 ч после операции кесарева сечения.

Общая продолжительность пребывания в стационаре 4 сут 16 ч.

Заключительный диагноз. Роды 1-е, срочные. Эклампсия. ДВС-синдром. Хроническая маточно-плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Отек головного мозга. Кома III–IV ст. Полиорганная недостаточность. Амниотомия. Кесарево сечение в нижнем сегменте.

Патологоанатомический диагноз. Эклампсия. Эклампсически пораженная печень: кровоизлияния в ткань, под капсулу печени, некрозы паренхимы. Интенсивно желтый цвет клетчатки внутренних органов. ДВС-синдром. Фибриновые тромбы в сосудах печени, в клетчатке малого таза, тромбоз ветвей средней мозговой артерии. Ветвящиеся свертки крови в легочной артерии. Очаговое инфарктирование правой верхней доли легких. Гипоксическая энцефалопатия: очаговые кровоизлияния с деструкцией мозга в области варолиева моста, распространенные колликативные некрозы по ходу желудочков головного мозга с тампонадой полостей желудочков сгустками крови. Резкое малокровие внутренних органов и кожи. Послеоперационная ушитая рана.

Причина смерти — поражение ЦНС.

Заключение. Еще один случай недооценки тяжести гестоза с быстро прогрессирующим развитием клиники на заключительных этапах. В женской консультации обращали на себя внимание патологические прибавки веса тела, развитие отеков с 29/30 нед. беременности, протеинурия с 34/35 нед. (1,65–0,66 г/л). Как и в других случаях беременности у юных женщин, в этом случае также отмечена артериальная гипотензия вплоть до заключительных этапов.

Очевидны типичные для юных женщин социальные проблемы и анемический синдром.

Беременная нашла понимание на уровне амбулаторного звена помощи, где ей были обеспечены осмотр кардиологом (диагноз: «миокардиодистрофия»), повторное стационарное обследование и лечение, а также правильно расценены имевшиеся симптомы и риски гестоза.

Но трижды попадая в один и тот же родильный дом, беременная не получает там необходимой помощи. Более того, при второй госпитализации по поводу гестоза ее выписывают через 12 дней в сроке 35/36 недель беременности с про-

грессирующим осложнением. К моменту выписки у беременной отмечены дополнительные прибавки веса (включая пребывание в родильном доме), снижение диуреза и резкое повышение АЛТ. Можно предположить, что отклонений в ее состоянии в это время было значительно больше, но скудное обследование и малоприемлемые лабораторные данные не позволили выявить эти отклонения.

При третьей госпитализации длительность течения и нарастание тяжести гестоза (общая прибавка веса 17 кг, отечный синдром, протеинурия по данным женской консультации) также остаются незамеченными. В определенной степени этому способствуют состояние нормотензии и снова абсолютно благополучные данные лабораторных анализов, включая анализ мочи (!).

Учитывая «гестоз легкой степени» и доношенный срок беременности, принято решение о подготовке к родам через естественные родовые пути с родоразрешением в ближайшие 1–2 суток.

Выше отмечены особенности течения гестоза у юных женщин: сохранение низких цифр АД на фоне развития отечно-нефротического синдрома с отсутствием высоких степеней протеинурии. Такую «легкую» клиническую картину *легко* недооценить. Поэтому особое значение в случаях «стертого» течения гестоза приобретают дополнительное обследование и лабораторная диагностика.

И здесь возникает много вопросов.

Почему не соответствуют данные анализов женской консультации и родильного дома?

В анализе мочи из стационара белок отсутствует, а в анализе, выполненном в женской консультации фактически в то же время, отмечена высокая степень протеинурии (1,65 г/л).

Почему в одной и той же лаборатории родильного дома в 34/35 недель АЛТ 176,5 ед/л, а в 37/38 недель и на фоне прогрессирующего осложнения 24,1 ед/л?

Ответ кроется в качестве работы лабораторной службы, результатам которой без всяких сомнений доверяют врачи. Вместе с тем разночтения в оценке клинической картины заболевания и лабораторных данных должны быть основанием как для проверки качества работы лаборатории, так и для подключения методов дополнительного обследования пациентов. Ни того, ни другого в данном случае не произошло.

Этот вывод подтверждает следующий факт.

Патологоанатомический диагноз начинается словами: «эклампсическая печень, недостаточность функции печени с интенсивным желтым окрашиванием внутренних органов». В диагнозе также отмечено «очаговое инфарктирование правой верхней доли легких», что указывает на наличие гемолиза и часто наблюдается при массивных трансфузиях крови от разных доноров (синдром гомологичной крови). Гемолиз всегда сопряжен с повышением концентрации общего билирубина. Но, согласно лабораторным данным, концентрация билирубина в динамике исследования нормальная (7,2 и 11,6 мкмоль/л); иктеричности склер, кожи при жизни пациентки не зафиксировано. Нормальные цифры АЛТ отмечены выше.

В момент ухудшения состояния беременной у нее наблюдалась тошнота, рвота. О повышении АЛТ и патологоанатомических признаках гемолиза сказано выше. Специалистами гематологической бригады, приглашенными в момент кровотечения, определено число тромбоцитов: $70 \times 10^9/\text{л}$. На аутопсии описание

печени выглядит следующим образом: «кровоизлияния в ткань, под капсулу печени, некрозы паренхимы».

В совокупности клинические, патологоанатомические и скудные лабораторные признаки указывают на развитие HELLP-синдрома как составляющей компоненты клиники преэклампсии в данном случае. Но недостаточность внимания к отдельным данным, недостаточность клинического мышления и клинических выводов не позволили разобраться в особенностях и тяжести течения преэклампсии в данном случае.

Этот вывод подтверждают и другие примеры.

Зачем производить ЭКГ, если, выявив дистрофические изменения миокарда, ни терапевт, ни акушеры совершенно не обеспокоены вопросом об их причине у беременной женщины 17 лет с исходным дефицитом массы тела?

Не возникает вопросов о возможном нарушении функции щитовидной железы, другой патологии, необходимости дополнительного обследования пациентки, получившей такую возможность только при госпитализациях во время беременности.

Не возникает вопросов и о причинах резкого внезапного изменения в состоянии беременной через трое суток от поступления. В записи срочного вызова: «ухудшение состояния связано с тяжестью гестоза». Но, помимо тошноты, рвоты, нерезкого повышения АД (135/90 мм рт. ст.) и такой причины многих патологических состояний, как тахикардия (92 уд./мин), пациентка жалуется на затрудненное дыхание, отдающие под левую лопатку боли в грудной клетке. Эти симптомы укладываются не столько в клиническую картину гестоза, сколько в клинику тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

В любом случае такое развитие событий требовало неотложной помощи со срочным привлечением анестезиолога. Сделано справедливое заключение о необходимости срочного родоразрешения, но никаких конкретных мер не принято в течение еще почти 7 ч. При отсутствии готовности к родам, сохраненной шейке матки у первородящей женщины выполнена амниотомия и одновременно назначена магнезиальная терапия, хотя магний, обладая токолитическим действием, никак не способствует развитию схваток.

Следствием амниотомии, выполненной в комплексе с таким набором мер «срочной помощи», могло быть только появление новых проблем, связанных с растущим безводным промежутком. Вряд ли нуждается в комментариях назначение в этот период таких препаратов, как анальгин и папаверин.

За всеми некомпетентными действиями потеряно время для реальной помощи, которая оказывается запоздалой по времени и по состоянию пациентки на момент развития приступа эклампсии. Только в этот момент включается анестезиолог, осуществляют перевод на ИВЛ и выполняют операцию кесарева сечения.

Эти действия уже не эффективны: больная остается в состоянии глубокой комы вплоть до гибели в связи с тяжелым поражением мозга (очаговые кровоизлияния с деструкцией мозга в области варолиева моста, распространенные некрозы по ходу желудочков головного мозга с тампонадой их полостей сгустками крови).

Таким образом, причиной смерти роженицы в этом случае стала эклампсия, приведшая к развитию необратимых изменений мозга. Клинические проявления

преэклампсии преимущественно выражались в больших прибавках массы тела, отечном синдроме и нарушении функции почек (гипостенурия, протеинурия, снижение диуреза). Нельзя исключить инфекционно-воспалительный компонент повреждения почек, о чем свидетельствует выраженная лейкоцитурия в конце беременности. Но в связи с недостаточным обследованием этот вопрос остался нерешенным.

Заслуживает внимания эпизод небольшого (300 мл) кровотечения на 2-е сутки после операции кесарева сечения. Он в данном случае сочетается с клинической картиной эмболии легочной артерии (момент резкого ухудшения состояния беременной) и очень динамичными изменениями коагулограммы (концентрация фибриногена в течение суток 2,5–6,0–8,5 г/л).

Характерны данные аутопсии: ветвящиеся свертки в легочной артерии, тромбоз средней мозговой артерии, тромбы в сосудах других локализаций. Все это позволяет предположить вероятность наследственного и/или приобретенного варианта тромбофилии как причины развития преэклампсии и эклампсии (тромбоз средней мозговой артерии).

12.

Н., 35 лет, не работает. О состоянии здоровья ничего не знает. Половая жизнь с 16 лет. В женскую консультацию по поводу беременности не обращалась. В анамнезе четверо срочных родов, двое из которых были осложнены послеродовым кровотечением и гемотрансфузией, одни — рождением крупного плода (4200,0). Также два искусственных аборта и одно прерывание беременности кесаревым сечением в сроке 24/25 нед. в связи с преэклампсией. Настоящая беременность — восьмая, наступила через 2 года от последних родов.

Доставлена в стационар в тяжелом состоянии. Дома был эпизод потери сознания, одновременно появились сильные боли в животе. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 112 уд/мин. Генерализованный отек.

Матка соответствует сроку доношенной беременности. Сердцебиение плода не выслушивается. Вагинальное исследование: шейка матки по проводной оси таза, укорочена. Цервикальный канал расширен до 1,5 см, плодный пузырь цел, вскрыт, воды с кровью. Предлежит головка плода.

Диагноз: «Беременность 39/40 нед. Преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода. Отягощенный акушерский анамнез. Рубец на матке после кесарева сечения. Геморрагический шок 2 ст.»

Срочно взята в операционную. В брюшной полости выраженный спаечный процесс. Удалены мертвый плод (масса 2950,0 г, длина 49 см), свободно лежащая плацента и 1,5 л сгустков крови. Матка дряблая, введены утеротонические средства. Рана на матке зашита. После наложения маточных швов возобновилось кровотечение. Выполнена суправагинальная ампутация матки. Кровотечение продолжается. Произведена перевязка внутренних подвздошных артерий. Продолжается кровотечение из шейки матки, произведена экстирпация шейки матки. Дополнительный гемостаз. Ревизия брюшной полости, гемостатическая губка, дренирование параметриев. Общая кровопотеря оценена в 3800,0 мл. Получено 150 мл мочи. Протеинурия 0,1 г/л.

Во время операции АД 50/20–60/40 мм рт.ст., ЧСС 120 уд/мин.

К концу операции прибыла гематологическая бригада и продолжена коррекция нарушений гемостаза (гордокс 200 тыс. ед., фибриноген 2,0 г и др.).

К началу коррекции Hb 60 г/л, эритроциты $1,7 \times 10^{12}$ /л, число тромбоцитов 80×10^9 /л, концентрация фибриногена 1,0 г/л, фибринолитическая активность 38%, Д-димеры (++).

Общая продолжительность кровотечения в стационаре 4 ч. После остановки кровотечения оставлена на ИВЛ, продолжена трансфузионно-инфузионная и другая терапия.

Общий объем трансфузионно-инфузионного лечения в течение первых 5,5 ч составил 11975,0 мл: СЗП 1455,0 мл, эритроцитосодержащие среды 3120,0 мл, солевые и коллоидные растворы 6400,0 мл.

В течение следующих 12–13 ч состояние соответствует тяжести перенесенного геморрагического шока, АД 110/60–60/40–100/50 мм рт.ст., ЧСС 112–98–116 уд/мин. За эти часы дополнительно введено 3430,0 мл растворов, 823 мл СЗП и 1130,0 мл эритроцитосодержащих сред, всего 5383,0 мл.

Общий объем трансфузионно-инфузионной нагрузки за первые 19–20 ч пребывания больной в родильном доме составил 17358,0 мл. Диурез 4400,0 мл.

К концу первых суток состояние больной оценено как стабильно тяжелое. В сознании. Доступна контакту. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Повязка сухая. Переведена на самостоятельное дыхание (через 17 ч от окончания операции).

В течение первых-вторых суток температура тела 31–30–32–33 °С.

Следующие трое суток: состояние остается стабильно тяжелым с тенденцией к улучшению. Адекватна. Жалобы на боли в области раны. В легких ослабленное дыхание с обеих сторон. АД 110/80–125/90 мм рт.ст., ЧСС 120–100–84 уд/мин, температура 36,5–36,4 °С. По дням введено + выпито: 2850,0–2250,0, выделено 3450,0–2050,0. Лечение в полном объеме, антибактериальная терапия: цефазолин, ампициллин.

Обследование: Hb 71–117–63–90 г/л, эритроциты 2,3–3,4–1,8–2,7 $\times 10^{12}$ /л, лейкоциты 15,0–17,0–9,0–6,8 $\times 10^9$ /л, формула с резким сдвигом в сторону миелоцитов, промиелоцитов и палочкоядерных форм нейтрофилов.

Общий белок 45,0–31,0 г/л, глюкоза крови 2,5–8,8–0,8 ммоль/л, креатинин 137–128 мкмоль/л, АСТ 9,3 ед/л, АЛТ 9,7 ед/л, калий плазмы 5,0–5,5 ммоль/л, концентрация фибриногена 3,5–6,5 г/л.

Моча: ОП 1003–1021–1032, белок 0,65–1,0 г/л, лейкоциты 4–6, гиалиновые цилиндры 2–3 в полях зрения.

На 4-е сутки относительной стабилизации состояния отмечено резкое ухудшение с быстрым развитием комы, большими колебаниями показателей центральной гемодинамики: АД 160/80–80/60 мм рт.ст., ЧСС 100–60 уд/мин.

Суточный диурез 4300,0/6500,0. На ЭКГ — диффузные мышечные изменения.

Вновь начата ИВЛ. В связи с развитием коматозного состояния, причина которого остается неясной (гипоксия, сепсис), осуществлен перевод в многопрофильную больницу.

При поступлении в больницу осмотр в составе консилиума: состояние крайне тяжелое. Кома I ст. При осмотре — приступ клонических судорог. Язык отечен, выступает из-под линии зубов. Сухожильные рефлексы повышены. С двух сторон положителен симптом Бабинского. АД 150/100–130/110 мм рт.ст., ЧСС 104 уд/мин. Живот мягкий. Стул темно-красного цвета, 200–300 мл. Данных за сепсис не выявлено.

Диагноз: постэклампсическая энцефалопатия с явлениями отека мозга. Острое нарушение мозгового кровообращения в области ствола головного мозга. Хронический ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность.

Вызов гематологической бригады, диагноз после обследования: гипокоагуляция, обусловленная синдромом ДВС, сохраняется и поддерживается полиорганной недостаточностью. Не исключена тромбоцитопатия вследствие массивной трансфузии эритроцитной массы в процессе лечения акушерского кровотечения.

Показатели коагулограммы: время свертывания — кровь не свертывается, время рекальцификации более 600 с, АПТВ более 300 с, протромбиновый индекс 62%, концентра-

ция фибриногена 7,5 г/л, число тромбоцитов 80×10^9 /л, Д-димеры 900–1000 мкг/л. Введены альбумин и СЗП (856 мл).

Осмотр окулистом: венозное полнокровие и венозный застой, отек сетчатки, помутнение роговицы.

КТ: нельзя исключить геморрагический инсульт в область продолговатого мозга. Умеренно выраженный отек головного мозга.

Следующие дни отмечено появление кровоточивости: умеренное кровоотделение из половых путей, промоkanie повязки, сохранение нарушений гемостаза по типу синдрома ДВС.

Данные динамических коагулограмм: время свертывания крови по Ли-Уайту более 10 мин, время рекальцификации 190 с, концентрация фибриногена 0,5–4,0–0,0–10,0 и 9,5 г/л, протромбиновый индекс 48–74–45%, тромбоциты 38×10^9 /л. После введения тромбоцитного концентрата: 421×10^9 /л.

Контроль кровоточивости обеспечен введением соответствующих препаратов.

В связи с анемией (Hb 70–67–92 $\times 10^9$ /л) проведена трансфузия отмытых эритроцитов. Другое лечение — по показаниям.

Сохраняется контроль функции печени и почек, о чем свидетельствуют достаточный диурез и динамика лабораторных данных (АЛТ 130–100 ед/л, АСТ 205–153 ед/л, креатинин 177,0–91,5 мкмоль/л).

Болезнь остается в коматозном состоянии, связанном с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу в области ствола головного мозга (согласно данным повторных обследований и консультативных осмотров).

На 5-е сутки пребывания отмечены изменения гемодинамики: АД 80/40–90/40 мм рт.ст., ЧСС 70–75 уд/мин при ЦВД 12 мм вод.ст. Заключение: «Развитие гипотонического типа кровообращения, очевидно, связано с нарастающим отеком ствола головного мозга. С целью улучшения перфузии мозговых структур необходима инотропная поддержка дофамином».

Относительная стабилизация состояния с АД 100/55–105/60 мм рт.ст., ЧСС 70–76 уд/мин, диурезом 1100,0–1200,0 мл сохранялась в течение следующих 2 суток.

Затем прогрессивное ухудшение, развитие запредельной комы, отека легких, смерть через 8 суток от поступления в больницу и 13 суток от родоразрешения.

Клинический диагноз. Послеродовой период, 13-е сутки. Тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода. Геморрагический шок III–IV ст. ДВС-синдром III–IV ст. Геморрагический инсульт продолговатого мозга. Постэклампсическая энцефалопатия. Отек-набухание головного мозга. Ишемический инсульт мозга? Двусторонняя пневмония. Синдром острого повреждения легких. Прикультевой инфильтрат.

Операции: кесарево сечение. Тотальная гистерэктомия. Перевязка внутренних подвздошных артерий. Дренаж брюшной полости. Катетеризация подключичной вены. Трахостомия.

Причина смерти: отек, набухание и дислокация головного мозга.

Патологоанатомический диагноз. Тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода.

Осложнения: геморрагический шок III–IV ст. (бледность кожи, слизистых оболочек, малокровие внутренних органов). Гематома паравезикальной клетчатки, клетчатки малого таза (общий объем около 350 мл). ДВС-синдром, субкомпенсированная форма. Отек и набухание головного мозга. Рецидивирующий интерстициальный отек легких. РДС взрослых. Двусторонняя пневмония. Анасарка: гидрперикард (80 мл), двусторонний гидроторакс (по 200,0 мл), асцит (250 мл).

Причина смерти: отек и набухание головного мозга.

Заключение. Непосредственной причиной смерти родильницы явились тяжелые изменения в центральной нервной системе. Очевиден смешанный генез этих изменений.

Во-первых, нарушения гемодинамики мозговых структур в связи с эклампсией. Приступы эклампсии отмечены: 1) в домашних условиях (эпизод потери сознания, совпавший с началом болей в животе); 2) при переводе родильницы в больницу.

Во-вторых, неизбежная длительная и тяжелая гипоксия мозга, связанная с массивным кровотечением.

В-третьих, сверхмассивная трансфузионно-инфузионная терапия, на чем следует остановиться подробнее.

Существуют определенные пределы переносимости водной нагрузки даже здоровым организмом. Риск ухудшения переносимости инфузионных, тем более трансфузионно-инфузионных нагрузок на фоне нарушения компенсаторных механизмов организма тем более высок. Неслучайно в стандартах объема замещения кровопотери соотношение «кровопотеря / объем замещения» знаменатель (объем замещения) снижается по мере увеличения числителя (объем кровопотери).

Иными словами, при кровопотере 20–30% ОЦК объем замещения может достигать 2,0–2,3 объемов кровопотери. При кровопотере 30–40% ОЦК объем замещения снижается до 1,8–2,0 объема кровопотери. При кровопотере более 40% ОЦК объем замещения должен соответствовать 1,7–1,8 объема кровопотери.

В разбираемом случае общая кровопотеря оценена в 3,8 л. С учетом вероятной недооценки общей кровопотери ей следовало ввести в общем объеме не более 7,0–8,0 литров растворов и препаратов крови. В данном случае эта цифра превышена более чем в два раза.

Имело значение и соотношение вводимых компонентов. Даже при очень массивном кровотечении объем сред, содержащих эритроциты (эритроцитная масса и др.), не должен превышать половины от общего рекомендуемого объема заместительной терапии.

Избыток вводимых эритроцитов не обеспечивает должного переноса кислорода, но затрудняет условия периферического кровотока и таким образом поддерживает синдром ДВС.

Общая нагрузка эритроцитсодержащими средами в данном случае составила 4460,0 мл, то есть была абсолютно излишней и опасной. Это тем более очевидно, что при исследовании, выполненном персоналом гематологической бригады во время кровотечения, концентрация Hb (60–80 г/л) не требовала такого массивного введения эритроцитов.

При массивных кровотечениях еще более ограниченным в общем объеме заместительной трансфузионно-инфузионной терапии оказывается объем искусственных коллоидных растворов и растворов электролитов. Им отводят по 0,1 части от общего трансфузионно-инфузионного объема, оставляя 0,3 части для естественных коллоидов (плазма).

В данном случае общий объем коллоидов (реополиглюкин, ГЭК) и растворов электролитов не должен был превышать 2,0–3,0 л вместо введенных 9860,0 мл. То есть объем введенных растворов превысил допустимую норму в 3–4 раза! Ответ организма представлен анасаркой, дыхательной недостаточностью, отеком легких, отеком и набуханием головного мозга.

Необходимо учесть, что тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, осмотического градиента жидкостных отсеков и другие нарушения, индуцированные неправильной трансфузионно-инфузионной терапией, в данном случае усиливались неблагоприятным фоном в виде преэклампсии с недостаточностью функции органов и систем, призванных обеспечивать нормальный гомеостаз.

К числу значимых факторов, поддерживающих синдром ДВС, относится гипотермия. Неслучайны рекомендации согревания растворов, хранящихся в холодильных камерах, перед их введением. В данном случае это обстоятельство также не было учтено: более суток после замещения кровопотери температура тела больной оставалась в пределах 30–33 °С, что являлось реакцией на массивное введение холодных сред в сочетании с длительным периодом открытой брюшной полости, обусловленным оперативным вмешательством.

Факт сверхмассивной трансфузионно-инфузионной терапии не нашел должной оценки и лечебной коррекции (строгий контроль последующих водных нагрузок, определение осмоляльности плазмы, форсирование диуреза и др.) ни в следующие дни пребывания больной в родильном доме, ни в течение всех дней ее пребывания в больнице. Более того, в первый день после перевода в больницу ей введен концентрат эритроцитов. Возникает вопрос: зачем? Для поддержания синдрома ДВС?

Эффект этого лечения демонстрируют показатели крови: до трансфузии концентрация Hb 101 г/л, число эритроцитов $3,2 \times 10^{12}/л$, после введения концентрация Hb 70–67 г/л, число эритроцитов $2,3–2,0 \times 10^{12}/л$.

Хорошо известно, что многие акушерские ситуации могут быть успешно решены при условии срочности их выполнения. Фактор времени в акушерстве играет очень большую роль. К числу осложнений, нуждающихся в незамедлительной помощи, относится преждевременная отслойка плаценты.

В данном случае диагноз ПОНРП поставлен через 25 мин от поступления, а оперативное лечение начато еще через 40 мин (через 1 ч 05 мин от поступления), что на фоне кровотечения является запоздалым.

Отмечая сложные условия операции (обширный спаечный процесс в брюшной полости после перенесенного кесарева сечения, массивное кровотечение), следует отметить и ошибки ее выполнения: при наличии маточно-плацентарной апоплексии, дряблой, фактически не сокращающейся матки производят ее зашивание. По окончании наложения швов на атоничную матку переходят к ампутации, хотя известна недостаточная эффективность ампутации в случаях развернутой клинической картины синдрома ДВС. После перевязки внутренних подчревных сосудов кровотечение из культи шейки матки заставляет прибегнуть к удалению шейки матки. Такой многоэтапный план операции способствовал большой длительности ее выполнения (4 ч) и, соответственно, увеличивал кровопотерю.

В анализах других случаев уже отмечены риски введения нефракционированного гепарина, тем более в период нестабильного гемостаза, связанного с синдромом ДВС. В данном случае эта ошибка повторяется. В многопрофильной больнице первые 2 суток сохраняется клиническая картина ДВС-синдрома. Вызвана гематологическая бригада. По заключению специалистов гипокоагуляция, обусловленная синдромом ДВС, поддерживается тромбоцитопатией, индуциро-

ванной массивной трансфузией. Число тромбоцитов $80 \times 10^9/\text{л}$, все тесты коагулограммы свидетельствуют о тяжелом нарушении свертывающего потенциала, который корригируют введением СЗП и тромбоцитной взвеси.

На следующие сутки кровоточивости нет, коагулограмму не производят, но время свертывания крови по Ли-Уайту более 10 мин. На этом фоне на 3-й и 4-й день начинают внутривенное введение нефракционированного гепарина по 25 тыс. ед.

Время свертывания крови по Ли-Уайту на 4-й день — более 25 мин. Временно введение гепарина прекращено, но с 22:00 4-го дня возобновлено (внутривенно по 750 ед/ч).

К утру 5-х суток усиление кровоточивости. В 10:00 принято решение снизить дозу гепарина до 15 тыс. ед./ч. На 6-е и 7-е сутки возврат к внутривенному введению 25 тыс. ед./сут. То есть внутривенное введение нефракционированного гепарина больная получала в течение 5 дней, фактически — до момента смерти (8-е сутки).

Признанным методом контроля лечения нефракционированным гепарином является определение АПТВ (норма 35–40 с). Определяют отношение АПТВ пациент/донор, которое рекомендуют удерживать в цифрах 1,5–2. В переводе на разбираемый случай показатель АПТВ должен был находиться в пределах 50–70 с. Определение АПТВ проведено только в конце гепаринотерапии, показатель 700 с!

Какого-либо обоснования применению гепарина не представлено.

Но противопоказания очевидны: острая форма ДВС-синдрома, поддерживаемая иммунологическими нарушениями, связанными с массивной трансфузией (синдром гомологичной крови), подозрение на развитие геморрагического инсульта (данные КТ и клинический диагноз ОНМК по геморрагическому типу).

Еще один довод против введения нефракционированного гепарина — это высокий риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении за счет образования комплексов «гепарин — фактор 4 тромбоцитов». В случае введения 5,0 литров эритроцитсодержащих сред и коррекции тромбоцитопении введением взвеси тромбоцитов от 10 доноров такое осложнение было тем более вероятным.

Учитывая объем гематомы в малом тазу (350 мл), сохранялся высокий риск развития инфекционно-воспалительного осложнения у больной. По существу, этот процесс начался в период ее пребывания в больнице: субфебрильная температура, умеренный, хотя и непостоянный лейкоцитоз (до $13,0 \times 10^9/\text{л}$), стойкий сдвиг формулы влево: палочкоядерные формы 16–20–30%, метамиелоциты 1,5–3,0%, миелоциты 2–3%, промиелоциты 2%. Также дегенерация моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы, токсическая зернистость нейтрофилов, нарастание лимфоцитопении. Развитие воспалительного осложнения прервала смерть больной.

В целом следует отметить большую сложность данного случая, а также максимальное стремление врачей родильного дома и многопрофильной больницы к оказанию всей необходимой помощи. Запущенность и тяжесть состояния беременной, имевшиеся при ее госпитализации, оставляли мало шансов на иной исход случая.

13.

Н., 36 лет, тяжелая, связанная с разрезами работа. Половая жизнь с 17 лет, в браке. В течение 20 лет гипертоническая болезнь.

Акушерский анамнез: двое срочных родов, осложненных преэклампсией с АД 180/100 мм рт.ст.; три искусственных аборта без осложнений и операция по поводу эктопической беременности. Настоящая беременность седьмая.

В женскую консультацию в связи с беременностью не обращалась.

Доставлена из дома с жалобами на мелькание «мушек» перед глазами, головную боль, боли в эпигастрии, одышку. Все симптомы с разной степенью выраженности наблюдаются в течение последних 4-х суток. АД 190/140–200/140 мм рт.ст., ЧСС 130 уд/мин. Общий отек. Протеинурия 3,3 г/л. Матка соответствует доношенной беременности, сердцебиение плода ритмичное, ясное.

Диагноз: «Беременность 37/38 нед. Преэклампсия на фоне гипертонической болезни. Ожирение 1 ст.»

Заключение: «начать лечение преэклампсии». Назначена инфузионная терапия с введением сульфата магния, эуфиллина, лазикса.

Через сутки от поступления состояние прежнее, заторможена. Выраженные отеки. АД 180/120 мм рт.ст., ЧСС 90 уд/мин. Выделила 2700,0 мл мочи. Введено 1200 мл растворов. Нб 122 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, Нт 0,37 л/л. Концентрация мочевины 9,4 ммоль/л. Свежий анализ мочи — белок 6,6 г/л.

Заключение: «Продолжить лечение преэклампсии. При ухудшении состояния — кесарево сечение». Произведены перидуральная анестезия, катетеризация подпочечной вены и амниотомия.

Через 3 часа: заторможена, выражена одышка. ЧД 24/мин. АД 180/110 мм рт.ст. Родовой деятельности нет. Заключение: «Учитывая ухудшение состояния, показано родоразрешение операцией кесарева сечения».

Операция выполнена через 4 ч от амниотомии и через сутки от поступления. Плод массой 2510,0 г, длиной 46 см с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Кровопотеря оценена в 500,0 мл. Мочи получено 60,0 мл.

После операции АД 160/100 мм рт.ст., продолжена ИВЛ.

Через 3 ч после операции кесарева сечения — развитие клиники отека легких и отека мозга. После купирования отека легких состояние остается крайне тяжелым. Кома 2–3 ст. Осмотрена невропатологом (постгипоксическая энцефалопатия), окулистом (ангионевроретинопатия).

Следующие 8 суток состояние крайне тяжелое, кома. АД 190/100–160/90 мм рт.ст., развиваются гнойный трахеобронхит, нижнедолевая пневмония. На фоне снижения диуреза отмечен рост концентрации мочевины (17,8 ммоль/л).

На 9-е сутки осуществлен перевод в многопрофильную больницу. При поступлении также отмечены крайняя тяжесть состояния, высокая артериальная гипертензия, недостаточность функции печени (АЛТ 127 ед/л, АСТ 179 ед/л), ОПН. Начата заместительная терапия (экстракорпоральная гемокоррекция).

Продолжена ИВЛ с выполнением трахеостомии. Дальнейшее ухудшение с нарастанием клиники недостаточности внешнего дыхания, развитием двусторонней пневмонии. Смерть через 10 суток от момента перевода.

Заключительный диагноз. Гнойный трахеобронхит. Двусторонняя пневмония. Полиорганная недостаточность. Отек головного мозга. Отек легких.

Фон: эклампсия, постгипоксическая энцефалопатия.

Причина смерти: сердечно-сосудистая недостаточность.

Патологоанатомический диагноз. Тяжелая преэклампсия. Артериальная гипертензия: масса сердца 450,0 г, толщина стенки левого желудочка 1,6 см. Родоразрешение кесаревым сечением при сроке беременности 37/38 недель.

Осложнение: синдром «шокового легкого», резко выраженный отек легких (масса 1500,0 г), массивные дистелектазы, тотальная абсцедирующая пневмония. Трахеостомия. Полиорганная недостаточность: резкая дистрофия и очаговые некрозы коры почек; множественные центрлобулярные некрозы печени; отек и множественные очаговые выпадения нейронов преимущественно в лобных долях и стволе головного мозга (постгипоксическая энцефалопатия — клинически).

Сопутствующие состояния: ожирение. Гипоплазия надпочечников (масса 3 г). Атрофия вилочковой железы, умеренная гипоплазия лимфатических узлов.

Причина смерти: шоковое легкое, полиорганная недостаточность.

Заключение. Смерть родильницы на 19-е сутки после оперативного родоразрешения наступила вследствие сочетанных причин:

- 1) тяжелая недостаточность функции внешнего дыхания с развитием тотальной абсцедирующей пневмонии;
- 2) тяжелое поражение головного мозга;
- 3) нефронекроз.

Осложнения явились следствием преэклампсии, индуцированной фоновой экстрагенитальной патологией.

Демонстрация случая представлена в сокращенном варианте. Цель демонстрации — показать однородность, однотипность ошибок акушерской и анестезиологической тактики.

Главные ошибки акушерской тактики: недооценка тяжести преэклампсии, сочетанности осложнения с экстрагенитальным фоном, запоздалое родоразрешение.

Главная ошибка анестезиологической тактики: запоздалый перевод на ИВЛ.

Как и во многих других, в данном случае индуктором развития необратимого, запущенного состояния беременной явился неблагоприятный социальный фон.

Серьезная фоновая патология включала длительно текущую гипертоническую болезнь, возможно, хроническую патологию почек, ожирение, хроническую недостаточность надпочечников.

О значительных проблемах, связанных с соматическим статусом беременной, свидетельствовал ее акушерский анамнез с осложнением двух беременностей преэклампсией с высокой артериальной гипертензией. Дополнительным неблагоприятным обстоятельством являлось отсутствие ее наблюдения и обследования в процессе беременности.

Итак, повторнородящая женщина с отягощенным соматическим и акушерским анамнезом, без каких либо данных о течении настоящей, фактически уже доношенной беременности поступает в тяжелом состоянии в родильный дом. Жалобы и клиническая картина (высокая гипертензия, тахикардия, одышка, общий отек, высокая протеинурия) свидетельствуют о крайней серьезности ситуации.

Со слов больной, длительность плохого состояния — не менее 4 суток, то есть клиническая картина преэклампсии уже затянута. Налицо клинические симптомы нарушения мозгового кровообращения, недостаточности функции печени, почек, внешнего дыхания, то есть все симптомы органной дисфункции. Учитыв-

вая порядок цифр АД и степень протеинурии, состояние следует расценивать как критическое с риском развития эклампсии, ПОНРП, необратимых изменений в жизненно важных органах. Единственным возможным шансом на спасение остается срочное абдоминальное родоразрешение.

Но этого не происходит. «Лечение тяжелой преэклампсии» продолжается 19 часов и включает в себя совсем не те действия, которые необходимы.

Имелись показания к срочной коррекции высокой артериальной гипертензии внутривенным введением клофелина или верапамила, о чем сказано выше. Коррекцию следовало проводить при инфузии небольшого объема (500–700 мл) раствора электролитов (болюс). Такая инфузия, во-первых, увеличивает объем циркулирующей плазмы и, следовательно, обеспечивает более адекватную реакцию сосудов на антигипертензивные препараты, а во-вторых, позволяет оценить функцию почек.

Уместно повторить, что преэклампсия всегда сопровождается гиповолемией и гемоконцентрацией. Наличие отеков не исключает, а подтверждает именно такой вариант событий: изменение осмотического градиента плазмы способствует ее уходу в интерстиций. Поэтому олигурия в случаях преэклампсии может быть как следствием ОПН, так и следствием гиповолемии. Введение небольших объемов изотонического раствора натрия хлорида способствует увеличению оттока мочи при сохранной функции почек (ответ на увеличение объема плазмы) и не влияет на отток мочи в случае ОПН.

В данном случае «лечение» проводят в противоположном направлении.

Отсутствует назначение антигипертензивных препаратов с внутривенной инфузией раствора электролитов, но введены лазикс, эуфиллин, которые усиливают гиповолемию и, следовательно, усиливают вазоспазм. Магнезиальная терапия ограничена введением 10 мл 25% раствора.

Обследование крайне скудное, нет определения креатинина, других важных биохимических параметров. Не осмотрена анестезиологом, окулистом, невропатологом, терапевтом.

Закономерное следствие такого наблюдения и «лечения тяжелой преэклампсии» — ухудшение состояния. При консультативном осмотре ко всем клиническим симптомам добавлена «заторможенность». По лабораторным данным — рост протеинурии (6,6 г/л). Очевидно, что в этот момент единственным следствием осмотра должно было быть срочное оперативное родоразрешение.

Но этого снова не происходит. Заключение: «Продолжить лечение преэклампсии. При ухудшении состояния — кесарево сечение». То есть состояние беременной еще недостаточно «ухудшилось», следует подождать.

В это же время выполнена амниотомия, цель которой очевидна — индуцировать родовую деятельность, но смысла в этом вмешательстве нет. Амниотомия выполнена при «легковозбудимой матке», сформированной и не готовой к родам шейке матки. Родовой деятельности нет и роды через естественные родовые пути маловероятны, но счет безводному промежутку со всеми известными последствиями открыт. В то же время логичным следствием амниотомии должна была стать операция кесарева сечения.

Через 3 часа от последнего осмотра на фоне отмеченной выше клиники развивается острая дыхательная недостаточность. Это осложнение, наконец, застав-

ляет прибегнуть к помощи анестезиолога и произвести оперативное родоразрешение. Однако время упущено, и необратимость ситуации очевидна.

Возвращаясь к поступлению беременной в стационар, следует отметить, что симптомы дыхательной недостаточности у нее имелись уже в это время. Одышка беспокоила в течение нескольких дней до госпитализации и сохранялась весь период пребывания в родильном доме. Но только развитие клиники острой дыхательной недостаточности (ОРДВ) заставило перевести больную на ИВЛ и произвести операцию кесарева сечения.

Через 2,5 ч после кесарева сечения у родильницы развилась клиника отека легких. Состояние респираторного дистресс-синдрома прогрессировало и явилось одной из основных причин перевода в многопрофильную больницу.

В патологоанатомическом диагнозе первым осложнением преэклампсии обозначены «синдром шокового легкого», «резко выраженный отек легких».

Отсроченность оперативного родоразрешения способствовала развитию необратимых изменений в мозговых структурах. Очевидное начало отека мозга связано с жалобами на мелькание «мушек», головную боль на фоне высокой артериальной гипертензии. Но коррекция артериальной гипертензии отсутствует, беременная не родоразрешена, и появляется «заторможенность» с прогрессирующим ухудшением контактов с окружающими, что отмечено при осмотре через 19 ч «лечения» и прогрессирует вплоть до развития ОДН.

После родоразрешения у больной диагностируют кому, в состоянии которой она остается вплоть до гибели. Связь ОДН с развитием мозговой комы можно объяснить усилением гипоксии мозга в этот период.

Тяжесть поражения структур мозга также отражена в патологоанатомическом исследовании: множественные очаговые выпадения нейронов преимущественно в лобных долях и стволе головного мозга.

Нет абсолютной ясности в отношении фонового состояния почек. Клиническими признаками почечной недостаточности при поступлении были генерализованный отек и быстрое развитие полиурической стадии ОПН. Одновременно наблюдалось постепенное повышение концентрации мочевины (17,8–33,9 ммоль/л) и быстрое увеличение степени протеинурии (3,3–6,6 г/л). В больнице определена необходимость проведения сеансов гемодиализа.

На секции отмечен очаговый нефронекроз, но нет указаний на хроническую болезнь почек. Вместе с тем высокая степень протеинурии, раннее начало, длительное течение и относительная тяжесть гипертонической болезни, осложнение предыдущих беременностей преэклампсией заставляют думать о таком фоновом заболевании почек, как гломерулонефрит.

Врачебное правило: «есть диагноз — есть лечение». Соответственно, не может быть правильного лечения без диагноза или при неполном диагнозе. Отсутствие правильной оценки конкретной ситуации — частая проблема в ведении пациентов разного профиля. С этой проблемой, как правило, приходится сталкиваться и на клинических разборах акушерских ситуаций.

Не исключение и этот случай. Выше обсуждён вопрос о недооценке тяжести осложнения и состояния беременной до родоразрешения. Но та же недооценка сохраняется и после операции кесарева сечения. Запись на 4-е сутки: «Состояние после отека легких и головного мозга. Постгипоксическая энцефалопатия».

Возникает вопрос: почему «пост-», если наблюдается прогрессирующая легочная недостаточность, и куда делся отек мозга?

Те же замечания к врачам больницы. Кроме того, в больнице развиваются гнойный трахеобронхит, бронхопневмония. Постоянна высокая лихорадка, изменения в анализах крови указывают на воспалительный процесс. Но диагнозы этой патологии появляются с опозданием, антибактериальное лечение недостаточно.

Как и в других случаях, здесь также отмечены типичные ошибки инфузионной тактики. Впечатление, что компоненты инфузионного лечения в большинстве случаев зависят от предпочтений врача или других факторов (наличие, доступность и др.), но не от необходимости сохранения или нормализации водно-электролитного баланса. Поэтому вводят всё (преимущественно синтетические коллоидные растворы, осмодиуретики и изотонический раствор натрия хлорида), но без учета осмоляльности плазмы, показаний и противопоказаний к тем или иным ингредиентам. Такой подход особенно характерен для отделений интенсивной терапии больниц.

Перечисленные выше упущения в ведении больной, тем не менее, не позволяют считать, что смерть ее была предотвратима. Учитывая тяжесть состояния беременной уже при поступлении, нельзя с уверенностью сказать, что адекватная интенсивная терапия со срочным родоразрешением, своевременным анестезиологическим пособием и правильной медикаментозной поддержкой могла бы спасти больную.

14.

Н., 35 лет, соматический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: хламидиоз, эрозия шейки матки. Акушерский анамнез: одни роды без осложнений, два искусственных аборта.

На учете в женской консультации с 9/10 недели беременности, 16 посещений.

ИМТ 23,5 кг/м² (62,5/164). Прибавка веса за 26 недель 8 кг с двумя периодами патологических прибавок (28 и 30 нед.). АД 120/85–130/90–120/90 мм рт.ст., в 36 недель (последняя явка) — 150/100 мм рт.ст. С 26/27 нед. — отеки, в 31/32 недели УЗ-диагноз фетоплацентарной недостаточности.

Обследование: Нв 122–135 г/л, эритроциты $3,66–4,1 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,0–4,9 \times 10^9/л$, формула без особенностей. Анализы мочи: ОП 1017–1012–1011–1014. С 19 недели протеинурия 0,5–0,033–0,066 г/л, лейкоциты 7–9, гиалиновые цилиндры 5–7 в полях зрения. Биохимические анализы без особенностей.

УЗИ почек: микролиты до 5 мм в левой почке.

Обследование в гематологическом центре в 34/35 нед.: признаки активации системы гемостаза со значительным усилением агрегации тромбоцитов по тестам с коллагеном, ристомичином и аденозиндифосфатом. Тенденция к снижению числа тромбоцитов ($170 \times 10^9/л$).

Последняя явка в консультацию в сроке 36 недель, диагноз: «Гестоз легкой степени, фетоплацентарная недостаточность». Госпитализирована в родильный дом.

При поступлении состояние расценено как удовлетворительное, АД 110/70–120/70 мм рт.ст. Помещена в отделение дородовой патологии с диагнозом: «Гестоз, легкая степень тяжести». Через 3,5 ч от поступления жалобы на появление сильной головной боли, АД 160/110 мм рт.ст., ЧСС 82 уд/мин.

Переведена в палату интенсивной терапии с целью «лечения гестоза и подготовки к родоразрешению». Назначены магниезиальная терапия, 4% раствор гидрокарбоната натрия, инфузии солевых растворов с сибазоном, дроперидолом.

В течение следующих 3 суток состояние расценивают как удовлетворительное, АД 150/110–140/90 мм рт.ст., после применения клофелина — 130/90–140/100–130/100–120/80 мм рт.ст. Суточный диурез 600,0/620,0–850,0/1100,0.

Обследование: общий белок 63 г/л, глюкоза плазмы 4,7 ммоль/л, общий билирубин 8,0 мкмоль/л, АЛТ 21 ед/л, АСТ 16 ед/л, креатинин 75 мкмоль/л, мочевины 4,7 ммоль/л, протромбиновый индекс 89%, фибриноген 2,0 г/л, тромбоциты 209×10^9 /л.

Анализ мочи: ОП 1010, белок 0,59 г/л, лейкоциты 3–4, гиалиновые цилиндры 1–2 в полях зрения.

Клинический анализ крови: Нв 131 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,1 \times 10^9$ /л, формула без особенностей.

После осмотра на 4-е сутки — диагноз: «Беременность 36/37 нед. Гестоз, средняя степень тяжести. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит. Фетоплацентарная недостаточность. Гипотрофия плода. Хламидиоз (санирован). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез».

Сделано заключение о необходимости родовозбуждения, учитывая длительное течение тяжелого гестоза и готовность родовых путей.

На следующие сутки утром спонтанное начало схваток, сразу же выполнена амниотомия — воды окрашены меконием. АД 120/70 мм рт.ст. В течение следующих часов схватки хорошей силы, прогрессирует раскрытие шейки матки. Введены клофелин, гинипрал, 5% раствор глюкозы.

Через 4 ч от начала схваток пожаловалась на боли в области правого подреберья с иррадиацией в спину. При пальпации отмечена болезненность в области желчного пузыря. Введены реополиглюкин 200 мл и но-шпа 4,0 мл внутривенно. Еще через 1,5 ч — роды плодом весом 2150,0 г, длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 3/4 балла (умер через сутки вследствие синдрома аспирации мекония, РДС). В родах произведена перинеотомия. Самостоятельное рождение последа через 10 мин, кровопотеря 200 мл.

Сразу после окончания родов: резкие боли в животе с усилением в правом подреберье, иррадиируют в подлопаточную область. Сухость во рту. Озноб. Бледность кожи и слизистых оболочек. Край печени выступает на 4 см из-под реберной дуги, пальпация резко болезненна. АД 100/60 мм рт.ст. ЧСС 128 уд/мин. Температура 38,7 °С. При плотной матке — кровотечение, кровопотеря 350 мл. Кровотечение продолжается.

Введены кетамин, промедол, выполнено ручное обследование полости матки, наложение швов на разрыв шейки матки I степени и рану после перинеотомии. Кровотечение прекратилось, общая кровопотеря 900 мл. Мочи 100,0 мл.

После прекращения действия кетамина: боли в области печени продолжают. ЧСС 120 уд/мин, АД 130/90 мм рт.ст. Свежие лабораторные данные: общий белок 48 г/л, АЛТ 100 ед/л, АСТ 95 ед/л, общий билирубин 27,9 мкмоль/л, Нв 98 г/л, эритроциты $3,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 150×10^9 /л, лейкоциты $15,9 \times 10^9$ /л. УЗИ печени: «нельзя исключить острый холецистит». Вызван хирург.

Состояние остается прежним, боли в области печени продолжают. Мочи за 3 часа 250 мл. Кровоточивость в местах пункций вен, инъекций. Введены гордокс, контрикал, СЗП.

Через 4,5 ч после родов выполнена лапароскопия (продолжительность 25 мин): печень увеличена в размерах, крупнозернистая с множеством петехиальных кровоизлияний в обеих долях. Желчный пузырь не изменен, не напряжен, не отечен, обычного цвета. Остальные органы брюшной полости без патологии.

По окончании операции из лапароскопических ран началось обильное кровоотделение. Одновременно возобновилось кровотечение из матки. Общая кровопотеря оценена в 1300,0 мл.

С целью остановки маточного кровотечения через 20 мин после его возобновления приступили к лапаротомии. Учитывая крайнюю тяжесть состояния больной, решено ограничиться суправагинальной гистерэктомией. Продолжительность операции 1 час, состояние во время операции терминальное. Операционная кровопотеря оценена в 700,0 мл. Получено 400,0 мл мочи.

Данные гематологической бригады (к концу операции суправагинальной гистерэктомии): Hb 80 г/л, эритроциты $2,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $20 \times 10^9/л$. Время свертывания не определяется. АПТВ более 5 мин, протромбиновый индекс 38%, концентрация фибриногена 1,0 г/л, лизис эуглобулинов более 1,5 ч. Заключение: выраженная гипокоагуляция, обусловленная ДВС-синдромом и глубокой печеночной недостаточностью.

Через 30 мин после операции зафиксирована фибрилляция желудочков и асистолия. Реанимация без эффекта. Смерть спустя 10 ч после окончания родов и 5 сут от поступления в родильный дом.

Заключительный диагноз. Роды 2-е на 37 неделе беременности. Отягощенный соматический (мочекаменная болезнь) и гинекологический анамнез (хламидиоз). Преэклампсия. HELLP-синдром. ДВС-синдром. Субкапсулярная гематома печени. Маточное кровотечение. Разрыв шейки матки I степени. Полиорганная недостаточность.

Операции: перинеотомия. Ручное обследование полости матки. Зашивание разрыва шейки матки. Перинеорафия. Диагностическая лапароскопия. Лапаротомия по Пфанненштилю: суправагинальная гистерэктомия без придатков. Катетеризация правой подключичной вены. Гемотрансфузия.

Патологоанатомический диагноз. Роды вторые при сроке 37 нед., осложненные преэклампсией.

Осложнения. Синдром ДВС: мелко- и крупноочаговые кровоизлияния под эндокард левого желудочка, в париетальной и висцеральной плевре, в брюшине, слизистой оболочке трахеобронхиального дерева и в паренхиме нижних долей обоих легких, в капсуле поджелудочной железы, слизистой оболочке мочевого пузыря, в обоих надпочечниках. Крупноочаговые кровоизлияния под кожей в зоне оперативных вмешательств, тромбоцитопения и гипофибриногенемия. Кровоизлияние в желтое тело правого яичника. Отек поджелудочной железы на фоне ее аутолитических изменений, очаговые кровоизлияния в слизистой оболочке желчного пузыря и паренхиме селезенки.

Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек. Двусторонний гидроторакс (по 150 мл). Гидроперикард (250 мл). Асцит. Малоковие коркового вещества обоих почек.

Гепатомегалия (2450,0 г), мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, множественные дисциркуляторные некрозы печеночной паренхимы с множественными свежими очаговыми и сливными кровоизлияниями. Кровоизлияние под капсулу печени.

Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие заболевания: хронический атрофический гастрит. Нодозная гиперплазия коры обоих надпочечников. Атеросклероз аорты в стадии липидных пятен и фиброзных головок.

Заключение. Причина смерти родильницы — массивная кровопотеря на фоне преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом.

Фактическая продолжительность кровотечения 8 часов, то есть с первых минут послеродового периода до развития терминального состояния с концом операции суправагинальной гистерэктомии. Причина кровотечения — недостаточность системы гемостаза, связанная как с синдромом ДВС вследствие длительно текущего тяжелого гестоза, так и с нарушением биосинтеза прокоагулянтов вследствие тяжелого HELLP-синдрома.

Если учесть, что на фоне прогрессирующей коагулопатии производились еще и оперативные вмешательства (диагностическая лапароскопия, суправагинальная гистерэктомия), то очевиден объем недостаточно учтенной общей кровопотери.

К сожалению, только в терминальном периоде у больной заподозрен HELLP-синдром, недооценен вклад коагулопатии в генез послеродового кровотечения, в связи с чем запоздало вызвана гематологическая бригада, а коррекция нарушений гемостаза собственными силами обеспечивала лишь кратковременный и недостаточный эффект. Не показанной в этих условиях была операция суправагинальной гистерэктомии, выполненная фактически на погибающей больной.

Регулярное наблюдение в женской консультации и четырехдневное пребывание в родильном доме не смогли подготовить врачей к той критической ситуации, с которой они столкнулись в раннем послеродовом периоде. Отсутствовало представление об истинной тяжести гестоза, отсутствовало представление о степени поражения тех или иных органов и систем, в частности — тяжести поражения печени. Доказательством этому — потеря времени на вызов и ожидание хирурга и производство ненужной операции диагностической лапароскопии вместо своевременной и правильной коррекции гематологических нарушений.

Неготовность врачей к событиям в послеродовом периоде свидетельствует о двух стандартных упущениях: 1) недостаточном внимании к клинике гестоза, имевшейся у беременной; 2) неполноценном и некачественном обследовании.

Женскую консультацию беременная посетила 16 раз, что позволяло отследить динамику событий.

Имелись следующие отклонения в течении беременности:

- 1) с 19 недель постоянная протеинурия до 0,5 г/л, лейкоцитурия и гипо-изостенурия; в почках микролиты;
- 2) с 28 недель патологические прибавки веса (+3,2 кг за 3 недели и +3 кг за одну неделю), отечный синдром;
- 3) гипотрофия плода; диагноз фетоплацентарной недостаточности в 32 недели;
- 4) в 34/35 недель при обследовании в гематологическом центре — снижение числа тромбоцитов; тесты с ристомицином, коллагеном, АДФ свидетельствуют о повышении агрегации тромбоцитов на 40–45%;
- 5) в день госпитализации беременная сообщает о том, что накануне повысилось АД до 150/100 мм рт.ст.

То есть данные свидетельствуют о раннем развитии гестоза с постепенным нарастанием тяжести, развитием гипотрофии плода и сочетанием с хронической патологией почек.

Биохимические показатели при беременности не исследованы, отмеченные данные не учтены. С диагнозом «преэклампсия, легкая степень» направлена в стационар. Этот диагноз без колебаний принят в акушерском стационаре, беременная отправлена на «лечение» в отделение дородовой патологии. В результате двухдневного «лечения» отмечено снижение диуреза, АД 160/110 мм рт.ст., жалобы на головную боль. Беременную переводят в палату интенсивной терапии и продолжают то же «лечение» еще четверо суток. Клиническая картина тяжелого поражения печени, которая, несомненно, имела у пациентки в это время, полностью просмотрена.

Трудно представить, чтобы морфологические изменения печени (гепатомегалия, множественные некрозы печеночной паренхимы с множественными кровоизлияниями в ткань и под капсулу) не проявлялись хотя бы в течение последних 6–7 дней, тем более во время родов. Наверное, имелись жалобы на тяжесть в правом подреберье, боли в эпигастрии, диспепсические нарушения. Но такие сведения не отмечены, так как остались вне сферы внимания врачей. Наконец, увеличенная печень (масса 2500 г при норме 1500–1600 г) не могла не пальпироваться при обычном осмотре беременной.

Не оценена должным образом длительность клинической картины осложнения (не менее 14–16 недель), нарастание его тяжести. Крайне скудно обследование, а полученные данные, соответственно, не оценены. Так, на 3 сутки от поступления отмечено снижение концентрации фибриногена (2 г/л) и протромбина по Квику (89%). Эти данные, свидетельствующие о вероятности нарушения печеночного биосинтеза прокоагулянтов и риске осложнения родов кровотечением, остались без внимания. В течение следующих 4 суток повторного исследования гемостаза не сделано.

Задержка с родоразрешением способствовала утяжелению изменений, связанных с HELLP-синдромом, прогрессивному нарастанию степени тромбоцитопении ($20 \times 10^9/\text{л}$ в момент кровотечения), усилению гемолиза и другим изменениям.

К сожалению, прочные позиции у врачей занимает неверное убеждение, что несколько дней или недель стационарного «лечения» могут облегчить тяжесть гестоза. В настоящем случае снижение АД со 160/100 до 130/90 мм рт.ст. у беременной расценено как «улучшение» клиники с возможностью дальнейшего наблюдения.

Но нельзя добиться «улучшения» в течении гестоза на фоне прогрессирующей беременности. Поэтому задача стационара — провести выжидательное лечение желательно до срока беременности, когда ее прекращение не повлияет отрицательным образом на состояние плода. В настоящее время такой пограничный срок соответствует 35 нед. Родоразрешение в 35 недель и более уже не угрожает рожденному плоду.

Проведение выжидательного лечения предполагает очень тщательный клинический, лабораторный и аппаратный контроль состояния матери и плода. Результаты такого мониторинга определяют допустимость или невозможность продолжения беременности в любой момент наблюдения.

В связи с такой позицией непонятны заключения «родоразрешить через 12 часов», «родоразрешить через два дня, начав подготовку к родам» и т.д.

Преэклампсия — слишком опасное осложнение, которое не позволяет планировать сроки окончания беременности: многие нежелательные события могут развиваться на любом отрезке времени. Наличие показаний к родоразрешению, то есть свидетельство рисков сохранения имеющейся ситуации, предполагает конкретное действие.

Возвращаясь к обсуждению настоящего случая, необходимо остановиться на методе родоразрешения. Можно допустить целесообразность родового наблюдения в течение 1–2 суток, но при ухудшении состояния на третьи сутки было показано родоразрешение операцией кесарева сечения. К 7-м суткам резко ухуд-

шилось состояние не только матери, но и плода. Очевидно, что гипоксия плода была связана с развитием острой плацентарной недостаточности. Гипоксия плода диагностирована при амниотомии (воды с меконием) и продолжалась весь родовой акт, включая нерегулируемый период изгнания (всего более 5 ч).

Возможно, операция кесарева сечения, выполненная сразу после амниотомии, тем более на несколько дней раньше, позволила бы избежать гибели плода вследствие аспирации мекония. К сожалению, отсутствовал мониторинг состояния плода (КТГ, УЗИ с доплерометрией маточного, плацентарного и плодового кровотока) в процессе наблюдения беременности.

Почти в каждом случае анализа врачебной тактики при гестозе приходится сталкиваться с проблемами лабораторной диагностики. Этот случай не является исключением. Между тем стандарт обследования и качество лабораторной диагностики решают многие вопросы не только в правильной оценке тяжести гестоза, но и в определении преимущественного повреждения тех или иных органов и систем.

Так, известно, что номенклатура «HELLP-синдром» — это обобщение трех лабораторных параметров: гемолиза, повышения концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови и снижения числа тромбоцитов. Согласно современным представлениям для диагноза патологии достаточно наличия двух или даже одного лабораторного критерия при условии соответствующей клинической картины.

Какое обследование было выполнено в данном случае?

На следующие сутки после поступления беременной в родильный дом все ответы лабораторных анализов свидетельствуют о полнейшем благополучии. Благополучны показатели АЛТ (21 ед/л), АСТ (16 ед/л), нормальное число тромбоцитов ($209 \times 10^9/\text{л}$), билирубин 8,0 мкмоль/л.

Но так ли это? Представленному благополучию не соответствуют сниженная концентрация фибриногена (2,0 г/л) и сниженный протромбиновый индекс (89%). Биосинтез протромбина и фибриногена — это функция печени. Снижение указанных параметров являлось основанием проверить данные исследования.

Однако следующее исследование производят только через три дня, уже на фоне развития событий послеродового периода: АЛТ 100 ед/л, АСТ 95 ед/л, число тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$, общий билирубин 27,9 мкмоль/л.

15.

Н., инженер. В браке. Соматический и гинекологический анамнез без особенностей. Акушерский анамнез: 2 самопроизвольных аборта в сроках 7/8 и 19/20 нед., 1 искусственный аборт и одни срочные роды без осложнений.

Посещение женской консультации с 17/18 нед., всего 8 явок, последняя в 34 недели. ИМТ 20,5 кг/м² (61,0/172). Общая прибавка веса за 16 недель 10,0 кг. Патологические прибавки с 25 нед. (2,5–3,7 кг за 2 недели). УЗ скрининг: дихориальная диамниотическая двойня с задержкой развития 2-го плода. АД 112/68–109/60–110/68 мм рт.ст. Анализы мочи: отклонений не отмечено. Нб 118–122–117 г/л. Патронаж в связи с пропущенным сроком приема, прийти отказалась.

Через 3 недели от последнего посещения консультации госпитализация в родильный дом в связи с началом родовой деятельности и ранним излитием вод.

Общее состояние удовлетворительное. АД 125/90 мм рт.ст., ЧСС 74 уд/мин. Отеки голеней, стоп. Матка соответствует доношенному сроку беременности. Плоды в головном и тазовом предлежании, сердцебиение ясное, ритмичное. Вагинальное исследование: раскрытие маточного зева 6 см. Плодного пузыря нет. Диагноз: «Роды вторые, срочные, на 37-й неделе беременности. Дихориальная диамниотическая двойня. Отягощенный акушерский анамнез. Раннее излитие вод 1-го плода. Гестоз, легкая степень».

Схватки в хорошем темпе. АД 125/90–125/100 мм рт.ст. Применены баралгин на изотоническом растворе натрия хлорида и 5% глюкоза 200,0 мл, милдронат 500 мг (5 мл) внутривенно.

Через 3 ч 20 мин от поступления с интервалом в 5 мин родились плоды 2769,0/48 и 1998,0/47 соответственно в головном и чистом ягодичном предлежании с оценкой по шкале Апгар 8/9 и 7/8 баллов. В родах выполнена перинеотомия. Послеродовой период без особенностей. Осмотр, наложение швов. Кровопотеря 300 мл.

Через 2 часа перевод в послеродовое отделение. Утренний обход: жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Статус соответствует первым суткам послеродового периода. АД 120/80 мм рт.ст., ЧСС 76 уд/мин.

Через 5,5 ч — вызов дежурного врача. Жалобы на головную боль, пелену перед глазами. В сознании, заторможена, односложно отвечает на вопросы. АД 190/100–180/110 мм рт.ст., ЧСС 86 уд/мин, ЧД 16/мин. Живот мягкий, безболезненный, тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области нет. Матка плотная, выделения обычные для послеродового периода.

Срочный перевод в палату интенсивной терапии, интубация трахеи и начало ИВЛ. С антигипертензивной целью двукратно внутривенно введен 1,0 мл 5% раствора пентамина, начато внутривенное введение магния сульфата (2,0 г/ч).

Данные обследования: в моче (ОП 1010) белок 1,4 г/л, гиалиновые и эритроцитарные цилиндры, соответственно 8–10 и 2–3 в полях зрения, клетки плоского эпителия.

АЛТ 567–616 ед/л, АСТ 348–366 ед/л, общий билирубин 39,5–48,9 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, креатинин 41–40 мкмоль/л, фибриноген 5,85–6,0 г/л, гемолиз.

Клинический анализ крови: Hb 147 г/л, эритроциты $4,76\text{--}5,07 \times 10^{12}/\text{л}$, Ht 0,399–0,489 л/л, тромбоциты $31\text{--}27 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $13,2\text{--}14,7 \times 10^9/\text{л}$.

Через 2–3 ч состояние без положительной динамики. Появилось желтушное окрашивание кожи. Пальпируется край печени: +1,5 см из-под реберной дуги. АД 150/100 мм рт.ст. ЧСС 64 уд/мин. SatO₂ 99%. Фотореакция зрачков живая. Заподозрено развитие HELLP-синдрома, начато введение плазмы. Также применены гордокс, этамзилат, повторно — сибазон.

УЗИ брюшной полости: размеры печени 142 × 25 × 4 см, эхоструктура не изменена. Желчный пузырь: конкрементов нет. Спленомегалия. Матка в состоянии инволюции.

Через 12 ч от момента ухудшения — состояние без изменений, диурез недостаточный. С целью оценки неврологического статуса отменена седативная поддержка. Отмечено быстрое ухудшение состояния: фотореакция зрачков отсутствует, корнеальные рефлексy отсутствуют. АД 100/60–110/60 мм рт.ст. ЧСС 65 уд/мин. Заподозрено кровоизлияние в мозг.

Невролог: кома II ст., отек головного мозга, нуждается в лечении в многопрофильной больнице.

Офтальмолог: застойные диски зрительных нервов.

Следующие 3–4 ч в состоянии больной прогрессирует отрицательная динамика, АД 90/60–80/50 мм рт.ст., поддерживается введением дексаметазона и волювена. С момента ухудшения состояния и до перевода (17 ч) введено 1750,0 мл растворов, диурез 3800,0 мл.

Через 29 ч после родов и 19 ч после развития мозговой симптоматики осуществлен перевод в нейрохирургическое отделение многопрофильной больницы.

Доставлена в крайне тяжелом состоянии: атония, арефлексия. АД 90/50 мм рт.ст., ЧСС 54 уд/мин.

Компьютерная томография: внутримозговая гематома в лобно-височно-теменной области справа с прорывом в желудочковую систему мозга. Отек, дислокация головного мозга.

Консилиум. Заключение: хирургическое лечение не представляется возможным. Прогноз неблагоприятен.

Оставлена на ИВЛ и поддерживающей терапии. Смерть через 64 ч от момента перевода, на 4-е сутки после родов.

Заключительный диагноз. Роды 2-е, срочные, двойня. Послеродовой период, 4-е сутки. Преэклампсия. HELLP-синдром. Паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы. Отек, дислокация головного мозга. Перинеотомия. Швы.

Патологоанатомический диагноз. Кровоизлияние в глубокие отделы правого полушария головного мозга с формированием внутримозговой гематомы массой 85 г.

Роды 2-е, срочные, в 37 нед. Двойня. Преэклампсия тяжелой степени (по клиническим данным). HELLP-синдром. Резко выраженная паренхиматозная дистрофия и очаги некроза в печени, острое неравномерное полнокровие внутренних органов.

Заключение. Непосредственная причина смерти роженицы очевидна: массивное внутречерепное кровоизлияние, индуцированное преэклампсией, развившейся на фоне многоплодной беременности. Очевидно, что с момента появления неврологических симптомов через 10 ч после родов смерть роженицы была непредотвратима.

Можно ли было предвидеть подобный вариант событий у роженицы с неотягощенным соматическим анамнезом и достаточно стертой клиникой гестоза до заключительного этапа? Наверное, нет. В то же время очевидны определенные упущения на этапах наблюдения в женской консультации и в родильном доме.

Первый вопрос к женской консультации — объем и качество лабораторного обследования, то есть вопрос, который возникает при анализе многих случаев материнской смертности. В течение всего периода наблюдения выполнен лишь один развернутый клинический анализ крови. Некачественно выполнены все три анализа мочи: ни в одном не оценена относительная плотность, сомнительны данные микроскопии осадка. Но такое положение, видимо, устраивает врача, наблюдающего беременную. Полностью отсутствует биохимический скрининг, без которого нельзя оценить функцию печени, почек, уровень гликемии, состояние системы гемостаза и др.

Неизбежным следствием шаблонного подхода к наблюдению всегда является неправильное представление о течении беременности и возникающих осложнениях. Подобный ход событий прослеживается и в данном случае, когда частично не выявлены, а частично не учтены особенности течения многоплодной беременности у женщины с отягощенным акушерским анамнезом. Остались без внимания патологические прибавки веса, указывавшие на начало развития гестоза (24/25 нед.). При наблюдении в течение 9 недель (24/25 — 33/34 нед.) осложнение беременности гестозом не диагностировано. В течение последних 3 недель беременности (34/37 нед.) пациентка вообще осталась без врачебного наблюдения и обследования. Очевиден вклад этих 3 недель в исход случая.

Представленные выше замечания типичны, не содержат ничего нового, но их цель — еще раз подчеркнуть необходимость внимательного отношения к малейшим отклонениям в течении беременности, которые при кажущейся их малой значительности могут иметь роковые последствия.

Стертость, «легкость» течения гестоза с «внезапным» быстрым его утяжелением встречается не так уж редко. Реальную помощь своевременному диагнозу в таких случаях оказывает качественное всестороннее обследование. Но как раз такое обследование, как правило, выпадает из скрининга гестоза.

Второй очень важный момент — преемственность наблюдения. Связь «женская консультация — родильный дом» со своевременной передачей пациентки в стационар способна предотвратить многие нежелательные исходы беременности.

В данном случае такая преемственность полностью отсутствовала.

В родильный дом пациентка поступила с длительностью гестоза не менее 11/12 нед. и отсутствием данных о течении последних 3 недель беременности (динамика АД, наличие протеинурии, биохимические тесты и др.). Уже это обстоятельство в сочетании с прибавкой веса (10 кг за 16 нед.), отеками, нерезкой гипертензией с преимущественным повышением диастолического АД на фоне сравнительно низких цифр АД во время беременности заставляло серьезнее отнестись к имеющемуся осложнению. Дополнительным отягчающим моментом являлась многоплодная беременность. Но в диагнозе звучит «чистый гестоз, лёгкая степень». Этот диагноз поставлен во время родов. Кроме однократного введения баралгина, другой защиты не используют, роды двумя детьми протекают быстро (общая продолжительность 7 ч). Нет дополнительной защиты родильницы при осмотре родовых путей и наложении швов. Перевод в палату и стандартная запись утреннего осмотра не предусматривают седативных препаратов, курса магнезиальной терапии, дополнительных осмотров родильницы и дополнительного мониторинга АД.

Отсутствие этих мер, безусловно, было связано с недооценкой осложнения, трактованного как «чистый гестоз лёгкой степени». Между тем результаты первого обследования уже свидетельствовали о серьезных проблемах: протеинурия 1,4 г/л, в осадке высокое содержание гиалиновых и эритроцитарных цилиндров.

Наряду с очень высокими показателями АЛТ (567 ед/л), АСТ (366 ед/л), общего билирубина (39,5 мкмоль/л) и фибриногена (5,85 г/л) отмечен гемолиз. Развитие гемолиза происходило на фоне выраженной степени гемоконцентрации (Hb 147 г/л, эритроциты $4,76 \times 10^{12}/л$, Ht 0,399 л/л), что свидетельствовало о серьезных нарушениях микрокровотока. Это же подтверждала тяжелая тромбоцитопения ($31 \times 10^9/л$). Данные указанных анализов не были учтены вплоть до экстренного вызова к пациентке, поэтому продолжения обследования и начала лечения не последовало в течение следующих 7 часов.

Есть вопросы к качеству осмотров больной. При ухудшении состояния записано: «болей в эпигастрии нет». Желтушное окрашивание кожи отмечено только через 3 ч от начала катастрофы, тогда же замечен выступающий край печени и заподозрен HELLP-синдром. Между тем гепатомегалия (масса 1900,0 г) и другие изменения печени, выявленные на аутопсии, не могли развиваться в течение нескольких часов. Очевидно, что увеличение размеров печени, возможно, и желтушное окрашивание уже имелись у пациентки в течение определенного времени,

а диагноз HELLP-синдрома был полностью представлен в первом лабораторном обследовании (гемолиз, повышение концентрации печеночных энзимов и тромбоцитопения).

Следует еще раз подчеркнуть, что отмеченные дефекты вряд ли могли повлиять на исход случая. Цель их клинического разбора — обратить внимание на то, что ни один отличающийся от нормы анализ, ни один симптом заболевания не должен проходить мимо внимания врача, а, напротив, получать соответствующую оценку.

Наконец, необходимо понять, что гестоз и его осложнения — это проявление чрезвычайно сложных и взаимосвязанных нарушений, происходящих в сосудистой системе, жизненно важных органах и тканях. Коррекция этих нарушений очень трудна и (с учетом многих нерешенных вопросов патогенеза) пока не до конца понятна. Не случайно в международных гайдлайнах и стандартах помощи при гестозе (преэклампсия) предлагают применение только хорошо изученных средств и препаратов, прошедших апробацию с помощью рандомизированных контролируемых исследований. Произвольное назначение тех или иных средств, показания к которым разработаны для других ситуаций, нежелательно и может быть опасным. Тем не менее, в отечественной практике такой подход к «лечению» наблюдается очень часто. Например, в данном случае в начале интенсивного лечения родильницы с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, на фоне АД 180/100–190/100 мм рт.ст. вводят 60 мг преднизолона, то есть препарата, который обладает гипертензивным эффектом и используется с этой целью при шоке разного генеза и критической артериальной гипотензии. Вероятное объяснение этому — развитие тяжелой тромбоцитопении, для лечения которой также применяют глюкокортикостероиды. Но причины тромбоцитопении разные, в данном случае — тяжелые нарушения микрокровотока с преимущественным поражением печени, то есть HELLP-синдром, требующий других подходов к лечению. Правило: не «лечить анализы», а лечить болезнь.

В отсутствии кровотечения с активацией фибринолитической системы и в условиях резкой гемоконцентрации с гиповолемией абсолютно не показанным было назначение антифибринолитического препарата аprotинина (гордокс повторно в дозах 200 и 400 тыс. ед.). То же можно сказать по поводу использованного во время родов милдроната — препарата, противопоказанного при беременности.

Литература

1. *Айламазян Э.К., Мозговая Е.В.* Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДэкспресс-информ, 2008
2. *Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н.* К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней, 1998, №1, С. 19–23
3. *Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н., Зайнулина М.С.* Тромбофилия и ее роль в развитии акушерской патологии // Эфферентная терапия, 2004, № 3, С. 13–18.
4. *Алексеев С.А., Гаин Ю.М., Леонович С.И.* Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение // Молодечно, Белоруссия, 2001, 265 с.
5. *Бобров С.А.* Современный взгляд на патогенез дефицита железа у беременных женщин // Вестник СПбМАПО, 2009, №3, С. 101–106.
6. *Бровкин Д.П.* Эклампсия. — М., 1948
7. *Бровкин Д.П.* Профилактика и лечение эклампсии // Акуш. и гин., 1953, №3, С. 21–26.
8. *Бурухина А.Н., Пасман Н.М.* Гестоз — болезнь адаптации. — Новосибирск, 2001
9. *Быстрицкая Т.С.* Гестозы беременных. Профилактика тяжелых форм. — Благовещенск, 1995.
10. *Воронин К.В., Маневич Л.Е.* Осложнения тяжелого позднего токсикоза и интенсивная терапия / В кн.: Родовспоможение при позднем токсикозе беременных. — Киев, 1986, С. 98–109
11. *Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А.* Синдром энтеральной недостаточности при перитоните. — Минск: Молодечно, 2001, 267 с.
12. *Зайнулина М.С.* К вопросу о патогенетических механизмах ПОНРП // Журнал акушерства и женских болезней, 2004, № 4, С. 19–25.

13. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: ФЭН, 2000.
14. *Зубаиров Д.М.* О непрерывности процесса гемокоагуляции в организме // Казанский Мед. ЖБ, 1961, 42, № 2, С. 16–24.
15. *Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д.* Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. — М.: ГеотарМедиа, 2009, 169 с.
16. *Ильин И.В., Расстригин Н.Н., Суханова Л.П.* Осложнения при проведении интенсивной терапии у больных с тяжелыми формами позднего токсикоза // Акуш. и гин., 1977, № 6, С. 15–18.
17. *Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А.* Невынашивание беременности. — СПб, 2003.
18. *Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Комаров Е.К.* и соавт. Применение препаратов магния при сочетанных формах гестоза, профилактика и лечение. — СПб.: Из-во Н-Л, 2012.
19. *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010.
20. *Кузник Б.И., Патеюк В.Г.* Гипер-гипокоагуляционный синдром / В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М, 1981, С. 76–83.
21. *Лукьянов С.В., Белоусов Ю.Б.* Клиническая фармакология курантила. — М., 1998.
22. *Мачабели М.С.* Коагулопатические синдромы. — М.: Медицина, 1970, 304 с.
23. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, 12-е изд. — М., 1993.
24. *Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В.* и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия, 2001, №2, С. 63–66.
25. *Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С., Зубжицкая Л.Б.* Эффективность применения фраксипарина у беременных с врожденной тромбофилией и синдромом задержки развития плода // Журнал Акушерства Женских Болезней, 2008, № 2, С. 12–17.
26. *Репина М.А., Корзо Т.М., Папаян Л.П., Красовская Г.А, Сумская Г.Ф.* Современные подходы к коррекции нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом. — СПб., 1998, С. 40–59.
27. *Репина М.А.* Преэклампсия и материнская смертность. — СПб.: МАПО, 2005, 207 с.
28. *Репина М.А., Лапина Е.Н., Сумская Г.Ф., Кузьмина-Крутецкая С.Р.* Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии // Журнал Акушерства Женских Болезней, 2006, 55, вып. 2., С. 3–10.
29. *Рогов В.А., Тареева И.Е., Сидоров И.С.* и др. Ацетилсалициловая кислота и курантил в профилактике осложнений беременности при гломерулонефрите и гипертонической болезни // Тер. Архив, 1993, Т. 65, №6, С. 65–68.
30. *Руда М.М., Арефьева Т.И., Трипотень М.И.* и др. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия // Российский физиол. журнал, 2009, Т. 95, №6, С. 39–58.
31. *Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Стрижаков А.Н., Курцер М.А, Радзинский В.Е., Шалина. Р.И.* Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? // Журнал акушерства и женских болезней, 2013, том 62, №1, С. 5–9.

32. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Эклампсия в современном акушерстве // Акуш. и гинек., 2010, №6, С. 4–10.
33. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве // Мат. 36-го конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности. — М., 2004, С. 194–195.
34. Савельева Г.М. Современные аспекты перинатологии. — Акуш. и гин., 1984, № 6, С. 12-15.
35. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Чухарева Н.А. и др. Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России: «Диалог II»: анализ результатов и пути решения проблемы // Фарматека, 2010, № 9, С. 41–45.
36. Фундаментальная и клиническая физиология / Под ред. А. Камкина, А. Каменского. — М.: Academia, 2004, 1080 с.
37. Шехтман М.М., Волпин Е.А., Туренко А.И., Заманская Э.М. Лечение гипертонического синдрома гемитонном и изобарином при некоторых заболеваниях у беременных // Акуш. и гин., 1977, № 3, С. 50–52.
38. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов / Методич. реком. Российского НИИ гематол. и трансфузиол. — СПб, 1996.
39. Aarnoudse J.G., Houthoff H.J., Weits J., Vellenga E., Huisjes H.J. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study // Br. J. Obstet. Gynaecol., 1986, 93:145–155.
40. Abernethy V.E., Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient // Crit. Care Clin., 2002; 18: 203–222.
41. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2013; 166: 117–123.
42. Abraham E., Laterre P.F., Garg R. et al. Drotrecogin alfa for adults with severe sepsis and a low risk of death // New Engl. J. Med., 2005; 353: 1332–1341.
43. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia, № 33, 2002. Obstet Gynaecol, 2002; 99:159–167.
44. Ahonen J., Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening postpartum haemorrhage // Br. J. Anaesth., 2005; 94: 592–595.
45. Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2002; 101: 6–14
46. Aline I., Corona-Miguel T. Maternal and perinatal outcomes of conservative management of severe preeclampsia at 28 weeks gestation // J. Perinat. Assoc. Philippines, 2002; 6: 48–55.
47. Alper A.B., Yi Y., Webber L.S. et al. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients // AM J. Perinatol., 2007; 24: 569–572.
48. American College of Obstetricians and Gynecologists / Hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol., 2013, V. 122, 1122–1131.
49. Ananth C.V., VanderWeele T.J. Placental abruption and perinatal mortality with preterm delivery as a mediator // Am. J. Epidemiol., 2011; 174: 99–108.
50. Ananth C.V., Wilcox A.J. Placental abruption and perinatal mortality in the United States // Am. J. Epidemiol., 2001; 153: 332–337.

51. *Araujo A.C., Leao M.D., Nobrega M.H.* et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP- syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 195: 129–133.
52. *Arias F., Mancilla-Jimenez R.* Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. Immunofluorescent evidence // *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 578–582.
53. *Asakura H., Ontachi Y., Mizutani T.* et al. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with DIC // *Eur. J. Haematol.*, 2001; 67: 170–175.
54. *Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.* et al. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: meta-analysis of individual patient data // *Lancet*, 2007, V. 369, 1791–1798.
55. *Astedt B., Hagerstrand I., Lecander I.* Cellular localization in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor // *Thromb Haemost.*, 1986., Vol. 56., 63–65.
56. *Attalah A.N., Hofmeyr G.J., Duleu L.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; CD001059.
57. *August Phyllis.* Kidney Disease and Hypertension in pregnancy / In: *Atlas of Diseases of the Kidney*, V. 4, chapter 10, Prime, 1999.
58. *Aukes A.M., De Goot J.C., Wiegman M.J.* et al. Long-term cerebral imaging after preeclampsia // *BJOG*, 2012; 119: 1117–1122.
59. *Avagliano L., Bulfamante G.R., Morabito A., Marconi A.M.* Abnormal spiral artery remodeling in the decidual segment during pregnancy // *J. Clin. Pathol.*, 2011; 64: 1064–1068.
60. *Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F.* et al. Magnesium sulfate in obstetrics: current data // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2004; 33: 510–517.
61. *Barton J.R., O'Brien J.M., Bergauer N.K.* et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001; 184: 979–983.
62. *Barton J.R., Sibai B.M.* Hepatic imaging in HELLP-syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996; 174: 1820–1827.
63. *Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D.* et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy // *Neurology*, 2006; 67: 424–429
64. *Bateman B.T., Shaw K.M., Kuklina E.V.* et al. Hypertension in women of reproductive age in the United States // *NHANES, 1999–2008, PLoS One*, 2012; 7: e36171.
65. *Beaufils M., Uzan s., Donsimoni R., Colau J.C.* Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy // *Lancet*, 1985; 1: 840–842.
66. *Belfort M., Anthoni J., Saade G.R., Allen J.C.* A comparison of magnesium sulfate and Nimodipine for the prevention of eclampsia // *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 304–311.
67. *Belfort M., Steven C., Sibai B.* Cerebral Hemodynamics in preeclampsia // *Obstet. Gynecol. Surv*, 2006; 61: 655–665.
68. *Belfort M., Allred J., Dildy G.* Magnesium sulfate decreases cerebral perfusion pressure in preeclampsia // *Hypertension Pregnancy*, 2008; 27: 315–327.
69. *Bellomo R., Chapman M., Finfer S.* et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial // *Lancet*, 2000; 356: 2139–2143.
70. *Benedetto C., Marozio L., Tancredi A.* et al. Biochemistry of HELLP syndrome // *Adv. Clin. Chem.*, 2011; 53: 85–104.
71. *Bergel E., Carroli G., Althabe F.* Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; CD001231.

72. *Berks D., Steegers E.A., Molas M., Visser W.* Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 2009; 114:1307–1314.
73. *Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F.* et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 699–709.
74. *Bernard G.R., Macias W.L., Joyce D.E.* et al. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis // *Crit. Care*, 2003; 7: 155–163.
75. *Bewley S., Creighton S.B.* “Near-miss” obstetric enquiry // *J. Obstet. Gynecol.*, 1997; 17: 26–29.
76. *Bick R.L.* Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response // *Sem. Thromb. Hemost.*, 1996; 22: 69–88.
77. *Borella P., Szilagyi A., Than G.* et al. Maternal plasma concentrations of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies // *Sci Total Environ*, 1990; 99: 67–76.
78. *Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H., van Geijn H.P.* Successful treatment of life-threatening postpartum haemorrhage with recombinant activated factor VII // *Obstet. Gynecol.*, 2003; 101: 1174–1176.
79. *Brace V., Penney G., Hall M.* Quantifying severe maternal morbidity: a Scottish population study // *BJOG*, 2004, 111: 481–484.
80. *Brewster U.C., Hayslett J.P.* Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy // *Obstet. Gynecol.*, 2005; 105: 1173–1176.
81. *Brivet F.G., Kleinknecht D.J., Loirat P., Landais P.J.* Acute renal failure in intensive care units // *Crit. Care Med.*, 1996; 24: 192–198.
82. *Brown M.A.* Preeclampsia: a lifelong disorder // *Med. J. Aust.*, 2003, 179: 182–184.
83. *Bucher H.C., Guyatt G.H., Cook R.J.* et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*, 1996; 275: 1113–1117.
84. *Bullo M.T., Tschumi S., Bucher B.S.* et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review // *Hypertension*, 2012, V. 60, 444–450.
85. *Burwick R.M., Feinberg B.B.* Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome // *Placenta*, 2013; 34: 201–203.
86. *Calhoun D.A., Oparil S.* Treatment of hypertensive crisis // *N. Engl. J. Med.*, 1990, V. 323, 1177–1183.
87. *Callaghan W.M., Creanga A.A., Kuklina E.V.* Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States // *Obstet. Gynecol.*, 2012; 120: 1029–1036.
88. *Cantu-Brito C., Arauz A., Aburto Y.* et al. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women // *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18: 819–825.
89. *Catanzarite V.A., Steinberg S.M., Mosley C.A.* et al. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death // *Am. J. Perinatol.*, 1995; 12: 310–313.
90. *Cavkaytar S., Ugurlu E.N., Karaer A.* et al. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? // *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007; 86: 648–651.

91. *Chammas M.E., Nguen T.M., Li M.A.* et al. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 853–858.
92. *Chappell L.C., Seed P.T., Briley A.L.* et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial // *Lancet*, 1999; 354: 810–816.
93. *Charbit B., Mandelbrot L., Samain E.* et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage // *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5: 266–273.
94. *Chari R.S., Friedman S.A., Schiff E.* et al. Is fetal neurologic and physical development accelerated in preeclampsia? // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996; 174: 829–832.
95. *Chesley L.C., Annitto J.E., Cosgrove R.A.* Pregnancy in the sisters and daughters of eclamptic women // *Pathol. Microbiol.*, 1961; 24: 662–666.
96. *Chhabra S., Kakani A.* Maternal mortality due to eclamptic and non- eclamptic hypertensive disorders: a challenge // *J. Obstet. Gynecol.*, 2007; 27: 25–29.
97. *Chhabra S., Qureshi A., Datta N.* Perinatal outcome with HELLP/partial HELLP complicating hypertensive disorders of pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol.*, 2006; 26: 531–533.
98. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group // *Lancet*, 1994, V. 343, 619–629.
99. *Clermont G., Acker C.G., Angus D.C.* et al. Renal failure in the ICU // *Kidney Int.*, 2002; 62: 986–996.
100. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no. 514: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 2011., V. 118., 1465–1468.
101. *Conrad K.P., Jeyabalan A., Danielson L.A.* et al. Role of relaxin in maternal renal vasodilatation of pregnancy // *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005; 1041: 147–151.
102. *Cook D.J., Crowther M.A., Meade M.O., Doukets J.* Prevalence, incidence and risk factors for venous thromboembolism in intensive care unit patients // *J. Crit. Care*, 2005; 20: 309–313.
103. *Cooper D.W., Brenneckes S.P., Wilton A.N.* Genetics of preeclampsia // *Hypertens. Preg.*, 1993; 12: 1–23
104. *Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G.* et al. Major congenital malformations after first – trimester exposure to ACE inhibitors// *New Engl. J. Med.*, 2006, V. 354, 2443–2451.
105. *Corrigan J.J.J., Jordan C.M.* Heparin therapy in septicemia with DIC // *New Engl. J. Med.*, 1970; 283: 778–782.
106. *Cote A.M., Firoz T., Mattman A.* et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 199: 625–630.
107. *Cote A.M., Brown M.A., Lam E.* et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women // *BMJ*, 2008; 336: 1003–1005.
108. *Cotton D.B., Jones M.M., Longmire S.* et al. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema // 1986, V. 154, 91–93.

109. *Cunningham F.G., Lindheimer M.D.* Hypertension in pregnancy // *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 927–932.
110. *Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F.* et al. Hypertensive disorders in pregnancy // *Williams Obstetrics*, 20-ed, Stanford, Connecticut, 1997, 694–695.
111. *Curtin W.M., Weinstein L.* A review of HELLP syndrome // *Journal of Perinatology*, 1999; 19: 138–143.
112. *Von Dadelszen P., Magee L.A.* Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis // *J. Obstet. Gynecol. Can.*, 2002; 24: 941–945.
113. *Dani R., Mendes G.S., Medeiros J.L.* et al. Study of the liver changes in preeclampsia and their possible connection with AFL of pregnancy // *Am. J. Gastroenterol.*, 1996; 91: 292–294.
114. *Davie C.A., O'Brien P.* Stroke and pregnancy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 2008; 79: 240–245.
115. *Davison J.M., Dunlop W.* Renal hemodynamic and tubular function normal human pregnancy // *Kidney Int.*, 1980; 18: 152–156.
116. *Davison J.M., Shiells E.A., Philips P.R., Lindheimer M.D.* Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy // *Am. J. Physiol.*, 1990; 258: 900–907.
117. *Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A.* et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2440–2448.
118. *Debaveye Y.A., Van de Berghe G.H.* Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? // *Anesth. Analg.*, 2004, 98: 461–468.
119. *Dekker G.A., Sibai B.M.* Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 179: 1359–1375.
120. *Dekker G.A., Sibai B.M.* Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 168: 214–217.
121. *Deng L., Bremme K., Hansson L.O., Blombäck M.* Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as markers of persisting endothelial damage in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 1994; 84: 941–945.
122. *Deng A., Engels K., Baylis C.* Impact of nitric oxide deficiency on blood pressure and glomerular hemodynamic adaptations to pregnancy in the rat // *Kidney Int.*, 1996; 50: 1132–1135.
123. *Denton M.D., Chertow G.M., Brady H.R.* «Renal-dose» dopamine for the treatment of acute renal failure // *Kidney Int.*, 1996; 50: 4–14.
124. *De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A.* et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, CD008873.
125. *Detti L., Mecacci F., Piccioli A.* et al. Postpartum heparin therapy for patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets is associated with significant hemorrhagic complications // *J. Perinatol.*, 2005; 25: 236–240.
126. *Dhainaut J.F., Joyce D.E., Pettila V.* et al. Treatment effects of drotrecogin alfa in patients with severe sepsis with or without overt DIC // *J. Thromb. Haemost.*, 2004; 26, 1924–1933.
127. *Domisse J.* Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia // *BJOG*, 1990, V. 97, 104–109.
128. *Douglas K.A., Redman C.W.* Eclampsia in the United Kingdom // *BMJ*, 1994; 309: 1395–1400.

129. *DuBose T.D., Warnock D.G., Mehta R.L.* et al. Acute renal failure in the 21st century // *Am. J. Kidney Dis.*, 1997; 29: 793–799.
130. *Duchesne J.C., Islam T.M., Stuke L.* et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy // *J. Trauma*, 2009; 67: 33–37.
131. *Duckitt K., Harrington D.* Risk factors for preeclampsia at antenatal booking // *BMJ*, 2005; 330: 565–572.
132. *Duley L.* Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1992; 99: 547–553.
133. *Duley L., Williams J., Henderson-Smart D.* Plasma volume expansion for treatment of women with preeclampsia // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD001805.
134. *Duley L., Henderson-Smart D.* Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD000128.
135. *Duley L., Henderson-Smart D.* Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD000127.
136. *Duley L., Henderson-Smart D., Knight M., King J.F.* Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004: CD004659.
137. *Duley L., Henderson-Smart D., Meher S.* Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006; 3: CD001449
138. *Duley L.* The global impact of preeclampsia end eclampsia // *Semin. Perinatol.*, 2009, 33: 130–137.
139. *During R., Schwartzlos G.* Effects of α -methyl dopa (Dopegyt) on blood pressure of hypertensive late pregnant patients // *Zbl. Gynäk.*, 1985, Bd.107, N6, 357–362.
140. *Durr J.A., Lindheimer M.D.* Diagnosis and management of diabetes insipidus during pregnancy // *Endocr. Pract.*, 1996; 2: 353–361.
141. *Duvekot J.J., Cheriex E.C., Pieters F.A.* et al. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 169: 1382–1392.
142. *Ehrenberg H.M., Mercer B.M.* Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 2006, V. 108, 233–238.
143. *Eknoyan G, Hostetter T., Bakris G.L.* et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: 617–622.
144. *Ellison J, Sattar N., Greer I.* HELLP syndrome: mechanisms and management // *Hosp. Med.*, 1999; 60: 243–249.
145. *Elovitz M.A., Ascher-Landsberg J., Saunders T., Phillippe M.* The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 674–681.
146. *Empson M., Marshburn P.B., Kutteh W.H.* et al. Interaction of heparin with recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials // *Obstet. Gynecol.*, 2002; 99: 135–144.
147. *Ertan A.K., Wagner S., Hendrik H.J.* et al. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome // *J. Perinat. Med.*, 2002; 30: 483–489.
148. *Estelles A., Gilabert J., Espana F.* et al. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, V. 165, 138–142.
149. European Society of Gynecology, Association for European Society Pediatric Cardiology, German Society for Gender Medicine et al. / Guidelines on the manage-

- ment of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart. J.*, 2011, V. 32, 3147–3197.
150. *Euser A.G., Bullinger L., Cipolla M.J.* Magnesium sulphate treatment decreases blood brain permeability during acute hypertension in pregnant rats // *Exp. Physiol.*, 2008, V. 93, 254–261.
 151. *Facchetti F., Marozio L., Frusca T.* et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 200: Issue, 1: 1–46.
 152. *Fenstein D.I.* Treatment of DIC (Review) // *Semin. Thromb. Hemost.*, 1988; 14: 351–362.
 153. *Fisher K.A., Luger A., Spargo B.H., Lindheimer M.D.* Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis // *Medicine*, 1981; 60: 267–274.
 154. *Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S.* et al. The assessment endothelial function from research into clinical practice // *Circulation*, 2012; 126: 753–767.
 155. *Flock R., Groten T., Fuhrmann R., Kreienberg R.* Nitric oxide metabolism ex vivo and in vitro in preeclampsia // *Acta Obst Gyn Scand.*, 1997, 76 (2): 21–22.
 156. *Friedman S.A., de Groot C.J., Taylor R.M.* et al. Plasma fibronectin as measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994; 170: 838–841.
 157. *Fry A.C., Farrington K.* Management of acute renal failure // *Postgrad. Med. J.*, 2006; 82: 106–118.
 158. *Galley N.F.* Renal-dose dopamine // *Lancet*, 2000; 356: 2112–2113.
 159. *Gaugler-Senden I.P., Berends A.L., de Groot C.J., Steegers E.A.* Severe very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008; 140: 171–177.
 160. *Geary M.* The HELLP syndrome // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997; 104: 887–891.
 161. *Gerbasi F.R., Bottoms S., Farag A., Mammen E.* Increased intravascular coagulation associated with pregnancy // *Obstet. Gynecol.*, 1990; 75: 385–389.
 162. *Gleeson R., Farrell J., Doyle M., Walshe J.J.* HELLP-syndrome a condition of varied presentation // *Ir. J. Med. Sci.*, 1996; 165: 265–267.
 163. *Grand'Maison S., Sauve N., Weber F.* et al. Hepatic rupture and hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome // *Obstet. Gynecol.*, 2012; 119: 617–625.
 164. *Greene M.F.* Magnesium sulfate for preeclampsia // *New Engl. J. Med.*, 2003; 348: 275–276.
 165. *Greenstein D., Henderson J.M., Boyer T.D.* Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia // *Gastroenterology*, 1994; 106: 1668–1671.
 166. *Greer I.A., Leask R., Hobson B.A.* et al. Endothelin, elastase and endothelial dysfunction in pregnancy-induced hypertension // *Lancet*, 1991; 337: 558–559.
 167. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation // *Brit. J. Haematol.*, 2009; 145: 24–33.
 168. *Gul A., Cebeci A., Aslan H.* Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP-syndrome // *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2005; 59: 113–118.
 169. *Hall D.R., Odendaal H.J., Kirsten G.F.* et al. Expectant management of early onset severe preeclampsia: perinatal outcome // *BJOG*, 2000; 107: 1258–1264.

170. *Hamano T.* Women with a history of preeclampsia should be monitored for the onset and progression of chronic kidney disease // *Nature Rev. Nephrol.*, 2009; 5: 8–9.
171. *Hanson R.S., Powrie R.O., Larson L.* Diabetes insipidus in pregnancy // *Obstet. Gynecol.*, 1997; 89: 816–817.
172. *O'Hara Padden M.* HELLP-syndrome: recognition and perinatal management // *Am. Fam. Physician.*, 1999; 60: 829–836.
173. *Haynes J., Laffan M., Plaat F.* Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage // *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2007; 16: 40–49.
174. *He S., Bremme K., Almqvist I., Blombäck M.* Decrease in plasminogen activator inhibitor type 2 related more to placental function and intrauterine fetal growth than to severity of preeclampsia // *Hyperten. Pregnancy*, 1996, V 15, 171–182.
175. *Hirschberg R., Koople J., Lipsett P.* et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor 1 in patients with acute renal failure // *Kidney Int.*, 1999; 55: 2423–2432.
176. *Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Attalah A.N., Duleu L.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010: CD001059.
177. *Hojo M., August P.* Calcium metabolism in normal and hypertensive pregnancy // *Semin. Nephrol.*, 1995; 15: 504–511.
178. *Horvath J.S., Phippard A., Korda A.* et al. Clonidine hydrochloride — a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy // *Obstet. Gynecol.*, 1985, V. 66, 634–638.
179. *Howell P.* Pre-eclampsia and the anaesthetist / In: *Lectures presented at the 7-th All-Russia Congress of anesthesiol. reanimatol.*, 2000, S.Pb., 60–63.
180. *Irfan S., Arain T.M., Shaukat A., Shahid A.* Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.*, 2004, V. 14, 75–78.
181. *Isler C.M., Rinehart B.K., Terrone D.A.* et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 181: 924–928.
182. *Jebbink J., Wolters A., Fernando F.* et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome — a review // *Biochim. Biophys. Acta.*, 2012; 1822: 1960–1969.
183. *Jolley J.A., Wing D.A.* Pyelonephritis in pregnancy // *Drugs*, 2010; 70: 1643–1655.
184. *Jones D.C. Hayslett J.P.* Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 226–232.
185. *Jungers P., Houillier P., Forget D.* et al. Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy // *Am. J. Kidney. Dis.*, 1991; 17: 116–122.
186. *Karalis I., Nadar S.K., Yemeni E.* et al. Platelet activation in pregnancy-induced hypertension // *Thromb. Res.*, 2005; 116: 377–383.
187. *Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E.* et al. Preeclampsia: a renal perspective // *Kidney Int.*, 2005; 67: 2101–2113.
188. *Katz A.I., Davison J.M., Hayslett J.P., Singson E.* Pregnancy in women with kidney disease // *Kidney Int.*, 1980; 18: 192–206.
189. *Katz L., Ramos M.M., Figueiroa J.N., Silva J.L.* Postpartum dexametasone for women with HELLP-syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 2008; 198: 283–295.
190. *Kawathekar P., Anusuya S.R., Srinivas P., Lagali S.* Diazepam in eclampsia / *Curr. Ther. Res.*, 1993, V. 15, 845–847.

191. *Kellum J.A., Decker J.M.* Use of dopamine in acute renal failure // *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 1526–1531.
192. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group* 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.*, 2013; Suppl 3: 1–150.
193. *Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A.* et al. Recombinant activated factor VII in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan // *Int. J. Hematol.*, 2012; 95: 57–63.
194. *Krikun G., Huang S.T., Schatz F.* et al. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction // *Thromb. Haemost.*, 2007; 97: 245–253.
195. *Kuklina E.V., Ayala C., Callaghan W.M.* Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States // *Obstet. Gynecol.*, 2009; 113: 1299–1306.
196. *Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N.* et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 9–13.
197. *Landheimer M.D., Davison J.M.* Renal biopsy during pregnancy // *Br. J. Obst. Gynecol.*, 1987; 94: 932–934.
198. *Lethagen S.* Hemostasis and bleeding disorders. Det Mangkulturella Forlaget. Uddevalla, 2002
199. *LeThi T.D., Tieulie N., Costedoat N.* et al. The HELLP-syndrome in the antiphospholipid syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 180: 1373–1384.
200. *Levi M., Ten C.H.* Disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 586–592.
201. *Levi M., de Jonge E., van der Poll T., Ten C.H.* Disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.*, 1999; 82: 695–705.
202. *Levi M.* Disseminated intravascular coagulation in pregnancy and the peri-partum period // *Thrombosis Res.*, 2009; 2: 563–564.
203. *Levine R.J., Hauth J.C., Curet L.B.* et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia // *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 69–76.
204. *Levine R.J., Ewell M.G., Hauth J.C.* et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in DBP of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 787–792.
205. *Lewis J., Salem M.M., Chertow G.M.* et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 767–774.
206. *Li D.K., Yang C., Andrade S.* et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study // *BMJ*, 2011, V. 343, P. d5931.
207. *Liano F., Pascual J.* Outcomes in acute renal failure // *Semin. Nephrol.*, 1998; 18: 541–550.
208. *Lindheimer M.D., Katz A.I.* The kidney and hypertension in pregnancy / In: *The kidney*. — Philadelphia: Saunders Co. 1991: 1551–1595.
209. *Liu S., Joseph K.S., Liston R.M.* et al. Incidence, risk factors and associated complications of eclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 2011; 118: 987–994.
210. *Lockwood C.J., Krikun G., Rahman M.* et al. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during menstrual cycle, gestation and in pathological states // *Semin. Thromb. Hemost.*, 2007; 33: 111–117.

211. *Lopez-Liera M., Linares G., Horta J.* Maternal mortality rates in eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976; 124: 149–155.
212. *Lopez-Liera M.* Main clinical types and subtypes of eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992; 166: 4–9.
213. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy // *Lancet*, 1993, V. 341, 396–400.
214. *Lowe S.A., Rubin P.C.* The pharmacological management of hypertension in pregnancy // *J. Hypertension*, 1992, V.10, 201–207.
215. *Lubbe W.F.* Hypertension in pregnancy: whom and how to treat // *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, V. 24, N1, 15–20.
216. *Lubbe W.F.* Treatment of hypertension in pregnancy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1990, V.16 (suppl.), N7, 110–113.
217. *Macey M.G., Bevan S., Alam S.* et al. Platelet activation and endogenous thrombin potential in preeclampsia // *Thromb. Res.*, 2010; 125: e76–81.
218. *Mackenzie A.P., Schatz F., Krikun F.* et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 191: 1996–2001.
219. *Magann E.F., Bass D., Chauhan S.P.* et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the HELLP-syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994; 171: 1148–1153.
220. *Magann E.F., Martin J.N.* Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome // *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1999; 42: 532–550.
221. *Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P.* Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy // *BMJ*, 1999; 318: 1332–1336.
222. *Magee L.A., Duley L.* Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, CD002863.
223. *Magee L.A., Von Dadelszen P., Chan S.* et al. The control of hypertension in pregnancy: Study pilot trial // *BJOG*, 2007, 114: e13–e17.
224. *Magon N., Babu. K.M.* Recombinant factor VIIa in postpartum haemorrhage: a new weapon in obstetrician's armamentarium // *North. Am. J. Med. Sci.*, 2012; 4: 157–162.
225. Management of severe preeclampsia-eclampsia. — Guideline, 2010. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
226. *Mannucci P.M., Levi M.* Prevention and treatment of major blood loss // *New Engl. J. Med.*, 2007; 356: 2301–2311.
227. *Margaria E., Fanzago E., Gessa M.* et al. L'ipertensione in gravidanza // *Minerva ginec.*, 1985, V. 37, N6/7, 367–371.
228. *Maria B.* Maternal mortality: avoidable obstetrical complications // *J. Gynecol. Obst. Biol. Reprod.*, 2001; 30: 23–32.
229. *Martin J.N., Bailey A.P., Rehberg J.F.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies 1955–2006 // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 199: 98–104.
230. *Martin J.N., Rose C.H., Briery C.M.* Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 195: 914–934.
231. *Martin J.N., Thigpen B.D., Moore R.C., Rose C.H.* et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic pressure // *Obstet. Gynecol.*, 2005; 105: 246–254.

232. *McKay D.G.* Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia // *Obst. Gynecol. Surv.*, 1972; 27: 399–413.
233. *McKay D.G.* Disseminated intravascular coagulation. An intramedialy mechanism of disease // Harper et Row Publishers, USA, 1965.
234. *Mehta R.L., Chertow G.M.* Acute renal failure definitions and classification // *JASN*, 2003; 14: 2178–2187.
235. *Mehta R.L., Chertow G.M.* Acute renal failure definitions and classification // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 2178–2187.
236. *Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S.* et al. Diuretics mortality in acute renal failure *JAMA*, 2002; 288: 2547–2553.
237. *Men-Jean L., Hickenbottom S.* Cerebrovascular disorders complicating pregnancy, UpToDate, 2013.
238. *Mihu D., Costin N., Mihu C.M.* et al. HELLP syndrome — a multisystemic disorder // *J. Gastrointestinal Liver Dis.*, 2007; 16: 419–424.
239. *Mikolajek W., Chlubek D.* Efficiency and safety of magnesium sulfate treatment in obstetrics // *Gynekol. Pol.*, 2002; 73: 466–471.
240. *Misra R., Agarwal D., Sharma D.* Evaluation of anticonvulsant therapy in the treatment of eclampsia // *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 1997, V. 76, N167, suppl. 1, 34 (abst.)
241. *Moodley J.* Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy // *Hypert. Preg.*, 2004; 23: 247–256.
242. *Mousa H.A., Mahmood T.A.* A prospective audit of induction of labour three years experience // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2000; 79: 1086–1092.
243. *Muller-Berghaus G.* Pathophysiologic and biochemical events in DIC dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways // *Semin. Thromb. Hemost.*, 1989; 15: 58–67.
244. *Munzel T., Sinning C., Post F.* et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann. Med.*, 2008; 40: 180–196.
245. *Naidu S., Moodley J., Gouws E., Motlhabani B.* The efficacy of phenytoin in eclampsia // *J. Obstet. Gynecol.*, 1997, V. 17, 13–17.
246. *Nakamura Y., Tomura S., Tachibana K.* et al. Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis // *Clin. Nephrol.*, 1992; 38: 90–96.
247. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39 (Suppl 1): S1–266.
248. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations // *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39 (Suppl 1): S1–266.
249. *Neilson J.P.* Interventions for treating placental abruption // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, CD003247.
250. *Neithardt A.B., Dooley S.L., Borensztajn J.* Prediction of 24-Hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002; 186: 883–886.
251. *Nij Bijvank S.W., Duvekot J.J.* Nifedipine for the treatment of severe hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2010; 65: 341–347.
252. *Novak M., Losonczy J., Kornafeld J., Toth M.O.* Experiences on giving magnesium citrate to pregnant mothers // *Magnesium Res.*, 1989; 2: 230–234.
253. *Novikova N., Hofmeyr G.J.* Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage // *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD007872.

254. *Odegard R.A., Vatten L.J., Nilsen S.T.* et al. Preeclampsia and fetal growth // *Obstet. Gynecol.*, 2000; 96: 950–955.
255. *Okanloma K.A., Moodley J.* Neurological complications associated with the pre-eclampsia/ eclampsia syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2000; 71: 223–225.
256. *Osmanagaoglu M.A., Osmanagaoglu S., Ulusoy H., Bozkaya H.* Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital // *Sao Paulo Med. J.*, 2006; 124: 85–89.
257. *Oyelese Y., Ananth C.V.* Placental abruption // *Obstet. Gynecol.*, 2006; 108: 1005–1016.
258. *Pannu N., Mehta R.L.* Mechanical ventilation and renal function // *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 616–624.
259. *Papanna R., Mann L.K., Kouides R.W., Glantz J.C.* Protein/creatinine ratio in pre-eclampsia // *Obstet. Gynecol.*, 2008; 112: 135–144.
260. *Park C.H., Maack T.* Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit // *J. Clin. Invest.*, 1984; 73: 767–777.
261. *Patel R., Cook D.J., Meade M.O.* et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study // *J. Crit. Care*, 2005; 20: 341–347.
262. *Patrono C.* Aspirin as an antiplatelet drug // *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1287–1294.
263. *Peacock W.F., Hilleman D.E., Levy P.D.* et al. A systematic review of Nicardipine vs Labetalol for management of hypertensive crises // *Am. J. Emerg. Med.*, 2012, V. 30, 981–993.
264. *Perel P., Ker K., Morales Uribe C.H., Roberts I.* Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013; 1: CD010245.
265. *Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S.* Serum creatinine as an index of renal function // *Clin. Chem.*, 1992; 38: 1933–1953.
266. *Pipkin F.B.* The hypertensive disorders of pregnancy // *Br. Med. J.*, 1995, V. 311, 609–613.
267. Pitocin (drug label for professionals) Rx list Web MD. Retrieved 2010–09–09.
268. Popat M. Difficult and failed intubation in obstetrics / In: Lectures presented at the 7th all-Russia congress of anesthesiologists and reanimatologists // 2000, SPb, 36–41.
269. *Poston L., Briley A.L., Seed P.T.* et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*, 2006; 367: 1145–1154.
270. Preeclampsia and severe preeclampsia, Guideline, 2010. CP-MA50.
271. Preeclampsia: pathophysiologic and clinical considerations // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2002, 57: 598–618.
272. *Pridjian G., Puschett J.B.* Preeclampsia: clinical and pathophysiologic considerations // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2002, V. 57, 598–618.
273. *Pritchard J.* The use of magnesium sulfate in preeclampsia // *J. Reprod. Med.*, 1979, V. 23, 107–119.
274. *Pritchard J.A., Cunningham F., Pritchard S.* The Parkland memorial hospital protocol for treatment of eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, V. 148, 951–963.
275. *Quik A.J., Stanley-Brown M., Bancroft F.W.* A study of coagulation defect in hemophilia and in jaundice // *Am. J. Med. Sci.*, 1936; 190: 501–511.

276. *Ramin S.M., Ramin K.D.* Disseminated intravascular coagulation during pregnancy // UpToDate, 2013.
277. *Ray J.G.* DDAVP use during pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1998; 53: 450–455.
278. *Reece E.A., Coustan D.R., Hayslett J.P.* et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988; 159: 56–66.
279. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 1–22.
280. *Richards A., Graham D., Bullock R.* Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988; 51: 416–421.
281. *Rigo J., Nagy B., Fintor L.* et al. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies // *Hypertens. Pregnancy*, 2000; 19: 163–172.
282. *Rinehart B.K., Terrone D.A., Magann E.F.* et al. Preeclampsia associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1999; 54: 196–202.
283. *Rippman E.T.* Organization gestosis. New approaches in terminology, prevention and therapy of gestosis. — M, 1997.
284. *Robb A.O., Din J.N., Mills N.L.* et al. The influence of the menstrual cycle, normal pregnancy and eclampsia on platelet activation // *Thromb. Haemost.*, 2010; 103: 372–378.
285. *Roberge S., Nicolaidis K.H., Demers S.* et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2013, V. 41, 491–499.
286. *Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J.* et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989; 161: 120–124.
287. *Roberts J.M., Myatt L., Spong C.Y.* et al. Vitamin C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension // *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362: 1282–1291.
288. *Robertson L., Wu O., Langhorne P.* et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // *Br. J. Haematol.*, 2006; 132: 171–196.
289. *Robson S.C., Redfern N., Seviour J.* et al. Phenytoin prophylaxis in severe preeclampsia and eclampsia // *BJOG*, 1993, V.100, 623–628.
290. *Rodriguez-Thompson D., Lieberman E.S.* Use of random urinary protein/creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001; 185: 808–811.
291. *Roelofsen A.C., van Pampus M.G., Aarnoudse J.G.* The HELLP-syndrome; maternal-fetal outcome and follow up of infants // *J. Perinat. Med.* 2003; 31: 201–208.
292. *Rouse D.J., Weiner S.J., Bloom S.L.* et al. Failed labour induction // *Obstet. Gynecol.*, 2011; 117: 267–272.
293. *van Runnard Heimel P.J., Kavelaars A., Heijnen C.J.* et al. HELLP-syndrome is associated with an increased inflammatory response // *Hypertens. Pregnancy*, 2008; 27: 253–265.
294. *Russel R.* The anesthetist and pain relief in labour / In: Lectures presented at the 7-th All-Russia congress of anesthesiol. reanimatol. — SPb., 2000, 72–77.
295. *Rutter S.V.* Epidural analgesia in labour. In: Lectures presented at the 7-th All-Russia congress of anesthesiol. reanimatol. — SPb., 2000, 88–93.

296. *Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L.* et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986 // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 163: 460–465.
297. *Sammour M.B.* Maternal mortality in eclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, V. 76, Supp. 1, P. 19 (abst.).
298. *Sass N., Itamoto C.H., Silva M.P.* et al. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review // *Sao Paulo Med. J.*, 2007, V. 125, 108–111.
299. *Saudan P., Brown M.A., Buddle M.L., Jones M.* Does gestational hypertension become preeclampsia? // *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 105: 1177–1184.
300. *Say L, Souza J.P., Pattinson R.C.* WHO working group on maternal mortality and morbidity and morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2009; 23: 287–296.
301. *Schiff E., Barkai G., Ben-Baruch G., Mashiach S.* Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy induced hypertension // *Obstet. Gynecol.*, 1990; 76: 742–744.
302. *Schleicher K., Schleicher B.* Clinical experiences with Canephron in gynecology, particularly during pregnancy // *Terapiewoche*, 1977, N27, 9411–9413.
303. *Schor N.* Acute renal failure and the sepsis syndrome // *Kidney Int.*, 2002; 61: 764–776.
304. *Seelig M.S.* Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss // *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 4–21.
305. *Seelig M.S.* Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, and premenstrual syndrome // *J. Am. Coll. Nutr.*, 1993; 12: 442–458.
306. *Sharshar T., Carlier R., Bernard F.* et al. Brain lesions in septic shock // *Care Med.*, 2007; 33: 797–806.
307. *Sharshar T., Lamy C., Mas J.L.* Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium / Stroke in Pregnancy Study Group. — *Stroke*, 1995; 26: 930–936.
308. *Sheehan H.L., Lynch J.B.* Pathology of toxemia of pregnancy. — William and Wilkins, Baltimore, 1973.
309. *Shennan A.H., Redman Ch., Cooper C., Milne F.* Maternal deaths from preeclampsia avoidable? // *Lancet*, 2012; 9827: 1686–1687.
310. *Shusterman N., Strom B.L., Murray T.G.* et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure // *Am. J. Med.*, 1987; 83: 65–71.
311. *Sibai B.M., Taslim M., Abdella T.N.* et al. Maternal-perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 152: 32–37.
312. *Sibai B.M., Villar M.A., Bray E.* Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, V. 161, 115–119.
313. *Sibai B.M.* Eclampsia. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 163: 1049–1054.
314. *Sibai B.M.* The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 311–316.

315. *Sibai B.M., Mabie W.C., Shamsa F.* et al. A comparison of no medication versus methyldopa or Labetalol in chronic hypertension during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 162: 960–967.
316. *Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I.* et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP-syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 169: 1000–1006.
317. *Sibai B.M.* Treatment of hypertension in pregnant women // *N. Engl. L. Med.*, 1996; 335: 257–265.
318. *Sibai B.M.* Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count // *Obstet. Gynecol.*, 2004; 103: 981–991.
319. *Sibai B.M., Stella C.L.* Diagnosis and management of atypical preeclampsia — eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 200: 148–155.
320. *Silvester W., Bellomo R., Cole L.* Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia // *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 1910–1915.
321. *Slater R.M., Wilcos F.L., Smith W.D.* et al. Phenytoin infusion in severe preeclampsia // *Lancet*, 1987, № 8547, 1417–1418.
322. *Smith P., Anthony J., Johanson R.* Nifedipine in pregnancy // *BJOG*, 2000, V. 107, 299–307.
323. *Sterner W., Hesler E., Popp H.O., Fischer H.* Studies on the effectiveness of Canephron in renal diseases — pharmacological investigations and practical experiences // *Physikal. Medizin. Rehabilitat.*, 1973, N14, 239–258.
324. *Stevenson J.T., Graham D.J.* Hepatic hemorrhage and the HELLP syndrome: a surgeon's perspective // *Am. Surg.*, 1995; 61: 756–760.
325. *Stewart M.W., Brazis P.W., Guier C.P.* et al. Purtscher-like retinopathy in a patient with HELLP syndrome // *Am. J. Ophthalmol.*, 2007; 143: 886–887.
326. *Subtil D., Goeusse P., Puech F.* et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women // *BJOG*, 2003, V. 110, 485–491.
327. *Sud S.S., Gupta J., Dhaliwal L.K.* et al. Serial plasma fibronectin levels in preeclamptic and normotensive women // *Intern. J. Gynecol. Obstet.*, 1999; 66: 123–128.
328. *Swamy M.K., Patil K., Nageshu S.* Maternal and perinatal outcome during expectant management of severe preeclampsia between 24 and 34 weeks of gestation // *J. Obstet. Gynecol. India*, 2012; 62: 413–418.
329. *De Swiet M.* Antihypertensive drugs in pregnancy // *Brit. Med. J.*, 1985, V. 291, № 6992, 365–366.
330. *De Swiet M.* Maternal mortality: confidential enquiries into maternal death in the United Kingdom // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 182: 760–766.
331. *Szecszi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A.* et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thromb. Haemost.*, 2010; 103: 718–727.
332. *Taylor F.B., Jr., Toh C.H.* et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a for DIC // *J. Thromb. Haemost.*, 2001; 86: 1327–1330.
333. *Terao Y., Takada M., Tanabe T.* et al. Microalbuminuria is a prognostic predictor in aneurysmsal subarachnoid hemorrhage // *Care Med.*, 2007; 33: 1000–1006.
334. *Thomas J., Kelly A.J., Kavanagh J.* Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001: CD003393.

335. *Thomas T., Jophy R., Mhaskar A., Misquith D.* Are we increasing serious maternal morbidity by postponing termination of pregnancy in severe preeclampsia — eclampsia? // *J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 25: 347–351.
336. *Thornton C.E., Makris A., Ogle R.F.* et al. Role of proteinuria in defining preeclampsia // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2010; 37: 466–470.
337. *Tikkanen M., Luukkaala T., Gissler M.* et al. Decreasing perinatal mortality in placental abruption // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2013; 92: 298–305.
338. *Toh C.H., Hoots W.K.* The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on DIC of the Society of Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview // *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5: 604–606.
339. *Treffers P., Smorenberg-Schoorl M.* Conservative management of preeclampsia: maternal risk / *Perinatal Medicine*. — Dublin, 1985, 135–139.
340. *Tuffnell D.J., Jankowicz D., Lindow S.W.* et al. Outcomes of severe preeclampsia / eclampsia in Yorkshire 1999/2003 // *BJOG*, 2005, V. 112, 875–880.
341. *Uchino S., Doig G.S., Bellomo R.* et al. Diuretics and mortality in acute renal failure // *Crit. Care Med.*, 2004; 32: 1669–1677.
342. *Venkataram R., Kellum J.A.* The role of diuretic agents in the management of acute renal failure // *Contrib. Nephrol.*, 2001; 158–170.
343. *Vidaeff A.C., Yeomans E.R.* Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? // *Minerva Ginecol.*, 2007; 59: 183–190.
344. *Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T.* et al. Preeclampsia and the risk of End Stage Renal Disease // *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 800–809.
345. *Visintin C., Mugglestone M.A., Almerie M.Q.* et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy // *BMJ*, 2010; 341: c2207.
346. *Visser W., Wallenburg H.C.* Central hemodynamic observations in untreated pre-eclamptic patients // *Hypertension*, 1991; 17: 1072–1077.
347. *Voight T., Schlegel L., Langanke D.* et al. Analyse der Eklampsiefälle der Jahre 1957–1982 an der Universitätsfrauenklinik Leipzig // *Zbl. Gynäkol.*, 1983, Bd. 105, 1499–1503.
348. *Walker J.J.* Pre-eclampsia // *Lancet*, 2000, V. 356, 1260–1265.
349. *Wanderer J.P., Leffert L.R., Mhyre J.M.* et al. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999–2008 // *Crit. Care Med.*, 2013; 41: 1844–1852.
350. *Warren B.I., Eid A., Singer P.* et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin in severe sepsis: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2001; 286: 1869–1878.
351. *Weinstein L.* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1982; 142: 159–165.
352. *Weinstein L.* Preeclampsia, eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia // *Obstet. Gynecol.*, 1985; 66: 657–660.
353. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial // *Lancet*, 1995; 345: 1455–1463.
354. *Wicke C., Pereira P.L., Neeser E.* et al. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options — a unicenter study // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 106–112.
355. *Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J.* et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life // *BMJ*, 2003, 326: 845–857.

356. *Wilson R.H., Marshall B.M.* Postpartum rupture of a Subcapsular hematoma of the liver // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1992; 71: 394–397.
357. *Wolf J.L.* Liver disease in pregnancy // *Med. Clin. North. Amer.*, 1996; 80: 1167–1187.
358. Working group report on high blood pressure in pregnancy. — National Institutes of Health Washington, DC 2000.
359. *Wust M.D., Bolte A.C., de Vries J.L.* et al. Pregnancy outcome after previous pregnancy complicated by hepatic rupture // *Hypertens. Pregnancy*, 2004; 23: 29–35.
360. *Yucesoy G., Ozkan S., Bodur H.* et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2005; 273: 43–49.
361. *Zareian Z.* Hypertensive disorder of pregnancy // *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2004; 87: 194–198.
362. *Zeeman G.G., Fleckenstein J.L., Twickler D.M., Cunningham F.G.* Cerebral infarction in eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 714–720.
363. *Zeidman L.A., Videnovic A., Bernstein L.P., Pellar C.A.* Lethal pontine hemorrhage in postpartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count // *Arch. Neurol.*, 2005; 62: 1150–1153.
364. *Zwart J.J., Richters A., Ory F.* et al. Eclampsia in the Netherlands // *Obstet. Gynecol.*, 2008; 112: 820–827.

Научное издание

Репина Маргарита Александровна

**ЭКЛАМПСИЯ
Ошибки акушерской тактики**

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1»
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15
Тел.: 8(8352)28-77-98, 57-01-87
Сайт: www.volga-print.ru

ООО «СИМК»
109145, Москва, Жулебинский б-р, д. 2.
Тел.: (495) 971-9757.
E-mail: medknigi-mk@mail.ru; <http://www.medknigi-mk.ru>

Подписано в печать 03.06.2014. Формат 70 × 100/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Newton.
Объем 20 усл. печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № 647.