

Оптимизация комплексной интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени

Козлов Владимир Степанович

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.00.01 – Акушерство и гинекология

14.00.37 – Анестезиология и реаниматология

Работа выполнена в Республиканском государственном предприятии «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Научный руководитель: доктор медицинских наук Кожаметов А.Н.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Алимбекова Орункуль Ахметовна

доктор медицинских наук, профессор
Джумабеков Тулеген Алтаевич

Ведущая организация: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан по адресу: 050020, г. Алматы, проспект Достык, 125.

Введение

Актуальность проблемы. До настоящего времени преэклампсия остается тяжёлым специфическим осложнением беременности и одной из актуальных научно-практических проблем акушерства. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике, диагностике и лечении, преэклампсия занимает лидирующее место в структуре причин материнской смертности. Удельный вес материнской и перинатальной смертностей, связанный с гестозами, составляет от 1% до 10%, достигая в некоторых странах 17,5%-18,6%, а перинатальной – 13%-30% (Гридчик И.Е. с соав., 2002; Sawhney H., et alt., 2000; Чайка В.К., 2005). Практика показывает, что выведение больных из терминальных состояний, развившихся на фоне преэклампсии, является сложной задачей (Зильбер А. П., 2001; Shehata H, et alt 2001; Villar J et alt, 2003). В Казахстане большое внимание уделяется вопросам оказания помощи при гестозах, но показатели материнских потерь улучшаются не существенно. По итогам работы за 2007-2008гг. в структуре материнской смертности удельный вес преэклампсии и эклампсии составляет 18,3-23,1% с показателем МС 8,6-7,8 соответственно. Ежегодный анализ этих случаев выявил ряд дефектов по ведению беременных и рожениц, в том числе и неадекватную интенсивную терапию преэклампсии (Анализ причин смерти беременных, рожениц и родильниц по Республике Казахстан за 2007, 2008).

К патогенетическим механизмам развития преэклампсии и эклампсии относятся генерализованный вазоспазм, ишемия, гипертензивная энцефалопатия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), отёк мозга. Циркуляторные расстройства и гипоксия ведут к метаболическим нарушениям, гиповолемии, выбросу антидиуретического гормона (АДГ), усугублению интерстициального отёка, гипертензии (Кулаков В. И. и соав., 2004, Wang X. et alt., 2005 и др.). Ведущая роль в патогенезе постгипоксического повреждения тканей принадлежит нарушениям метаболизма, утилизации и расходования энергии в клетках. Системная и церебральная гипоксия определяют особенности клиники, течение и прогноз критического состояния. Поэтому одной из важнейших задач интенсивной терапии является устранение гипоксии и ацидоза, как дыхательного, так и метаболического. Ведущим фактором сохранения нормальной работы клетки в условиях гипоксии является поддержание стабильного кровотока, оксигенации и создание условий для активации утилизации кислорода и глюкозы с целью обеспечения функционирования цикла Кребса (Абрамченко В.В., 2001; Кулаков В.И. и соав., 2004; Культербаева М.А., 2001).

Неспецифической реакцией на действие патогенных факторов служит активация свободнорадикального окисления липидов, нарушающая структуры мембран, оказывающая токсическое действие на ткани, способствуя усилению лизиса, нарушению ресинтеза АТФ, приводя к развитию синдрома эндогенной

интоксикации. При тканевой гипоксии, продуцирующиеся в больших количествах свободные радикалы, атакуют липиды клеточных мембран, в результате чего образуются гидропероксиды и, в конечном счете, малоновый диальдегид.

Вышеизложенное определяет интерес к проблеме защиты организма от гипоксии с помощью антигипоксантов в связи с их способностью ингибировать перекисное окисление липидов, стабилизировать структуру и функции мембран клеток, создавая оптимальные условия для гомеостаза тканей при воздействиях патогенных факторов (Абрамченко В.В., 2001; Лукьянова Л.Д., 2000).

В литературе широко обсуждается роль сукцинатоксидазного пути как срочного компенсаторного механизма, используемого клеткой на ранней стадии гипоксии. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет один из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии. Лимитирующими факторами при этом являются наличие достаточного количества янтарной кислоты (сукцината) и активность сукцинатдегидрогеназы. Антигипоксические эффекты сукцината, связанные с его использованием при гипоксии в качестве энергетического субстрата, усиливаются благодаря наличию антиоксидантных свойств и способности модифицировать фосфолипиды. Сукцинат обладает катехоламиниметическими, антиоксидантными, гепатопротекторными, антихолистериногенными свойствами, удаляет избыток ацетил-КоА, положительно влияющих не только на энергетику, но и на общий метаболизм организма. Сукцинат натрия по клинической классификации относится к субстратным антиоксидантам-антигипоксантам (Оболенский С.В., 2001). Тем не менее, при разносторонности проявлений биологической активности янтарной кислоты, сфера её применения в медицинской практике остается узкой (Афанасьев В.В., 2005; Лавлинский А.Д., 2005).

С этих позиций представляет интерес изучение клинической эффективности препарата янтарной кислоты (сукцинат натрия) в качестве антиоксидантного-антигипоксического средства в комплексной интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени.

Цель исследования

Усовершенствование антиоксидантной и антигипоксической терапии при лечении преэклампсии тяжёлой степени.

Задачи

1. Оценить состояние гемодинамики и вегетативной нервной системы у беременных с преэклампсией тяжёлой степени в процессе интенсивной терапии.
2. Исследовать гормональный гомеостаз у беременных при преэклампсии тяжёлой степени.

3. Установить особенности окислительно-восстановительных процессов при беременности, осложненной преэклампсией тяжёлой степени.

4. Изучить эффективность применения антиоксиданта-антигипоксанта сукцината натрия в комплексе интенсивной терапии у беременных с преэклампсией тяжёлой степени.

Научная новизна

Комплексное изучение состояния гемодинамики и нейрогуморального гомеостаза у беременных с преэклампсией тяжёлой степени в процессе интенсивной терапии в режиме реального времени позволило уточнить вклад некоторых патогенетических механизмов в развитии клиники тяжёлой преэклампсии.

Впервые установлены взаимосвязи клинических симптомов тяжёлой преэклампсии с объективными показателями состояния напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы (индекс напряжения), показателями уровня субстратов РААС, степенью нарушения окислительно-восстановительных процессов.

Установленные взаимосвязи регуляции вегетативной нервной системой эндокринно-метаболических процессов явились патогенетическим обоснованием разработанной антигипоксической терапии.

По материалам диссертации получен инновационный патент на изобретение № 22019 и авторское свидетельство № 62409 «Способ лечения преэклампсии тяжёлой степени».

Практическая значимость

Полученные результаты позволили предложить объективные критерии степени напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы – индекс напряжения, отражающий тяжесть эндокринно-метаболических нарушений, и оптимизировать интенсивную терапию включением антиоксиданта-антигипоксанта – сукцината натрия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексный мониторинг показателей центральной гемодинамики, вегетативной нервной системы позволяет осуществлять эффективный контроль над динамикой параметров функциональных систем у беременных с преэклампсией тяжёлой степени и проводить оценку эффективности интенсивной терапии в режиме реального времени. Наиболее информативен показатель индекса напряжения, свидетельствующий о степени напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы и степени тяжести метаболических нарушений.

2. Метаболические нарушения при тяжёлой преэклампсии характеризуются развитием метаболического ацидоза, гипернатриемией,

интенсификацией процессов липопероксидации, угнетением системы антиоксидантной защиты, выраженным напряжением прессорной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является патогенетическим механизмом повышения артериального давления и свидетельством срыва компенсаторно-адаптационных резервов организма.

3. Применение патогенетически обоснованного антиоксиданта-антигипоксанта сукцината натрия позволяет добиться выраженного клинического эффекта в 1,7 раза чаще, чем при стандартной терапии преэклампсии тяжёлой степени.

Внедрение результатов научных исследований

Результаты исследований внедрены в работу отделений интенсивной терапии НЦАГиП г. Алматы, городского родильного дома № 4 г. Алматы, областного перинатального центра г. Актау, городского родильного дома г. Жана-Узень.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе получен инновационный патент на изобретение № 22019 и авторское свидетельство № 62409.

Материалы диссертации доложены:

на заседаниях Ученого совета НЦАГиП, на научно-практической конференции НЦАГиП, на конференции акушеров-гинекологов «Репродуктология и перинатология: современный взгляд на проблему», г. Алматы 2009г., на конференции акушеров-гинекологов «Эффективные перинатальные технологии в улучшении репродуктивного здоровья» г. Актау 2010г.

Реализация результатов работы

В практическое здравоохранение внедрены методы мониторинга в режиме реального времени с вычислением индекса напряжения в процессе интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени, использование антиоксиданта-антигипоксанта сукцината натрия в процессе интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени.

Работа входит в тематический план НЦАГиП по научно-технической программе «Разработка научно-обоснованной программы мониторинга эффективных технологий по перинатальному уходу в практику родовспомогательных учреждений» (государственная регистрация № 0107 РК 00463).

Диссертация изложена на 81 странице компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной в работе литературы, содержащий 109 отечественных и 91 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 3-мя рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в течение 2007-2009гг на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (директор д.м.н. Кудайбергенов Т.К.) и родильного дома № 4 (главный врач Пак В.И.).

Для изучения особенностей клинического течения преэклампсии, функции вегетативной нервной системы, проведения запланированных биохимических, функциональных, эндокринологических исследований нами были определены следующие 3 группы пациенток.

1. Основная группа – 30 беременных с преэклампсией тяжёлой степени, получившие стандартную интенсивную терапию с включением препарата янтарной кислоты – сукцината натрия (1,5% раствор реамберина).
2. Группа сравнения 30 беременных, получавших стандартную интенсивную терапию преэклампсии тяжёлой степени.
3. Контрольная группа 30 беременных с физиологическим течением беременности.

Отбор пациенток основной группы и группы сравнения был рандомизированным, группы были репрезентативны.

Критериями включения беременных с тяжёлой преэклампсией в основную группу и группу сравнения были: артериальное давление выше или равно 160/110 мм.рт.ст, или повышение систолического давления более, чем на 30 мм.рт.ст, а диастолического более, чем на 15 мм.рт.ст. от исходного (исходным считалось давление, измеренное до 16 недель беременности), суточная протеинурия 3 г/л и более, выраженные отёки конечностей, лица, рук (анасарка). Эти критерии соответствуют рекомендациям ВОЗ и имеющимся протоколам диагностики лечения преэклампсии тяжёлой степени.

Для оценки клинического состояния беременных была разработана анкета, включающая паспортные данные, соматический, акушерский, гинекологический анамнез, сведения о течении беременности, особенностях течения преэклампсии. Все проведенные исследования проводились до начала терапии, в процессе интенсивной терапии на 1 (через 12 часов) и 3 сутки лечения.

Материалами исследования явились: истории болезни, специально разработанные протоколы исследований, распечатки результатов мониторинга, плазма венозной крови и капиллярная кровь беременных.

Стандартная интенсивная терапия преэклампсии тяжёлой степени, согласно клиническому протоколу МЗ РК по акушерству и неонатологии,

проводилась только в условиях отделения интенсивной терапии. Задачами интенсивной терапии являются подготовка беременной к родоразрешению, восстановление системных нарушений (гемодинамики, микроциркуляции, ОЦК, реологических свойств крови, свертывающей системы крови, водно-электролитного баланса, проявлений полиорганной недостаточности). Стандартная интенсивная терапия включает:

- 1) гипотензивную терапию, которая включает в себя:
 - терапию сульфатом магния,
 - управляемую нормотонию,
- 2) медикаментозную седацию,
- 3) восполнение ОЦК,
- 4) антиагрегантную терапию,
- 5) лечение метаболического ацидоза,
- 6) дегидратационную терапию.

Пациентки основной группы, наряду со стандартной терапией, ежедневно получали раствор сукцината натрия. Препарат вводился внутривенно капельно в количестве 500,0 мл. 1,5% раствора один раз в сутки с момента госпитализации до трех-четырех суток включительно после родоразрешения.

Интенсивная терапия беременных с тяжёлой преэклампсией проводилась совместно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом в течение 12-36 часов, после чего все беременные были родоразрешены через естественные родовые пути или оперативным путем в зависимости от готовности родовых путей и наличия сопутствующих заболеваний и акушерских осложнений. После родоразрешения все родильницы в течение 3-5 суток получали интенсивную терапию в условиях отделения реанимации под контролем жизненно важных функций организма. В послеродовом и послеоперационном периодах продолжалась магниевая терапия в течение 2-3 суток, адекватное обезболивание, антибактериальная терапия по показаниям, посиндромная терапия.

Функциональные методы исследования включали изучение функции кровообращения и состояния вегетативной нервной системы. Для исследования гемодинамических показателей использован неинвазивный компьютерный реограф «Полиреоспектр» (Россия), работающий по принципу измерения изменений грудного электрического биоимпеданса и дающий непосредственную информацию в цифровом виде о частоте сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), ударном объеме сердца (УО, мл), сердечном выбросе (СВ л/мин), сердечном индексе (СИ, л/мин/м²). Вычислялось среднее артериальное давление (САД, мм.рт.ст) по общепринятой формуле:

$$САД = АД сист. + 2 \times АД диаст. / 3 \quad (1)$$

Для определения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС, дин/с/см^{-5}) использовалось уравнение Пуазейля Ж.М., видоизменённое Шмидтом Р. и отражающее зависимость давления в аорте от свойств крови (её вязкости), объёмного потока, длины участка сосуда и его диаметра:

$$\text{ОПСС} = 79980 \times \text{САД/СВ}, \quad (2)$$

где 79980 – единый коэффициент, необходимый для выражения результата вычислений в системе единых единиц измерений (СИ).

Исходя из величин СИ и ОПСС, существует 3-и варианта центральной гемодинамики:

- 1) гиперкинетический (гиперциркуляторный) – характеризуется нормальным или повышенным СИ ($4,32 - 5,67 \text{ л/мин/м}^2$) и нормальным или сниженным ОПСС ($1200 \pm 233 \text{ дин/с/см}^{-5}$),
- 2) нормокинетический (нормоциркуляторный) – характеризуется нормальными показателями СИ ($2,95 - 4,32 \text{ л/мин/м}^2$) и ОПСС ($1200-1700 \text{ дин/с/см}^{-5}$),
- 3) гипокинетический (гипоциркуляторный) – характеризуется снижением СИ ($2,95 - 1,59 \text{ л/мин/м}^2$) и повышением ОПСС ($3299 \pm 576 \text{ дин/с/см}^{-5}$).

Точная диагностика состояния кровообращения позволяет оценить компенсаторные возможности организма больных и снизить риск развития осложнений.

Состояние вегетативной нервной системы изучалось методом математического анализа изменений сердечного ритма с использованием программного обеспечения «Нейрософт», дающего информацию в виде интегрального показателя индекса напряжения (ИН, у.е.). Согласно данным литературы (Евсеенко Д.А. 2002, с соав., Blitt С.Д., 1995 и др) при проведении математического анализа изменений сердечного ритма ведущее значение придается группе показателей: математическое ожидание (М), мода (Мо), амплитуда моды (АМо), размах вариации (Δx), среднеквадратичное отклонение (σ) и интегральный показатель – индекс напряжения (ИН). М – отражает средний уровень ЧСС. При учащении пульса М уменьшается, при урежении – увеличивается. Мо – наиболее часто встречаемое значение кардиоинтервала в определенной выборке. Её значение указывает на самый вероятный для данного времени уровень функционирования. АМо – число значений кардиоинтервалов, соответствующее моде и выраженное в процентах к общему числу кардиоинтервалов массива. Σ – характеризует рассеивание отдельных значений вокруг средней величины выборки кардиоинтервалов, то есть указывает на диапазон наиболее вероятных вариаций. Δx – разница между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов в выборке.

ИН вычисляется по формуле:

$$\text{ИН} = \text{Амо}/2 \times \text{Мо} \times \Delta x \quad (3)$$

Динамика этого показателя отражает баланс между симпатической и парасимпатической регуляцией гомеостаза. Увеличение показателя указывает на симпатическое напряжение, уменьшение – на парасимпатическое.

При помощи монитора 50-ХМ «Hewlett Packard» (США) регистрировали показатели артериального давления, включая среднее АД (АД ср.), и ЧСС, а также ЭКГ и пульсовую оксиметрию матери – SpO₂ (насыщение крови кислородом). Пульсоксиметрия, помимо насыщения крови кислородом, оценивает перфузию тканей (по амплитуде пульса) и измеряет ЧСС. Поскольку в норме насыщение крови кислородом составляет приблизительно 100%, то в большинстве случаев отклонение от этого показателя свидетельствует о серьёзной патологии. Данные мониторинга гемодинамики, пульсовой оксиметрии, состояния вегетативной нервной системы беременных отображаемые на дисплеях мониторов, регистрируется в виде печатных протоколов в цифровом и графическом виде, что позволяет провести анализ полученных данных. Таким образом, предлагаемый комплексный мониторинг явился не только инструментом исследования изучаемых параметров, позволяющим получать и обрабатывать информацию о состоянии пациентки в реальном масштабе времени, но прежде всего неотъемлемой частью рациональной интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени. Все выше указанные исследования проводились лично автором на базе отделения реанимации и интенсивной терапии НЦАГиП.

Исследования кислотно-основного состояния и газов крови. Основные показатели КОС и газов определяли в капиллярной крови: концентрация ионов водорода (рН), дефицит оснований (BE, ммоль/л), уровень напряжения кислорода (pO₂, мм.рт.ст.) и углекислоты (pCO₂, мм.рт.ст.), процент %SO₂, а также электролиты (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, ммоль/л) крови исследовались на автоматическом анализаторе «IRMA» (США). Ионы Mg²⁺ (ммоль/л) определялись на автоматическом анализаторе «VITROS DT 60 II» (США).

Исследования уровня лактата проводилось в плазме венозной крови с использованием системы COBAS INTEGRA тест LACT, ед. изм. ммоль/л.

Эндокринологические методы исследования. Исследования в плазме венозной крови беременных уровня ангиотензина-I, ренина и альдостерона проведены радиоиммунологическим методом с использованием наборов готовых реагентов (kit) фирмы “Immunotech” Чехия гамма-счетчиках “Strateg PC-RIA” (Германия) и “Wizard” (Wallac, Финляндия). В основе метода используется реакция моноклональных антител к двум разным эпитопам молекул гормонов. Образцы и стандарты инкубировали в пробирках, покрытых моноклональными антителами, совместно с мечеными I¹²⁵ антителами. После инкубации жидкое содержимое пробирок удаляли и промывали пробирки для устранения несвязанных меченых антител. Связующую радиоактивность измеряли на гамма-счетчиках с компьютерным обеспечением. Ед. измерения: альдостерон – пг/мл, плазматический ренин – нг/мл/ч, ангиотензин-I – нг/мл.

Таблица 1. Общее количество проведённых исследований

Исследуемые показатели	Основная группа n=30	Группа сравнения n=30	Контрольная группа n=30	Итого
Показатели центральной гемодинамики и ВНС (САД, ОПСС, ЧСС, УО, СВ, СИ, ИН)	630	630	210	1470
Электролиты крови (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺)	240	240	120	600
КОС крови (рН, рО ₂ , рСО ₂ , ВЕ, %SO ₂)	450	450	150	1050
Ангиотензин-І	60	60	30	150
Ренин	60	60	30	150
Альдостерон	60	60	30	150
Система ПОЛ/АОС (ГПЛ, ДК, МДА, Каталаза, ГП, ГР, СОД)	420	420	210	1050
Лактат	60	60	30	150
Всего проведено исследований	1980	1980	810	4770

Методы исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Материалом для исследования послужила сыворотка крови пациенток. Об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации первичных продуктов липопероксидации: гидроперекисей липидов (ГПЛ, у.е./л), диеновых конъюгат (ДК, Д273/г ткани) и вторичного продукта: малонового диальдегида (МДА, нмоль/л), которые определяли спектрофотометрически на аппарате «Ultra» (Австрия) при определенной длине волны. Для определения гидроперекисей липидов и диеновых конъюгатов использовали метод Волчегорского И.А. Концентрация малонового диальдегида определялась с помощью широко применяемого метода с тиобарбитуровой кислотой. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы

(Кат, мКат/мл/мин), глутатионпероксидазы (ГП, мкМ/мл/мин), глутатионредуктазы (ГР, мкМНАДФН/мл/мин) и супероксиддисмутазы (СОД, % блокировки). Активность каталазы определялась по скорости разложения перекиси водорода в реакционной среде. Глутатионпероксидазная активность определялась по скорости накопления окисленного глутатиона. Мерой определения активности глутатионредуктазы являлось определение скорости окисления НАДН. Принцип определения активности супероксиддисмутазы был основан на конкуренции его с нитротетразолием голубым за супероксидные анионы (% блокировки). Все биохимические исследования проведены на базе НЦАГиП в лаборатории биохимии и эндокринологии, руководитель лаборатории д.м.н. Утешева Ж.А.

Общее количество исследований представлено в таблице 1.

Все полученные при проведении исследований данные были обработаны статистическим методом вариационной статистики с использованием программы «Statistica» v.5.5 адаптированной к среде «Windows». Корреляционный анализ проведен методом линейной регрессии с использованием программ «Statgraf» на ПК «Genuin Intel Pentium»®II. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки Р меньшей или равной 0,05 при применении коэффициента Student.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленных задач было проведено проспективное исследование среди беременных 3-х вышеуказанных групп. Возраст пациенток колебался от 25 до 45 лет. По возрастному составу беременные распределились следующим образом:

- в основной группе от 20 до 29 лет – 18 (60,0±3,4)%, от 30 до 39 лет - 10 (33,3±2,5)%, 40 и старше лет – 2 (6,7±1,2)%;
- в группе сравнения от 20 до 29 лет – 19 (63,3±3,7)%, от 30 до 39 лет - 10 (33,3±2,7)%, 40 и старше лет – 1 (3,4±1,1)%;
- в группе контроля от 20 до 29 лет – 20 (66,6±3,2)%, от 30 до 39 лет - 10 (33,4±3,1)%, 40 и старше лет – не было.

Масса тела в контрольной группе колебалась от 56 до 79 кг, в среднем 68,5±3,3 кг, в исследуемых группах – от 53 до 110 кг, средняя масса тела в основной группе 77,2±2,9 кг, в сравнительной группе 76,6±3,2 кг.

Рост в контрольной группе колебался от 157 до 178 см, в среднем 167,5±2,3 см, в исследуемых группах – от 155 до 182 см, средний рост в основной группе 165,8±3,6 см, в группе сравнения 168,1±2,1 см.

Служащих в основной группе было – 15 (50,0±3,3)%, в группе сравнения – 16 (53,3±3,4)%, в группе контроля 17 (56,7±3,5)%, рабочих соответственно по группам 9 (30,0±3,1)% и 10 (33,4±3,1)%, в группе контроля – 10 (33,4±3,1)%, остальные беременные обследуемых групп были домохозяйками.

Обращает внимание поздняя явка в женскую консультацию среди беременных основной и сравнительной групп. Так, до 12 недель беременности встали на учет в основной группе 15 ($50,0 \pm 3,0$)%, в группе сравнения 16 ($53,3 \pm 3,4$)%, в группе контроля 21 ($70,0 \pm 4,3$)% беременная.

По паритету в основной группе первородящих было 15 ($50,0 \pm 3,3$)%, в том числе старшего возраста – 5 ($16,6 \pm 2,2$)%, повторнородящих – 14 ($46,6 \pm 3,2$)%, многорожавших – 1 ($3,4 \pm 1,0$)%. В группу сравнения вошли 16 ($53,3 \pm 3,3$)% первородящих, из них 5 ($16,6 \pm 2,2$)% старше 30 лет, 13 ($43,3 \pm 2,8$)% повторнородящих, 1 ($3,4 \pm 1,0$)% многорожавших. В группе контроля 18 ($60,0 \pm 3,4$)% женщин были первородящими, остальные 12 ($40,0 \pm 2,7$)% повторнородящими.

В группе контроля у матерей экстрагенитальной патологии выявлено не было. Большинство обследованных женщин основной и сравнительной групп (95,7%) имели в анамнезе перенесенные инфекционные заболевания в детстве.

Нозологические формы экстрагенитальных заболеваний в основной группе и группе сравнения представлены преимущественно анемией $10,0 \pm 2,0$ % и $6,6 \pm 1,2$ %, заболеваниями почек $13,3 \pm 2,0$ % и $20,0 \pm 2,1$ %, хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких $10,0 \pm 2,0$ % и $13,3 \pm 2,0$ %, ожирением $23,3 \pm 2,1$ % и $20,0 \pm 2,1$ %, заболеваниями желудочно-кишечного тракта $13,3 \pm 2,0$ % и $10,0 \pm 2,0$ % соответственно. Кроме того имелись врожденные или приобретенные пороки сердца, заболевания щитовидной железы, ЛОР-органов. Заболеваемость экстрагенитальной патологией в основной группе достигает 1033,3 на 1000, в группе сравнения 1066,6 на 1000, что свидетельствует о сопоставимости вышеуказанных групп беременных. Гинекологическая заболеваемость представлена нарушением менструального цикла, миомой матки, хроническими воспалительными заболеваниями, эрозией шейки матки, и в основной группе составила 633,3 на 1000 против 566,6 на 1000 в сравнительной группе.

Акушерский анамнез у беременных основной группы был отягощен привычным невынашиванием у 3-х женщин (10,0%), внематочной беременностью у 1-ой (3,3%), медицинскими абортами у 6-ти (20,0%), рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения у 2-х (6,6%), мертворождением или смертью ребенка в раннем неонатальном периоде у 2-х (6,6%) беременных.

В группе сравнения привычным невынашиванием страдали 2-е женщины (6,6%), медицинские аборты были у 7-и (22,6%), рубец на матке у 3-х (10,0%), перинатальные потери у 3-х (10,0%). Удельный вес отягощенного акушерского анамнеза в группах соответственно достигает $46,5 \pm 2,9$ % и $49,2 \pm 2,7$ %, являясь свидетельством отсутствия различий между первой и второй группами по вышеуказанным нозологическим формам. При предыдущих беременностях страдали гестозами разной степени тяжести по 8 беременных из каждой группы, т.е. 53,3% основной группы и 57,1% группы сравнения от всех повторно беременных женщин. У 1-ой беременной основной группы была эклампсия.

Высокий удельный вес наличия у беременных гестоза в анамнезе, подтверждает данные литературы о вхождении их в группу высокого риска по развитию преэклампсии при последующих беременностях.

Течение настоящих беременностей осложнилось (кроме преэклампсии) угрозой прерывания в $13,3\pm 2,0\%$ беременных основной и сравнительной групп, хронической плацентарной недостаточностью у $36,6\pm 3,2\%$ и $30,0\pm 3,1\%$, ранним токсикозом у $10,0\pm 2,0\%$ и $6,6\pm 1,2\%$, обострением хронических заболеваний у $10,0\pm 2,0\%$ и $6,6\pm 1,2\%$ соответственно. В обеих группах превалируют хроническая плацентарная недостаточность, подтвержденная клиническими данными, результатами проведения кардиотокографии и доплерометрии (исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков), ультразвуковым исследованием. По данным УЗИ имели место задержка внутриутробного развития плода, в основном по симметричному типу (по доплерометрии) и нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока от 2 ст. до критического состояния плода.

Сроки беременности, при которых начались клинические проявления гестоза, варьировали от 21-22 недель до 26-27 недель беременности, сроки госпитализации в клинику НЦАГиП колебались от 26-27 недель до 36-37 недель беременности. Установлен диагноз тяжёлой преэклампсии у большинства пациенток при госпитализации в клинику.

Из 60 пациенток обеих групп 9 женщин (15%) были переведены из различных стационаров с тяжёлой преэклампсией, где они получали лечение от 2-х до 9-ти дней в отделениях интенсивной терапии. Остальные 51-а (85%) беременная были направлены с преэклампсией средней степени тяжести, легкой преэклампсией, артериальной гипертензией и верификация диагноза преэклампсии тяжелой степени проведена в клинике НЦАГиП. Средняя длительность лечения до госпитализации в клинику НЦАГиП составила $6,3\pm 1,2$ дня. Это служит ярким доказательством того, что протоколы диагностики и лечения преэклампсии применяются недостаточно, так как тяжёлая преэклампсия требует родоразрешения в течение 24-36 часов с момента установления диагноза.

При госпитализации состояние беременных оценено как тяжелое или среднетяжелое. Уровень артериального давления у всех превышал 140/90 мм.рт.ст., с колебаниями от 150/100 до 220/140 мм.рт.ст. У всех пациенток имелся отёчный синдром разной степени выраженности: от отёков на нижних конечностях и лице до анасарки. Уровень белка в разовой порции мочи при госпитализации также варьировал от 2,2 до 13,0 г/л, после определения белка в суточной моче его уровень у всех превышал 3,0 г/л. Из 60 беременных жалобы на головные боли, нарушение зрения, боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, сонливость предъявляли 22 женщины (36,6%).

Таким образом, вышеприведенный анализ позволил установить репрезентативность основной и сравнительных групп по возрасту, социальному

положению, образованию, по наличию экстрагенитальной, гинекологической патологии, степени отягощенности акушерского анамнеза, осложнений беременности.

Все беременные были родоразрешены через 24-36 часов от момента госпитализации. Родоразрешение через естественные родовые пути произошло у 45-ти (75%) беременных исследуемых групп, 25% родоразрешены путём кесарева сечения в связи с отсутствием готовности родовых путей, появлением клиники отслойки плаценты или по имевшим место другим показаниям (несостоятельный рубец на матке, ОАА, экстрагенитальная патология). В основной группе и группе сравнения родились 60 новорожденных. По массе тела от 500,0 до 999,0 гр. родились соответственно 3 и 4 ребенка, от 1000,0 до 1499,0 гр. – по 9 детей в каждой группе, от 1500,0 до 2499,0 гр. – 7 и 6 детей соответственно, более 2500,0 гр. – по 11 новорожденных в каждой группе. С антенатальной гибелью плода поступила 1-а беременная основной группы при сроке беременности 26-27 недель. Интранатальная гибель плода произошла у 1 беременной группы сравнения при сроке беременности 26 – 27 недель. Показатель мертворождаемости, таким образом, в обеих группах составил 33,3 на 1000. Живорожденные дети родились с оценкой по Апгар от 3-4 баллов до 7-8 баллов. В состоянии асфиксии в основной группе родились 5 детей, в группе сравнения 7 детей. В обеих группах при рождении оценка новорожденных по шкале Апгар была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. На 5 минуте установлена достоверно более высокая оценка по Апгар у новорожденных основной группы по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$), с сохранением более низкой оценки по отношению к контрольной группе. В последующем в раннем неонатальном периоде умер 1 ребенок в группе сравнения по причине синдрома дыхательных расстройств при массе тела 789,0 г. Показатель перинатальной смертности составил в основной группе 33,3 против 66,6 на 1000 в группе сравнения. Заболеваемость новорожденных основной группы была 698,6 на 1000, в группе сравнения 758,6 на 1000. В структуре заболеваемости в обеих группах преобладали синдром дыхательных расстройств, асфиксия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, геморрагический синдром, внутриутробная пневмония. Следовательно, имеется тенденция к увеличению перинатальных потерь и заболеваемости в группе сравнения по отношению к основной группе. В группе контроля роды произошли у всех матерей в сроках 37-40 недель, все новорожденные были доношенными с оценкой по шкале Апгар от 7-8 до 8-9 баллов. Перинатальных потерь не было.

Средняя кровопотеря в родах в основной группе составила $324,0 \pm 45,0$ мл. против $398,0 \pm 39,1$ мл. в группе сравнения и колебалась от 150,0 до 900,0 мл. Кровопотеря более 500,0 мл. в основной группе имела место в 1-ом (3,3%) случае по причине преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, в группе сравнения в 2-х (6,6%) случаях так же по причине отслойки

плаценты и гипотонического кровотечения. Во всех случаях кровотечение купировано консервативными методами согласно протоколам диагностики и лечения. Таким образом, хотя по уровню кровопотери достоверной разницы между группами нет, но имеет место увеличение объема кровопотери в родах в группе сравнения на 22,2% больше, чем в основной группе.

Все беременные были сразу госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Комплексный мониторинг показателей центральной гемодинамики, вегетативной нервной системы позволяет осуществлять контроль за динамикой изменений основных параметров функциональных систем беременных и проводить оценку адекватности терапии у пациенток с преэклампсией тяжёлой степени.

Из гемодинамических показателей нами использованы частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем сердца (УО), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось по интегральному показателю – индекс напряжения (ИН), отражающий баланс между симпатической и парасимпатической регуляцией гомеостаза.

Анализировались также показатели артериального давления, включая среднее АД (САД), ЭКГ и пульсовую оксиметрию – SpO₂ (насыщение крови кислородом). Данный комплексный мониторинг явился инструментом исследования изучаемых параметров, позволяющим получать и обрабатывать информацию о состоянии пациентки в реальном масштабе времени, позволяющий контролировать рациональность интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени. Данные регистрировались и анализировались нами до начала лечения, через 12 часов от начала терапии (1 сутки) и на 3 сутки терапии. Показатели гемодинамики в исследуемых группах на I и II этапах исследования в сравнении с контрольной группой приведены в таблице 2. Анализ данных таблицы 2 позволил констатировать факт репрезентативности основной и сравнительной групп до начала лечения. Так по исследуемым показателям САД, ОПСС, ЧСС, УО, СВ, СИ, ИН эти группы полностью сопоставимы.

В сравнении с контрольной группой имеется достоверная разница в обеих группах по показателям САД ($p < 0,001$), ОПСС ($p < 0,001$), ЧСС ($p < 0,001$), УО ($p < 0,05$), СВ ($p < 0,05$), СИ ($p < 0,05$) и ИН ($p < 0,001$). Наибольшая разница отмечается в показателе индекса напряжения, что характеризует выраженное напряжение симпатического отдела вегетативной нервной системы и является существенным фактором, поддерживающим высокий уровень АД. Изменения гемодинамических показателей характеризуют степень тяжести преэклампсии, при которой поражаются все функциональные системы организма, свидетельством чему являются данные таблицы. Через 12 часов от начала терапии показатели изменились: снизилось САД на 15,9% в основной и на 8,2% в сравнительной группах, снизилось ОПСС на 58,1 и 40,2% соответственно, ЧСС снизилась на 17,5% в основной группе и на 1,1% в группе сравнения,

увеличился УО на 7,4 и 6,2% в соответствующих группах, СВ увеличился на 60 и 43% соответственно, СИ увеличился на 43 и 34%, снизился ИН на 40,0 и 30,9% соответственно в основной и сравнительной группах. Обращает внимание на более выраженные положительные изменения в основной группе в сопоставлении с группой сравнения, хотя достоверной разницы между этими показателями нет и сохраняется достоверная разница (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$) по всем показателям в сопоставлении с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели гемодинамики у беременных с преэклампсией тяжёлой степени на I и II этапах исследования в сравнении с контрольной группой

Наименование показателей	Контрольная группа n=30	Основная группа n=30		Группа сравнения n=30	
		до лечения	1сутки	до лечения	1 сутки
САД, мм.рт.ст.	91,6±8,1	136,6±10,5*	117,8±8,3	128,4±9,2*	118,7±9,3
ОПСС, дин/с/см ⁻⁵	1436±125,3	2375±118,2*	1811±112,3**	2184±126,4*	1898±114,7
ЧСС, уд/мин	64,8±2,3	84,6±4,31*	72,0±3,6**	79,3±5,3*	78,5±3,7
УО, мл	75,4±7,1	56,2±3,1*	60,4±6,5	57,4±2,9*	61,0±6,7
СВ, л/мин	5,2±0,3	4,6±0,11*	5,2±0,23**	4,7±0,10*	5,0±0,51
СИ, л/мин/м ²	3,1±0,28	1,95±0,21*	2,34±0,31	2,0±0,18*	2,23±0,42
ИН, уе	120,2±22,4	536,5±40,12*	380,4±30,5**	524,6±36,4*	391,4±31,1**
Примечание: *- $p < (0,001, 0,05)$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп относительно контрольной группы **- $p < (0,001, 0,05)$ – достоверность различий между показателями в основной и сравнительной группах в первые сутки от начала лечения относительно показателей в этих группах до лечения					

На фоне прошедшего родоразрешения и дальнейшей интенсивной терапии тяжёлой преэклампсии показатели гемодинамики претерпевали закономерные изменения и на 3-и сутки, когда у всех пациенток была прекращена магниальная терапия, они уже не столь существенно по многим параметрам отличались от показателей контрольной группы (таблица 3).

Как свидетельствуют данные таблицы 3, уровень САД существенно снизился в обеих группах по сравнению с данными до начала лечения, но степень снижения САД выражена в большей степени в основной группе ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, на 14,3% при сопоставлении уровня САД на 3-и сутки. В обеих группах достоверно снизилось ОПСС, по прочим параметрам: ЧСС, УО, СВ, СИ достоверное улучшение имеется в основной группе. В группе сравнения так же имеется улучшение этих показателей, но менее выраженные, чем в основной – на 5,3-10,4%. ИН так же достоверно снижался в обеих группах но при сравнении степени его снижения установлено достоверно более быстрое его падение в основной группе ($p < 0,05$).

По сравнению с контрольной группой остается превышение САД в основной группе на 14,3%, в группе сравнения на 19,4%. По параметрам ОПСС, ЧСС и СВ в основной группе достоверной разницы с контрольной группой не имеется но констатируется изменение параметра по уровню УО на 1,96% ниже и на 20,6% по данным СИ. Остаётся превышение показателя ИН на 49,9%. В группе сравнения по показателям ОПСС и СВ также нет достоверной разницы с группой контроля, но остается достоверная разница по ЧСС ($p < 0,05$), СИ ($p < 0,1$) и ИН ($p < 0,001$).

Таблица 3. Показатели гемодинамики у беременных с преэклампсией тяжёлой степени на I и III этапах исследования

Наименование показателей	Основная группа n=30		Группа сравнения n=30	
	до лечения	3 сутки	до лечения	3 сутки
САД, мм.рт.ст.	136,6±10,5	101,7±6,3*	128,4±9,2	112,4±5,2
ОПСС, дин/с/см-5	2375±118,2	1534±112,3*	2184±126,4	1732±114,7*
ЧСС, уд/мин	84,6±4,31	70,5±3,9*	79,3±5,3	75,3±3,4
УО, мл	56,2±3,1	65,5±5,5*	57,4±2,9	62,3±5,9
СВ, л/мин	4,6±0,11	5,3±0,23*	4,7±0,10	5,19±0,61
СИ, л/мин/м2	1,95±0,21	2,57±0,19*	2,0±0,18	2,32±0,42
ИН, уе	536,5±40,12	180,2±20,4*	524,6±36,4	230,6±24,1*

Примечание:
*- $p < (0,05, 0,001)$ – достоверность различий между показателями в исследуемых группах на III этапе обследования относительно показателей этих групп на I этапе обследования

Клинический эффект: снижение САД, снижение ИН, уменьшение отёчного синдрома, снижение протеинурии более, чем на 50% наблюдался в 1,7 раза чаще у пациенток основной группы в сопоставлении с группой сравнения.

Таким образом, вышеприведенный анализ наглядно показывает более выраженную эффективность лечения с применением препаратов сукцината натрия по сравнению со стандартной терапией, что выражается в нормализации ряда показателей, характеризующих состояние сбалансированности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, снижение напряжения в симпатическом отделе ВНС, повышении компенсаторно-адаптационных реакций. На основании вышеизложенного можно полагать, что возможности медицины с современной оснащённостью позволяют достаточно быстро решать клинические задачи во время проведения интенсивной терапии. Для практики важно то, что своевременная диагностика напряжения компенсаторных возможностей жизненноважных функциональных систем позволяет определить степень их декомпенсации и контролировать эффективность проводимой терапии по неинвазивному мониторингу.

В патогенезе преэклампсии, согласно литературным данным, большое значение имеет тканевая гипоксия, развивающаяся в результате циркуляторной, дыхательной, гемической или смешанной форм гипоксии. Гипоксия влияет на метаболизм и параметры гомеостаза в организме, вызывает гиперреакцию симпатико-адреналовой системы, степень изменений зависит от выраженности и длительности гипоксии. Данные о состоянии КОС и газов крови позволяют опосредованно судить о степени гипоксии. Изучены показатели КОС и газов крови по установленному протоколу исследования: до начала лечения, в первые сутки лечения (через 12 часов от начала терапии) и на третьи сутки интенсивной терапии. По данным литературы нормативные показатели КОС и газов крови по параметрам рН, рСО₂ соответственно 7,36-7,44 и 34-35 мм.рт.ст., параметры ВЕ от -3 до +3 ммоль/л, рО₂ – 85-103 мм.рт.ст., SpO₂ – 98-100% что подтверждается данными в контрольной группе. У беременных с преэклампсией развивался субкомпенсированный смешанный ацидоз разной степени выраженности. В обеих группах с преэклампсией тяжёлой степени до начала лечения были однотипные, в равной степени выраженные, изменения по сравнению с группой контроля. Имели место: достоверный сдвиг рН крови до 7,36-7,362 (p<0,05), снижение рО₂ более, чем на 20% (p<0,05) при одновременном нарастании напряжения рСО₂ (p<0,05), что сопровождалось дефицитом буферных оснований ВЕ (p<0,05) и снижением сатурации кислорода до 95,67-95,93% (p<0,05). Эти показатели отражают напряжение компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

На фоне интенсивной терапии уже в течение первых суток показатели имели тенденцию к улучшению: уменьшению ацидоза, снижению дефицита оснований, но сохранялась достоверная разница с контрольной группой (p<0,05), повысилась сатурация кислорода на 0,8-1,9%. Эти положительные

направленности более выражены в основной группе. Если сдвиг рН и сатурация кислорода мало отличалась в группах с преэклампсией, то парциальное давление кислорода в основной группе на 2,7% выше, углекислого газа более, чем на 2,0% ниже, дефицит буферных оснований менее выражен в основной группе в сравнении с группой сравнения. Это свидетельствует о процессе перехода субкомпенсированного ацидоза в состояние компенсации.

По мере проведения интенсивной терапии отмечается стремление к нормализации всех показателей: достоверное повышение рН в основной группе и группе сравнения, достоверное повышение напряжения кислорода в основной группе ($p < 0,05$), нормализация напряжения углекислоты в основной группе ($p < 0,05$) и его снижение на 21,5% в группе сравнения. Достоверное снижение напряжения $p\text{CO}_2$ на фоне применения сукцината натрия свидетельствует об улучшении ассоциативно-диссоциативных способностей гемоглобина, что указывает на антигипоксический эффект препарата при лечении преэклампсии тяжёлой степени. Дефицит буферных оснований приближается к нормативам, но их увеличение (более чем вдвое) отмечается в основной группе с сохранением достоверной разницы между их уровнем в основной и сравнительной группах. Нормализуется также и сатурация кислорода, но её средние параметры в основной группе на 1,5% превышают таковые в группе сравнения, сравниваясь с показателями в контроле.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в процессе интенсивной терапии и родоразрешения происходит постепенная нормализация показателей КОС и газов крови, но применение сукцината натрия ускоряет и облегчает этот процесс, что, очевидно, связано с прямым воздействием янтарной кислоты на скорость метаболических процессов в цикле Кребса.

У беременных с преэклампсией тяжёлой степени наблюдалось повышение ионов натрия ($p < 0,05$), что укладывается в клинику имеющегося отёчного синдрома на фоне снижения прочих показателей электролитов: калия до 47%, магния ($p < 0,05$), кальция до 57,7% по сравнению со здоровыми беременными. В процессе интенсивной терапии наблюдается выравнивание показателей электролитов, приближение их к нормативным уровням. Тем не менее, в основной группе эти явления более выражены, чем в группе сравнения. Так уровень натрия в группе сравнения на 6,4% превышает его содержание в основной группе, содержание ионов магния на 12,2%, а кальция на 19,5% ниже, чем в основной группе. Это свидетельствует о том, что уменьшение степени гипоксии и степени метаболических нарушений при антигипоксической терапии сукцинатом натрия в сравнении со стандартной терапией положительно влияет на скорость и уровень обменных мембранных процессов.

Учитывая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в клиническом течении преэклампсии, как реализующей вазомоторные реакции организма, контролирующей сосудистый тонус, водно-солевой баланс и взаимосвязанной с центральной и вегетативной нервными системами, нами

проведено исследование её состояния в процессе интенсивной терапии. Активация РААС при физиологической беременности является свидетельством относительного преобладания функциональной активности прессорного фактора, необходимого для обеспечения водно-солевого гомеостаза, поддержания сосудистого тонуса в условиях увеличения ОЦК и обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровообращения.

В результате проведенного обследования было выявлено достоверное ($p < 0,05-0,001$) повышение показателей РААС у беременных с преэклампсией по сравнению с данными контрольной группы. Так, содержание альдостерона увеличивалось более чем на 74,0% в основной и сравнительной группах, активность плазматического ренина в крови на 30,5%. Наиболее существенные изменения отмечались при исследовании ангиотензина-I, уровень которого у беременных с преэклампсией более чем в 5 раз превышал показатель при физиологической беременности, что является патогенетическим обоснованием повышения артериального давления.

На третьи сутки проведения интенсивной терапии преэклампсии уровень альдостерона и ангиотензина в крови беременных снижался как в основной группе, так и в группе сравнения. Однако более существенные изменения наблюдались при включении в схему лечения сукцината натрия. Так содержание альдостерона в основной группе достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось, тогда как в группе сравнения его снижение произошло на 4,8%. Установлено достоверное ($p < 0,05$) превышение содержания альдостерона в группе сравнения в сопоставлении с основной группой на 3 сутки терапии. Уровень ангиотензина снижался в 4-6 раз в обеих группах исследования, достигая показателей при физиологической беременности, но в группе сравнения его уровень достоверно превышал таковой в основной группе ($p < 0,05$).

Активность плазматического ренина, напротив, повышалась относительно данных, полученных до лечения. Причём при использовании сукцината натрия активность ренина увеличивалась на 29,1%, а при стандартной терапии на 22,2%. Выявленная закономерность повышения плазматического ренина является подтверждением ведущей роли прессорного фактора в развитии гипертензии и преэклампсии. Значительное увеличение активности РААС крови способствовало, очевидно, интенсивному образованию ангиотензина-II и одновременному разрушению брадикинина, при котором нарушается равновесие между прессорной (РААС) и депрессорной (ККС) системами регуляции тонуса сосудов.

Результаты исследований перекисного окисления липидов и уровня антиоксидантной защиты свидетельствуют об интенсификации процесса ПОЛ у беременных при преэклампсии тяжёлой степени и существенном нарушении баланса между ними. Так, имеется достоверное повышение содержания гидроперекисей липидов ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов ($p < 0,001$), количество которых повышено более, чем в 4 раза. Уровень вторичного продукта

липопероксидации – малонового диальдегида ($7,95 \pm 0,95$ и $7,87 \pm 0,88$ против $4,39 \pm 0,61$ нмоль/л) повышен более чем на 80% ($p < 0,001$).

Активность ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы существенно снижена. Так, активность каталазы и глутатионредуктазы имели достоверный уровень снижения ($p < 0,05$) а ГП на 23%. Эти данные характерны для срыва адаптационных возможностей системы АОС, т.е. имеется несоответствие роста активности процессов ПОЛ и ответной реакции АОС.

При сопоставлении изменений в системе ПОЛ-АОС на фоне интенсивной терапии на третьи сутки проводимого лечения установлено улучшение показателей в крови рожениц, как в основной, так и в группе сравнения по отношению к уровню субстратов до начала лечения. Имеет место снижение продуктов пероксидации – ГПЛ, МДА и ДК на фоне активизации ферментов системы АОС. По отношению к группе контроля на 3 сутки интенсивной терапии в основной группе и в группе сравнения соответственно остаются повышенными ГПЛ на 4,7% и 13,0%, ДК на 48% и вдвое ($p < 0,05$), МДА на 19,0% и 28,0%, уровень каталазы в основной группе сравнялся с данными в контроле, а в группе сравнения он остается пониженным на 11,6%. Прочие участники ферментативной защиты в основной и сравнительной группах снижены: ГП на 6,1% и 10,6% соответственно, СОД на 8,9% и 16,1% соответственно, уровень ГР в основной группе сравнялся с уровнем в группе контроля, а в сравнительной снижен на 14,1%. При сравнении степени этих положительных сдвигов видна разница в показателях между основной и сравнительной группами. Уровень продуктов липопероксидации в сравнительной группе превышает таковой в основной группе по ГПЛ на 8,0%, по ДК на 39,6%, МДА на 6,0% на фоне снижения ферментов соответственно по каталазе на 13,3%, ГП на 4,2%, ГР на 13,3% и СОД на 6,6%. Таким образом, наглядно представлена картина срыва баланса между системой ПОЛ-АОС при тяжёлой преэклампсии, существенно уменьшающейся на фоне интенсивной терапии, с явным преимуществом при подключении антигипоксантаминой терапии препаратом янтарной кислоты.

Результаты исследования уровня анаэробного метаболизма путем определения содержания лактата для оценки степени метаболического ацидоза при тяжёлой преэклампсии доказали достоверное повышение лактата в основной и сравнительной группах более 3,0 моль/л против $1,53 \pm 0,11$ моль/л при физиологической беременности ($p < 0,001$). Это свидетельствует о преобладании анаэробного пути окисления на фоне смешанной формы гипоксии. После родоразрешения на фоне интенсивной терапии явления лактатного ацидоза существенно уменьшаются. Сопоставление степени снижения показателей в основной и сравнительной группах указывают на более выраженное понижение лактата в основной группе. В основной группе уровень лактата соответствует верхней границе нормативных показателей с

достоверным ($p < 0,05$) снижением по отношению к уровню до лечения, тогда как в группе сравнения он всего на 22,0% ниже уровня до лечения и на 30,0% превышает норму. Следовательно, введение препарата янтарной кислоты ускоряет процессы аэробного окисления за счет уменьшения активности анаэробного пути метаболизма.

Суммируя данные клинических, биофизических, биохимических исследований можно оценить вклад антиоксиданта-антигипоксанта сукцината натрия (препарата янтарной кислоты) в эффективность интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени.

Клиническая эффективность интенсивной терапии с применением сукцината натрия по сравнению со стандартной терапией подтверждена более выраженным снижением САД до нормальных показателей, достоверным снижением ИН, что согласуется с уменьшением степени тканевой гипоксии. Это подтверждается повышением напряжения кислорода, снижением напряжения углекислоты, снижением дефицита оснований в основной группе ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с группой сравнения. Улучшение метаболических процессов доказано и снижением активности процессов липопероксидации в основной группе по сравнению с группой сравнения по ГПЛ на 8,0%, по ДК на 39,6% и МДА на 6,0% на фоне повышения активности ферментов АОС по каталазе на 13,3%, ГП на 4,2%, ГР на 13,3% и СОД на 6,6% и снижении степени лактатного ацидоза более чем на 20,0%.

Математический анализ взаимосвязи показателей РААС с показателями деятельности сердечно-сосудистой системы и ВНС выявило высокую степень прямой корреляционной зависимости между САД и уровнем содержания альдостерона ($r=0,6$; $r=0,81$; $r=0,82$) в контрольной, основной группах и группе сравнения соответственно и между активностью плазматического ренина ($r=0,4$; $r=0,6$; $r=0,6$). По ИН степень корреляции с САД достигает $r=0,9$. Также наблюдалась прямая корреляционная зависимость между показателем pCO_2 и активностью РААС при преэклампсии тяжёлой степени ($r=0,6$; $r=0,6$) и обратная корреляционная зависимость между показателями pO_2 и уровнем содержания альдостерона ($r=-0,4$; $r=-0,63$; $r=-0,64$) в контрольной, основной группах и группе сравнения соответственно, между активностью плазматического ренина и содержанием ангиотензина-I ($r=-0,41$; $r=-0,63$; $r=-0,64$), прямая зависимость между уровнем САД и показателями лактата ($r=0,8$). Этот анализ демонстрирует, что на фоне интенсивной терапии направленность корреляционных связей сохраняется, но в основной группе их цифровые значения при сопоставлении САД и прочих параметров по многим приближаются к данным в контрольной группе: по альдостерону $r=0,62$, по плазматическому ренину $r=0,5$, по ИН $r=0,6$, по лактату $r=0,5$ при данных в группе сравнения соответственно: $r=0,7$; $r=0,58$; $r=0,7$ и $r=0,7$.

Диагностическое значение как показатель степени тяжести метаболических нарушений при преэклампсии тяжёлой степени имеет, в

первую очередь, повышение ИН: чем он выше показателя у здоровых беременных, тем тяжелее нарушения при преэклампсии. Диагностическое значение тяжести метаболического ацидоза и, следовательно, тяжести гипоксических повреждений также имеет уровень лактата. Чем выше концентрация лактата, тем более выражен метаболический ацидоз как проявление гипоксических изменений в тканях беременных.

Используя критерии распределения признаков САД, ИН и лактата и изучая положительный и отрицательный эффекты в пределах двух сигм ($M+2\sigma$), было выявлено, что положительный эффект антигипоксанта сукцината натрия проявляется снижением САД ниже 100 мм.рт.ст. у рожениц с преэклампсией в основной группе в 76,6% наблюдений, против 43,3% в группе сравнения. Это сопровождается снижением ИН в основной группе до 180 ед. у 77% пациенток против 13,3% в группе сравнения, а также снижением содержания лактата до нормативных показателей (2,2 ммоль/л) у 83,3% пациенток основной группы против 16,6% группы сравнения.

Таким образом, математическая обработка результатов исследования подтверждает положительный эффект применения препарата янтарной кислоты – сукцината натрия в протоколе интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени, как препарата, уменьшающего отрицательный эффект смешанной формы гипоксии, сопровождающей тяжёлую преэклампсию, и активизирующего компенсаторно-адаптационные резервы организма, способствующие быстрее нормализации метаболических процессов у пациенток.

Выводы

1. Комплексный мониторинг показателей центральной гемодинамики и вегетативной нервной системы пациенток с преэклампсией тяжёлой степени свидетельствует об изменениях основных параметров по гипокинетическому и нормокинетическому типам (СИ $1,97\pm 0,19$ л/мин/м² и ОПСС $2280\pm 122,3$ дин/с/см⁻⁵). Доказана наибольшая информативность показателя ИН (индекса напряжения), определяемая в режиме реального времени, для оценки степени напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы и степени тяжести метаболических нарушений.
2. Установлена избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у беременных с преэклампсией тяжёлой степени характеризующаяся достоверным ($p<0,05, 0,001$) повышением уровней альдостерона, ангиотензина-I и плазматического ренина. Высокая степень корреляции ($r=0,6-0,9$) уровня альдостерона, ангиотензина-I и плазматического ренина с изменениями симпатического отдела вегетативной нервной системы свидетельствуют о значительном напряжении компенсаторных возможностей организма беременных с преэклампсией тяжёлой степени.

3. Преэклампсия тяжёлой степени сопровождается активацией перекисного окисления липидов (повышение содержания гидроперекисей липидов ($p < 0,05$), диеновых конъюгатов ($p < 0,001$) и малонового диальдегида ($p < 0,001$)), на фоне снижения уровня всех ферментов антиоксидантной защиты (глутатионредуктазы, каталазы, супероксиддисмутазы ($p < 0,05$), глутатионпероксидазы на 23,0%) а так же повышением уровня лактата более чем вдвое, что соответствует развитию метаболического ацидоза и изменению щелочных резервов в крови.
4. Клиническая эффективность включения сукцината натрия в интенсивную терапию преэклампсии тяжёлой степени подтверждается нормализацией САД у 76,6% против 43,3% при стандартной терапии, достоверной ($p < 0,05$) более высокой оценкой новорожденных по шкале Апгар, снижением перинатальных потерь вдвое, уменьшением заболеваемости новорожденных на 10,9%.
5. Антиоксидантное и антигипоксическое действие сукцината натрия способствует стабилизации нейрогуморального гомеостаза организма, улучшает показатели гемодинамики за счёт снижения напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы, более ранней нормализацией артериального давления, улучшает показатели кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови, оптимизирует баланс систем ПОЛ-АОС, что позволяет в 1,7 раза чаще добиться более быстрого клинического эффекта.

Практические рекомендации

1. Интенсивная терапия беременных с преэклампсией тяжёлой степени должна проводиться под постоянным мониторингом в режиме реального времени показателей САД, ОПСС, ЧСС, УО, СВ и СИ с вычислением ИН, как наиболее информативного показателя степени напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы. Физиологическим уровнем ИН можно считать $120,2 \pm 22,4$, показатель более 180 ед. свидетельствует о преобладании симпатического влияния вегетативной нервной системы над парасимпатическим.
2. Степень гипоксических нарушений метаболических процессов оценивается по уровню КОС и газов крови, а также по уровню лактата (в норме не превышает 2,2 ммоль/л).
3. В протокол интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени в течение не менее трёх первых суток следует включать внутривенное введение препарата янтарной кислоты – сукцинат натрия.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Утешева Ж.А., Мощеева А.М., Козлов В.С. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при физиологической беременности.//Материалы II съезда врачей-лаборантов РК «Клинико-лабораторные основы здорового образа жизни». -Алматы.-2006.-С.125-126.
2. Кожахметов А.Н., Абдрахманов М.Ж., Козлов В.С. Реамберин в интенсивной терапии тяжелых форм преэклампсии.//Материалы VII съезда акуш.-гин. Каз.-Павлодар.-2006.-С.170-172.
3. Козлов В.С. Опыт применения реамберина в комплексной терапии преэклампсии тяжелой степени.//XI Международная научная конференция «Здоровье семьи – XXI век». Нидерланды–Германия–Франция. 2007.-С.160-162.
4. Кожахметов А.Н., Козлов В.С. Влияние реамберина на показатели РААС при комплексной терапии преэклампсии.//Материалы конференции «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». -Алматы.-2007.-С.62-65.
5. Кожахметов А.Н., Козлов В.С., Дорофеева Г.И., Котова Е.В. Влияние реамберина на показатели ПОЛ-АОС при комплексной терапии преэклампсии тяжелой степени.//Роль новых перинатальных технологий в гестационных исходах.-Шымкент.-2007.-С.41-43.
6. Кожахметов А.Н., Козлов В.С. Азимбаев А.И., Мамлеев Э.Р., Юлдашев У.Т. Сравнительная характеристика эффективности терапии у беременных с преэклампсией тяжелой степени.//Анестезиология и реаниматология Казахстана.-Алматы.-2008.-№1.-С.67-68.
7. Кожахметов А.Н., Козлов В.С. Способ лечения преэклампсии тяжёлой степени.//Инновационный патент № 22019. Авторское свидетельство № 62409.-2009.-бюл.№12.
8. Козлов В.С. Диагностическая значимость определения лактата в оценке эффективности интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени.//Акушерство, гинекология и перинатология.-Алматы.-2009.-№4.-С.61-65.
9. Кравцова Н.В., Козлов В.С. Оценка функции системы ПОЛ/АОС в условиях хронической гипоксии.//Поиск.-Алматы.-2010.-№2.-С.127-131.
10. Козлов В.С. Клиническая значимость неинвазивного мониторинга в режиме реального времени в оценке эффективности интенсивной терапии преэклампсии тяжелой степени у беременных.//Здоровье и болезнь.-Алматы.-2010.-№2.-С.59-65.
11. Кожахметов А.Н., Козлов В.С. Сравнительная характеристика эффективности терапии у беременных с преэклампсией тяжёлой степени.//Материалы конференции акушеров-гинекологов «Эффективные перинатальные технологии в улучшении репродуктивного здоровья». -Актау.-2010.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;
склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора Державного
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.*

Т.А. Бухтіарова