

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
У ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Михно Игорь Викторович

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Женило Владимир Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Хапий Халид Хамедович;

доктор медицинских наук, профессор
Заболотских Игорь Борисович;

доктор медицинских наук, профессор
Эстрин Владимир Владимирович.

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В современной акушерской анестезиологии-реаниматологии проблема гестоза является одной из актуальных. Это связано с высоким уровнем осложнений и материнской смертности при данной патологии беременности, трудностями в оценке степени тяжести гестоза, отсутствием единой теории этиологии и патогенеза, а также эффективной терапии (кроме родоразрешения). Терапия периоперационного периода у женщин с гестозом является сложной задачей, что обусловлено полисистемным и полиорганным характером нарушений, а также устойчивой к лечебному воздействию артериальной гипертензией (Савельева Г.М., 1998, 2001; Серов В.Н., 2002; Шифман Е.М., 2003; Медвинский И.Д., 2004; Кулаков В.И., 2000, 2005; Абрамченко В.В., 2005, 2006; Bilodeau J.F., 2003; Kaleli I., 2005; Sharma A., 2007; Patil S.V., 2007).

Общепризнано положение, что артериальная гипертензия материнского организма при гестозе является отчасти компенсаторной реакцией, направленной на перераспределение кровотока, повышение перфузионного давления в плаценте и таким образом ликвидацию кислородной и субстратной задолженности плоду (Садчиков Д.В., 1999; Елютин Д.В., 2001; Dekker G.A., 1998; Knackstedt M., 2001). Возникает вопрос – почему после родоразрешения у женщин с гестозом сохраняется артериальная гипертензия, если данная компенсаторная реакция утратила свой смысл? Как влияет дистресс при кесаревом сечении на продолжительность периода нормализации показателей гемодинамики? Необходимо подчеркнуть, что у большинства женщин с тяжелым гестозом после оперативного родоразрешения сохраняется выраженная артериальная гипертензия, которая нередко трансформируется в гипертоническую болезнь. Стойкие нарушения кровообращения у родильниц с тяжелым гестозом являются крупной практической и научной проблемой, так как не ясны механизмы сохранения после родоразрешения генерализованного артериоло-спазма и артериальной гипертензии, не разработаны принципы профилактики и лечения нарушений гемодинамики.

Следует отметить, что хирургический дистресс является важным фактором в развитии осложненного течения послеоперационного периода. Основными патогенетическими механизмами хирургического дистресса являются выраженные эндокринные, воспалительные и метаболические изменения, которые индуцируют вторичный иммунодефицит с чертами аутоагрессии, усугубление процессов тканевого повреждения и формирование полиорганной дисфункции (Верещагин Е.И., 1998; Овечкин А.М., 2008; Holte K., 2002; Kehlet H., 1997, 2000, 2006).

До недавнего времени приоритет в обезболивании кесарева сечения у женщин с гестозом отдавался общей анестезии с искусственной вентиляцией легких. Однако побочные эффекты и осложнения общей анестезии, а также улучшение регионарных технологий в течение последних лет привели к увеличению доли нейроаксиальных методов обезбоживания при абдоминальном родоразрешении. В настоящий момент представления об адекватности анестезиологического пособия при оперативном родоразрешении женщин с гестозом в большей степени связывают со спинномозговой анестезией (Медвинский И.Д., 1999; Филиппович Г.В., 2003; Шифман Е.М., 2003, 2005; Аya A.G., 2003, 2005; Dyer R.A., 2007, 2008; Fetsch N.I., 2008; Rosooli S., 2008). Однако, стандартные методы спинномозговой анестезии должны быть оптимизированы к условиям осложненной беременности и тяжести состояния роженицы с помощью лечебного воздействия на основные механизмы патогенеза гестоза и хирургического дистресса. По мнению ряда исследователей, перспективным подходом, позволяющим в наибольшей степени нивелировать негативное влияние дистресса на исход лечения и существенно сократить период восстановления, является мультимодальное воздействие на основные патогенные факторы периоперационного периода (Овечкин А.М., 2008; Schulze S., 1992; Rosenberg J., 2001; Holte K., 2002; Kehlet H., 2000, 2008, 2009). Проблеме снижения частоты и выраженности артериальной гипертензии у родильниц с гестозом и посвящена данная работа.

Цель исследования:

определение закономерностей и особенностей адаптационных реакций у женщин с гестозом при оперативном родоразрешении. Снижение частоты осложненного течения периоперационного периода у женщин с гестозом за счет оптимизации интенсивной терапии путем коррекции нейроэндокринных, иммунных и метаболических сдвигов гомеостаза.

Задачи исследования:

Оценить активность свободнорадикальных процессов у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде.

Изучить цитокиновый статус у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде.

Определить динамику гормонального статуса у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде.

Выявить особенности реакции центральной гемодинамики и состояния водных секторов организма у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде.

Проанализировать частоту послеоперационных осложнений у женщин с гестозом средней и тяжелой степени.

Сравнить разработанную терапию периоперационного периода с общепринятой терапией у женщин с гестозом и дать практические рекомендации в зависимости от результатов исследования.

Научная новизна работы:

- впервые установлена выраженная активация гипофизарно-надпочечниковой системы при проведении кесарева сечения на фоне спинномозговой анестезии у женщин с гестозом средней и тяжелой степени, что сопровождается истощением и развитием относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников в послеоперационном периоде;
- впервые определена реакция цитокиновой системы на оперативное родоразрешение, которая у родильниц с гестозом средней степени тяжести является сбалансированной (активация синтеза провоспалительных цитокинов компенсируется повышением уровня ИЛ-10). У женщин с тяжелым гестозом в периоперационном периоде определен дисбаланс цитокиновой системы с превалированием провоспалительных цитокинов;
- впервые выявлена закономерность изменения интенсивности свободнорадикальных процессов в периоперационном периоде у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью. Установлено, что послеоперационный период у родильниц с гестозом средней и тяжелой степени характеризуется высокой активностью свободнорадикальных процессов на протяжении трех и пяти суток соответственно.
- впервые уточнен механизм формирования артериолоспазма у беременных с гестозом: при средней степени тяжести гестоза преимущественно нейрогенный механизм, а при тяжелом гестозе – гуморальный. Установлено, что у родильниц с тяжелым гестозом длительный период сохраняется генерализованный артериолоспазм, гипокинетический тип кровообращения и артериальная гипертензия;
- впервые установлен у женщин с гестозом средней степени тяжести адаптационный характер реакции (стресс-реакция) на оперативное родоразрешение в условиях спинномозговой анестезии, а у женщин с тяжелым гестозом – дезадаптационный характер реакции (дистресс-реакция);
- впервые выявлено, что у женщин с тяжелым гестозом дистресс при кесаревом сечении вызывает усиление поражения ЦНС.

Практическая значимость:

Проведена комплексная оценка влияния гестоза и абдоминального родоразрешения на гомеостаз и адаптационные реакции. На ее основе разработана патогенетически обоснованная и эффективная терапия периоперационного периода у женщин с гестозом, направленная на коррекцию гормонального и цитокинового дисбаланса, снижение активности процессов свободнорадикального окисления, компенсацию биоэнергетических потребностей клеток организма. Разработанная терапия позволяет сократить длительность периода нормализации кровообращения и снизить частоту и выраженность артериальной гипертензии у родильниц с тяжелым гестозом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гестоз средней степени тяжести можно характеризовать как напряжение адаптации, подтверждением чего является активация гипофизарно-тиреоидной системы, 2-я стадия системной воспалительной реакции (СВР) с сохранением баланса цитокиновой системы, умеренная активность свободнорадикальных процессов, преимущественно эукинетический тип кровообращения, умеренное нарушение водных секторов организма. Тяжелый гестоз следует рассматривать как срыв адаптации и истощение компенсаторных возможностей организма, подтверждением чего является развитие энцефалопатии, относительная недостаточность функциональных резервов надпочечников и щитовидной железы, преимущественно гипокинетический тип кровообращения, выраженные нарушения водных секторов организма, 3-я стадия СВР и развитие дисбаланса цитокиновой системы с превалированием провоспалительных цитокинов, высокая активность свободнорадикальных процессов, высокая частота формирования хронической гипоксии плода и синдрома задержки развития плода.
2. Оперативное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии у женщин с гестозом средней степени тяжести формирует стресс-реакцию, а у женщин с тяжелым гестозом – дистресс-реакцию.
3. В послеоперационном периоде у родильниц с гестозом средней и тяжелой степени определяется усиление поражения ЦНС, относительная недостаточность функциональных резервов надпочечников, генерализованный артериолоспазм, интерстициальная гипергидратация, высокая активность системной воспалительной реакции и свободнорадикальных процессов. У родильниц с гестозом средней степени тяжести послеоперационный период протекает относительно благоприятно, отмечается нормализация показателей кровообращения и регресс артериальной гипертензии к пятым суткам после операции. У женщин с тяжелым гестозом длительный период определяется генерализованный артериолоспазм, гипокинетический тип кровообращения и артериальная гипертензия.

4. Разработанная терапия периоперационного периода у женщин с гестозом средней и тяжелой степени, направленная на основные механизмы патогенеза гестоза и модуляцию хирургического дистресса посредством коррекции нейроэндокринных, воспалительных и метаболических расстройств гомеостаза, способствует оптимизации адаптационных реакций. Результат проявляется в сокращении длительности периода нормализации кровообращения и скорейшем регрессе артериальной гипертензии у родильниц с тяжелым гестозом.

Внедрение результатов исследования в практику:

разработанная терапия периоперационного периода у женщин с гестозом внедрена в практику работы МЛПУЗ «Родильный дом №5», акушерского отделения МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Семашко Н.А.», акушерского отделения МЛПУЗ «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону. Полученные теоретические и практические результаты используются в учебном процессе кафедры анестезиологии-реаниматологии РостГМУ, курса анестезиологии-реаниматологии кафедры хирургических болезней №1 РостГМУ, кафедры акушерства и гинекологии №1 РостГМУ.

Апробация работы и публикации:

по результатам проведенных исследований опубликовано в печати 45 научных работ. Материалы диссертации использованы при написании 2-х монографий, 1-го учебно-методического пособия:

- «Клинико-диагностические протоколы в акушерской анестезиологии-реаниматологии: методические рекомендации» (утверждено МЗ Ростовской области) – Ростов-на-Дону: ЗАО «Книга», 2004. – 208 с.;
- «Протоколы анестезиологического пособия и интенсивной терапии в акушерстве: учебное пособие» (рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей) – Ростов-на-Дону: ЗАО «Книга», 2007. – 205 с.;
- «Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при абдоминальном родоразрешении женщин с гестозом: учебно-методическое пособие» (рекомендовано к печати Центральной методической комиссией РостГМУ) – Ростов-на-Дону: КМЦ «Копицентр», 2006. – 42 с.

Разработанный способ анестезиологического пособия защищен патентом РФ на изобретение №2286793 «Способ анестезиологического пособия при оперативном родоразрешении беременных с гестозом» в 2006г.

Результаты исследований представлены на IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» (Санкт-Петербург, 2006); на V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2006); на межрегиональной научно-методической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2006); на X съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2006); на Всероссийской конференции с международным участием «Реаниматология – наука о критических состояниях» (Москва, 2006); на V Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2008); на VI Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» (Петрозаводск, 2008); на XI съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008); на VI Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2009). Материалы диссертации обсуждены на совместном заседании кафедры анестезиологии-реаниматологии РостГМУ и курса анестезиологии-реаниматологии кафедры хирургических болезней №1 РостГМУ.

Структура и объем диссертации:

материалы диссертации изложены на 281 странице, иллюстрированы 32 таблицами и 31 рисунком. Работа состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. В 1-ой главе представлен обзор литературы, во 2-ой главе дана краткая клиническая характеристика беременных женщин, методов терапии и анестезиологического пособия, методов исследования. Результаты исследования состояния гомеостаза женщин представлены в 3-ей главе, обсуждение результатов влияния различных вариантов терапии приводится в 4-ой главе. Библиографический указатель включает 268 отечественных и 234 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.

Для решения поставленных задач были проведены клинико-лабораторные исследования у 142 женщин. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Остальные пациентки были разделены на 4 группы:

- первая группа – 26 женщин с гестозом средней степени тяжести с проведением общепринятой терапии периоперационного периода;
- вторая группа – 27 женщин с гестозом средней степени тяжести с проведением разработанной терапии периоперационного периода;
- третья группа – 29 женщин с гестозом тяжелой степени с проведением общепринятой терапии периоперационного периода;
- четвертая группа – 30 женщин с гестозом тяжелой степени с проведением разработанной терапии периоперационного периода.

Формирование групп обследованных женщин проводили методом стратифицированной рандомизации с учетом тяжести гестоза согласно шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой.

Исследования проводили в динамике:

- 1 этап – до операции (исходный фон),
- 2 этап – во время операции (после ушивания апоневроза),
- 3 этап – в первые сутки после операции,
- 4 этап – на третьи сутки после операции,
- 5 этап – на пятые сутки после операции.

Беременные с гестозом перед родоразрешением получали общепринятое лечение, в т.ч. магниезальную терапию (при гестозе средней степени тяжести 15-20 г/сутки, при тяжелом гестозе 24-36 г/сутки сернокислой магниезии в/в микроструйно и в/в кап.).

Кесарево сечение выполнялось под спинномозговой анестезией. При развитии относительной гиповолемии осуществляли коррекцию гемодинамических расстройств струйной инфузионной терапией.

Родильницы с гестозом в комплексе послеоперационной терапии получали магниезальную терапию (при гестозе средней степени тяжести 12-24 г/сут. в течение 1 суток, при тяжелом гестозе 24-36 г/сутки в течение 3 суток в/в микроструйно и в/в кап.).

У женщин 2-й и 4-й групп на фоне общепринятого лечения применяли разработанный метод периоперационной терапии: в предоперационную подготовку (за 12 часов до операции) дополнительно назначали: дексаметазон – 4 мг в/м, рексод – 8 мг в/м и пентоксифиллин – 100 мг в/в.

В премедикацию (за 20 минут до начала операции) включали в/в рексод – 8 мг и пентоксифиллин – 100 мг. Начинали инфузию 1,5% реамберина – 400 мл в/в кап., которую продолжали до окончания операции. Выполняли спинномозговую анестезию. После интратекального введения маркаина-спинал вводили в/в дексаметазон – 8 мг. Затем при условии стабилизации гемодинамики (до начала операции) начинали введение даларгина со скоростью 50 мкг/кг/час в/в микроструйно. На 20-й минуте от начала операции повторно вводили в/в рексод – 8 мг (для предупреждения снижения активности СОД). После окончания операции введение даларгина прекращали.

В первые сутки послеоперационного периода 2 раза (в 8⁰⁰ и 20⁰⁰) родильницам 2-й и 4-й групп проводили в течение 2-х часов инфузию реамберина – 400 мл в/в кап. Во 2-й группе в течение суток и в 4-й группе в течение 3-х суток после операции родильницы дополнительно получали: 2 раза в сутки (в 8⁰⁰ и 20⁰⁰) пентоксифиллин – 100 мг в/в, дексаметазон – 4 мг в/м и рексод – 8 мг в/м.

Кровь у обследуемых женщин забирали из локтевой вены и центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5-и минут. Отбирали сыворотку (для определения АКТГ – плазму с ЭДТА) и на 10-й минуте от момента забора крови помещали в морозильную камеру. Для определения супероксиддисмутазы (СОД) использовалась гепаринизированная кровь. Забор крови осуществляли натошак, с 9 до 10 часов.

Для определения уровня цитокинов, неоптерина, нейрон-специфической енолазы (NSE), перекисей и гормонов в сыворотке периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали наборы реагентов фирм: «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) – ИЛ-1 β ; «Вектор-Бест» (Новосибирск) – ФНО- α , ИЛ-4, γ -интерферон; «Biosource» – ИЛ-10; «IBL» – неоптерин; «Biomedica»-OxyStat – перекиси; «Алкор Био» (Санкт-Петербург) – кортизол, тироксин, ТТГ; «DSL» – АКТГ, «Fujirebio Diagnostics» – NSE. Исследование проводилось на анализаторе «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0».

Для определения активности СОД использовали непрямой спектрофотометрический метод, основанный на реакции супероксидзависимого окисления кверцетина и ингибирования данной реакции СОД. Определялась разница оптической плотности: немедленно после добавления кверцетина и через 20 минут инкубации при длине волны 406 нм. Расчет концентрации СОД выполнялся с помощью компьютерной программы согласно рекомендации, приведенной в инструкции к набору реагентов (НТПК «Анализ-Х», Минск, СОД-тест).

Исследование показателей кровообращения (СИ, ОПСС) и водных секторов организма проводили с использованием реографа КМ-АР-01 «Диамант» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка материала осуществлялась пакетом прикладных программ «Microsoft Excel» и «STATISTICA 6 StatSoft». При необходимости проводили цензурирование выборки по правилу «три сигма», экстремальные варианты при этом составили менее 8% от выборки.

Результаты исследований и их обсуждение

Беременность с позиций теории функциональных систем представляет собой единую систему: мать-плацента-плод (Макаров И.О., 1998; Флейшман А.Н., 1999; Рыбин М.В., 2007; Айламазян Э.К., 2007). Основной задачей данной системы является перфузионно-метаболическое обеспечение развивающегося плода. Отклонение от оптимальных показателей материнского или плодового гомеостаза вызывает реакции компенсации этих нарушений. Беременность, осложненная гестозом, закономерно сопровождается активацией адаптационных механизмов матери и плода. Функциональное напряжение различных систем организма матери приводит к истощению их физиологических резервов по мере прогрессирования и увеличения длительности заболевания. Гестоз реализуется как срыв компенсаторно-приспособительных реакций с развитием каскада патогенетических изменений (Ващилко С.Л., 1981; Аржанова О.Н., 1997; Садчиков Д.В., 1999; Серов В.Н., 1998, 2001; Айламазян Э.К., 2007). При абдоминальном родоразрешении ряд факторов хирургической агрессии (травма и гипоксия тканей, выброс в кровоток биоактивных веществ, эндогенная интоксикация), индуцирующих воспалительные, метаболические, эндокринные и сердечно-сосудистые изменения, оказывает повреждающее воздействие на ткани и органы через те же механизмы, что и патогенез гестоза, вызывая взаимное потенцирование. В подобной ситуации возможно формирование хирургического дистресса и «медиаторной бури», усиливающих поражение тканей и нарушение регуляции функциональных систем, вызывающих истощение резервов адаптационных реакций, увеличивающих частоту осложненного течения послеоперационного периода. Задачей анестезиологического пособия и интенсивной терапии является воздействие на все основные патогенные факторы периоперационного периода. Подобное терапевтическое воздействие является профилактикой послеоперационных осложнений (Овечкин А.М., 2008; Schulze S., 1992; Rosenberg J., 2001; Holte K., 2002; Kehlet H., 1997, 2000, 2008).

С данных позиций рассмотрим результаты исследования особенностей адаптационных реакций, а также эффективность общепринятой и разработанной терапии периоперационного периода у женщин с гестозом.

Физиологически протекающая беременность сопровождается умеренной активацией гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем, что является следствием потребности в повышенном уровне метаболизма. Таким образом, результаты проведенного нами исследования, регистрирующие умеренно повышенную предоперационную концентрацию кортизола (в среднем 684,9 нмоль/л) и тироксина (162,2 нмоль/л) в группе контроля (учитывая значения их нормальной концентрации, приведенные в инструкциях к наборам ИФА), согласуются с литературными данными (Волкова Н.Н., 1987; Елютин Д.В., 2001; Айламазян Э.К., 2007; Но J.T., 2007).

Общепризнано, что при неосложненной беременности развивается состояние иммунологической толерантности по отношению к плоду, которое

проявляется подавлением специфического иммунного ответа материнского организма, при этом параллельно активируется система неспецифического иммунитета. Отмечается повышение в периферической крови концентрации провоспалительных цитокинов (направленное на стимуляцию неспецифической защиты, а также на активацию нейроэндокринной катаболической системы для обеспечения потребности в повышенном уровне метаболических процессов). Следует отметить, что монокины и цитокины Th-1 типа (вследствие второго шифта дифференцировки Т-хелперов в конце беременности) принимают участие в индукции родовой деятельности (Нецеевская М.А., 2000; Сельков С.А., 2000; Сотникова Н.Ю., 2007; Redman C.W., 2003; Freeman D.J., 2004; Rusterholz C., 2007; von Versen-Hoeyneck F.M., 2009). Исходя из представленных литературных данных, а также учитывая значения нормальной концентрации цитокинов, приведенные в инструкциях к наборам ИФА (у здоровых доноров), при анализе результатов собственного исследования можно сделать заключение: доношенная физиологическая беременность характеризуется преобладанием Th-1 зависимого иммунного ответа (повышенным уровнем γ -интерферона – 25,9 пг/мл и сниженным ИЛ-4 – 1,92 пг/мл), увеличенным содержанием в периферической крови провоспалительных цитокинов (ФНО- α – 2,51 пг/мл, ИЛ-1 β – 204,9 пг/мл) и компенсаторной активацией синтеза ИЛ-10 – 1,52 пг/мл (с целью ограничения провоспалительного потенциала, так как ИЛ-10 проявляет выраженные противовоспалительные свойства и ингибирует синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ и др.). На этом фоне регистрируется умеренное повышение концентрации перекисей – 637,8 мкмоль/л и активности СОД – 253,3 ед. актив./мл крови.

При анализе показателей кровообращения необходимо отметить сниженное значение ОПСС – 1402,9 дин·с/см⁵ и умеренно увеличенный СИ – 3,32 л/мин·м² (по сравнению с нормальными значениями, приведенными в исследовании Лебединского К.М., 2000). Данные изменения направлены на обеспечение повышенного уровня метаболизма (Umans J.G., 2001). Исследование водных секторов организма регистрирует характерную при беременности невыраженную интерстициальную гипергидратацию – 2,5% превышения должного уровня.

Таким образом, при доношенной неосложненной беременности описываемые адаптационные системы закономерно находятся в умеренно активированном состоянии, что является отражением физиологичности происходящих процессов подготовки к родам.

Несмотря на практически полную сенсорную и симпатическую блокаду области хирургического вмешательства, при абдоминальном родоразрешении на фоне спинномозговой анестезии происходят существенные изменения гомеостаза. Стимулируется гипофизарно-надпочечниковая система с повышением концентрации в периферической крови АКТГ (в среднем на 89%) и кортизола (на 51%). Установлено снижение активности гипофизарно-тиреоидной системы,

что связано с высоким уровнем кортизола (1027,2 нмоль/л), т.к. кортизол угнетает активность данной системы. При оперативном родоразрешении повышается концентрация неоптерина на 36% и ИЛ-1 β на 103%, что является следствием активации системы мононуклеарных фагоцитов. Следует отметить, что уровень неоптерина является информативным показателем функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов, так как данный фактор секретируется исключительно макрофагами и отражает их активность (Кинш Д.Н., 2000; Schrocksnedel H., 1994; Westermann J, 2000; Kaleli I., 2005; Kronborg C.S., 2007; von Versen-Ноеуnck F.M., 2009). Высокая концентрация ИЛ-1 β стимулирует гипоталамус, что ведет к усилению секреции кatabолических гормонов (АКТГ, кортизола). Концентрация ИЛ-10 в венозной крови максимально повышается (в среднем на 105%), контролируя (ограничивая) провоспалительный потенциал. Таким образом, во время оперативного родоразрешения сбалансированная реакция цитокиновой системы направлена на стимуляцию нейроэндокринной кatabолической системы и повышение противoinфекционной резистентности организма (активацию системы мононуклеарных фагоцитов).

В условиях эндокринного стресс-ответа и на фоне активации фагоцитов максимально увеличивается в крови уровень перекисей (на 37% от исходного). Необходимо подчеркнуть, что существует прямая зависимость между уровнем свободных радикалов и общей концентрацией перекисей. Динамика уровня перекисей отражает изменение интенсивности процессов свободнорадикального окисления (Montine T.J., 1999; Schimke I., 2001; Hildebrandt W., 2002).

Реакция системы кровообращения на спинномозговую анестезию закономерна: снижается ОПСС (в среднем на 22%) и увеличивается СИ (на 24%). Состояние водных секторов организма изменяется незначительно.

Послеоперационный период характеризуется постепенным снижением концентрации АКТГ и кортизола (на пятые сутки в среднем до уровня 81 и 79% соответственно от предоперационного) и активацией с третьих суток гипofизарно-тиреоидной системы. При этом максимальная концентрация ТТГ отмечена на третьи сутки (на 11% выше исходной), а тироксина – на пятые сутки послеоперационного периода (на 48% выше исходной). В результате воздействия высоких концентраций тироксина секреция ТТГ на пятые сутки не увеличивается (по механизму обратной отрицательной связи). Вышеизложенное свидетельствует о том, что в целях гормонального обеспечения адаптационных реакций послеоперационного восстановления на пятые сутки достигается оптимальная концентрация тироксина.

Наиболее высокая активность системы мононуклеарных фагоцитов определяется в первые послеоперационные сутки, что отражено максимальной концентрацией неоптерина – в среднем 167% от исходной (неоптерин секретируется макрофагами в ответ на стимуляцию γ -интерферона и антигенов (Кинш Д.Н., 1999, 2000; Redl H, 1990; Westermann J, 2000; Kronborg C.S., 2007)). В дальнейшем отмечено постепенное снижение концентрации неоптерина,

однако на пятые сутки после операции сохраняется уровень выше предоперационного (на 25%). Подобная динамика выявляется и в изменении концентрации ФНО- α с уровнем на пятые сутки ниже исходного (на 21%). Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-10 в послеоперационном периоде также снижается, отражая уменьшение как провоспалительного, так и противовоспалительного потенциала иммунной системы. Максимальный уровень γ -интерферона регистрируется в первые сутки после кесарева сечения (в среднем на 47% выше исходного), а концентрация ИЛ-4 постепенно повышается в послеоперационном периоде (на пятые сутки увеличение на 275% от исходного значения). Следует отметить, что цитокины γ -интерферон и ИЛ-4 являются антагонистами в направлении дифференцировки Т-хелперов. При высокой концентрации γ -интерферона нарушается баланс иммунитета с преобладанием Th1-зависимого типа иммунного ответа, стимулируется клеточный иммунный ответ и синтез провоспалительных цитокинов. В противоположность этому при высокой концентрации ИЛ-4 происходит дифференцировка Т-хелперов в Th2-клетки, которые продуцируют преимущественно противовоспалительные цитокины и индуцируют гуморальный иммунный ответ (Wegmann T.G., 1993; Banerjee S., 2005; Arriaga-Pizano L., 2005; Azizieh F., 2005). На пятые сутки после операции повышенный уровень ИЛ-4 на фоне нормализации концентрации γ -интерферона вызывает сдвиг в сторону Th2-зависимого типа иммунного ответа, отражая начинающуюся стимуляцию гуморального иммунитета.

При анализе изменений концентрации перекисей отмечено, что в первые сутки после операции регистрируется минимальный уровень перекисей – 46% от исходного (рис. 1). Снижение данного показателя возможно связано с активацией антиоксидантной системы (выходом тканевых антиоксидантов в кровотоки, при этом регистрируется тах активность СОД – на 63% выше исходной). На третьи сутки после кесарева сечения определяется истощение компенсаторных возможностей антиоксидантной системы (отражением является повышение концентрации перекисей на 26% от предоперационной, отмечается также снижение уровня СОД на 23% от исходного). Восстановление оксидантно–антиоксидантного баланса установлено на пятые сутки, что проявилось в нормализации уровня перекисей и СОД (88 и 110% от исходного соответственно).

Изменение уровня NSE происходит в диапазоне нормальных значений, что свидетельствует о минимальном негативном влиянии операционной агрессии на нейроны. Концентрация нейрон-специфической енолазы (NSE) является информативным показателем поражения ЦНС, так как данный нейроспецифический белок содержится преимущественно в нейронах и попадает в кровоток только при их повреждении (Gao F., 1997; Kleine T.O., 2003; Celtik C., 2004; Pfeifer R., 2005).

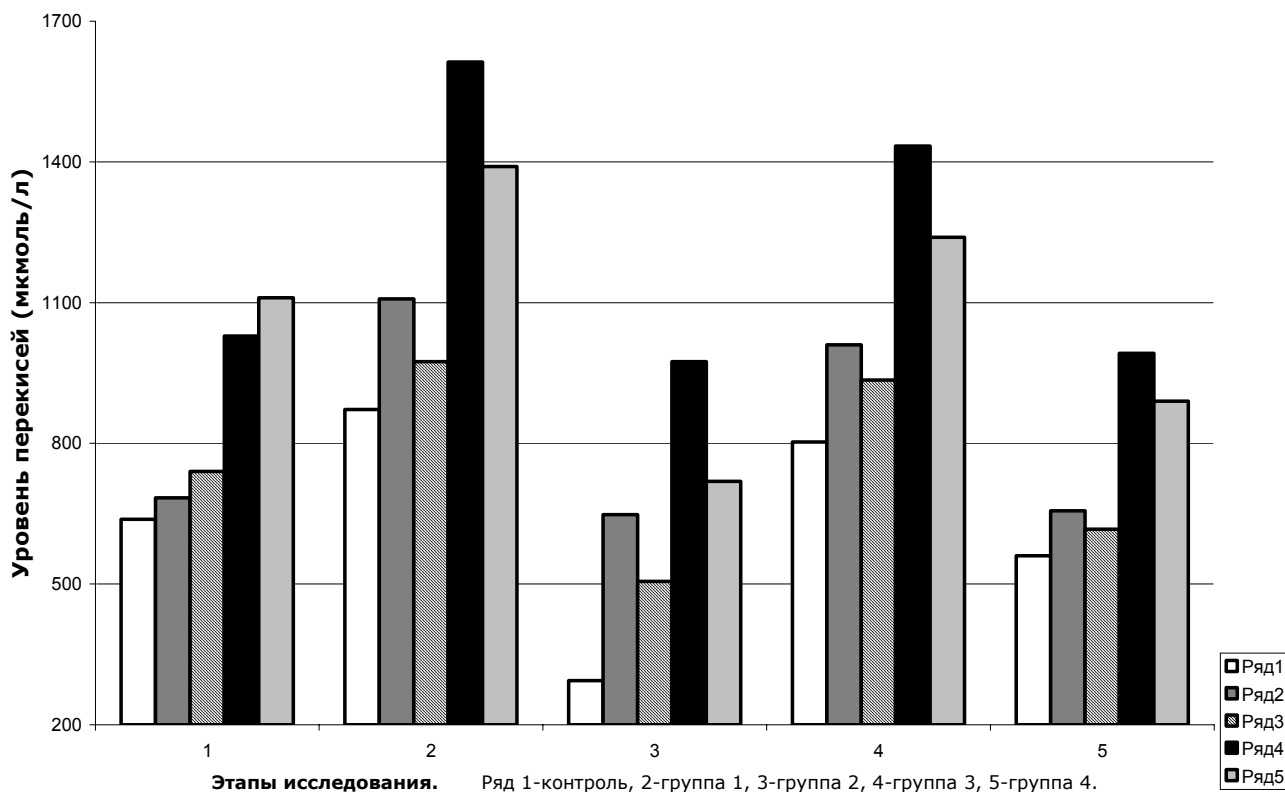


Рис. 1. Динамика концентрации перекисей у обследованных женщин

Изменение показателей гемодинамики отражает перестройку кровообращения, связанную с уменьшением перфузионно-метаболических потребностей материнского организма, вследствие родоразрешения: к пятым суткам после операции снижается СИ (в среднем на 9%) и повышается ОПСС (на 13%). При оценке водных секторов организма отмечено, что к пятым суткам после кесарева сечения происходит нормализация внеклеточного и внутриклеточного объема жидкости.

В целом, у женщин с физиологическим течением беременности при абдоминальном родоразрешении определяется сбалансированное течение адаптационных реакций, и их интенсивность не превышает физиологических масштабов. Подтверждением является тот факт, что последовательная активация эндокринных желез адаптационного комплекса не сопровождается истощением гормональных резервов, умеренное увеличение уровня провоспалительных цитокинов контролируется повышенным синтезом ИЛ-10, интенсификация процессов свободнорадикального окисления компенсируется активацией антиоксидантной системы, в том числе повышением уровня СОД. Следовательно, реакции описываемых функциональных систем соответствуют адаптационной стресс-реакции. Завершение наиболее напряженного периода срочной адаптации отмечается к пятым суткам после операции.

Таким образом, в результате проведенного исследования периоперационного периода у женщин с неосложненной беременностью выявлен ряд закономерностей:

1. Реакция гормональной системы на хирургическую травму развивается в определенной последовательности: повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с максимальным уровнем АКТГ и кортизола во время абдоминального родоразрешения сменяется активацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы с достижением максимального уровня тироксина на пятые сутки послеоперационного периода.
2. Реакция цитокиновой системы на абдоминальное родоразрешение выражается в повышении провоспалительного потенциала во время операции и его снижении, начиная с третьих суток послеоперационного периода. При этом в периферической крови регистрируется максимальный уровень ИЛ-1 β и ИЛ-10 во время операции, ФНО- α и γ -интерферона в первые сутки, а концентрация ИЛ-4 увеличивается на протяжении пяти суток после операции.
3. Повышение активности моноцитарно-макрофагальной системы – неспецифического иммунитета (высокая концентрация неоптерина) во время оперативного родоразрешения дополняется стимуляцией специфического клеточного иммунитета (высокий уровень γ -интерферона) в первые сутки после операции и начинающейся с пятых суток стимуляцией гуморального иммунитета (высокий уровень ИЛ-4).
4. Во время абдоминального родоразрешения определяется интенсификация свободнорадикальных процессов с повышением общей концентрации перекисей в периферической крови. Первые сутки после операции характеризуются наиболее низким уровнем свободнорадикального окисления, что возможно связано с активацией антиоксидантной системы (при этом регистрируется тах активность СОД). На третьи сутки оксидантно-антиоксидантный баланс смещается в сторону превалирования свободнорадикальных процессов. На пятые сутки отмечается восстановление данного баланса.

Особенностью состояния гормонального статуса у беременных с гестозом средней степени тяжести (по сравнению с показателями женщин с неосложненной беременностью) явилось повышение активности гипофизарно-тиреоидной системы (увеличение концентрации ТТГ в среднем на 33%).

Перед оперативным родоразрешением у беременных с гестозом средней степени тяжести определялось повышение уровня провоспалительных цитокинов (в среднем ИЛ-1 β на 80%, γ -интерферона на 37% по сравнению с аналогичными показателями группы контроля). Регистрировалась умеренная активация системы мононуклеарных фагоцитов – увеличение концентрации неоптерина на 64% (повышенный уровень γ -интерферона является мощным активатором системы мононуклеарных фагоцитов). На фоне высокой концентрации γ -интерферона определялся сниженный уровень ИЛ-4 (в среднем

на 46%), что свидетельствует о преобладании Th-1 зависимого иммунного ответа. Полученные результаты согласуются с литературными данными о развитии системной воспалительной реакции и повышении уровня провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной гестозом (Витковский Ю.А., 1999; Кинш Д.Н., 1999; Лейдерман И.Н., 1999; Нецеевская М.А., 2000; Медвинский И.Д., 2003; Хонина Н.А., 2003; Черний В.И., 2005; Чистякова Г.Н., 2006; Redman C.W., 2003; Arrioga-Pizano L., 2005; Matthiesen L., 2005; Rusterholz C., 2007; Saito S., 2007). Одновременно выявлялась более высокая концентрация ИЛ-10 (на 17%), что является компенсаторной (сбалансированной) реакцией на повышение провоспалительного потенциала. На этом фоне уровень перекисей незначительно возрастал, также отмечалось увеличение активности СОД (в среднем на 10%), что свидетельствует о сохранности оксидантно-антиоксидантного баланса.

У беременных с гестозом средней степени тяжести выявляются значительные нарушения показателей кровообращения – увеличение ОПСС в среднем на 71% и снижение СИ на 21%, что является следствием развития генерализованного артериолоспазма. Исследование водных секторов организма регистрирует характерную при развитии гестоза интерстициальную гипергидратацию (12,5% превышения должного уровня).

Таким образом, у беременных с гестозом средней степени тяжести определяется значительное повышение провоспалительного потенциала (увеличение уровня провоспалительных цитокинов и активности системы мононуклеарных фагоцитов), субкомпенсированное состояние оксидантно-антиоксидантного баланса, активация гипофизарно-тиреоидной системы, что свидетельствует о напряженном течении адаптационных реакций перед оперативным родоразрешением.

Во время абдоминального родоразрешения у рожениц с гестозом средней степени тяжести эндокринный стресс-ответ сопоставим с показателями группы контроля. Системный воспалительный ответ на хирургическую травму имеет отличия: по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью в 1-й группе определяется более высокая концентрации неоптерина (в среднем на 39%) и ИЛ-1 β (на 45%), что отражает выраженную активацию системы мононуклеарных фагоцитов. Повышенный уровень γ -интерферона (на 32%) и значительно сниженный ИЛ-4 (на 53%), свидетельствуют об усилении Th-1 зависимого иммунного ответа. Представленные результаты соответствуют общепризнанной концепции активации системной воспалительной реакции при оперативном родоразрешении женщин с гестозом (Бурухина А.М., 2003; Хонина Н.А., 2005). На этом фоне регистрируется компенсаторное увеличение концентрации ИЛ-10 (в среднем на 55% выше, чем у женщин группы контроля).

В условиях эндокринного стресс-ответа, активации фагоцитов и высокого уровня провоспалительных цитокинов определяется значительная интенсифи-

кация свободнорадикальных процессов с уровнем перекисей в среднем на 27% выше по сравнению с показателем женщин с физиологической беременностью.

На фоне спинномозговой анестезии у женщин с гестозом средней степени тяжести происходит снижение ОПСС в среднем на 40% и увеличение СИ на 42%. Более выраженное снижение ОПСС (аналогичный показатель группы контроля – 22%) во время спинномозговой анестезии свидетельствует о преимущественно нейрогенном механизме формирования генерализованного артериолоспазма у женщин с гестозом средней степени тяжести.

Во время оперативного родоразрешения определяется умеренное увеличение объема внутриклеточной жидкости (полученные данные отражают негативное влияние факторов хирургической травмы на внутриклеточный ионный гомеостаз).

Таким образом, у женщин с гестозом средней степени тяжести хирургическая травма вызывает значительную активацию системной воспалительной реакции и свободнорадикальных процессов.

В послеоперационном периоде отмечается развитие относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников, что проявилось в сниженном уровне кортизола в первые, на третьи и пятые сутки (на 32, 26 и 22% соответственно) по сравнению с показателями группы контроля (рис. 2).

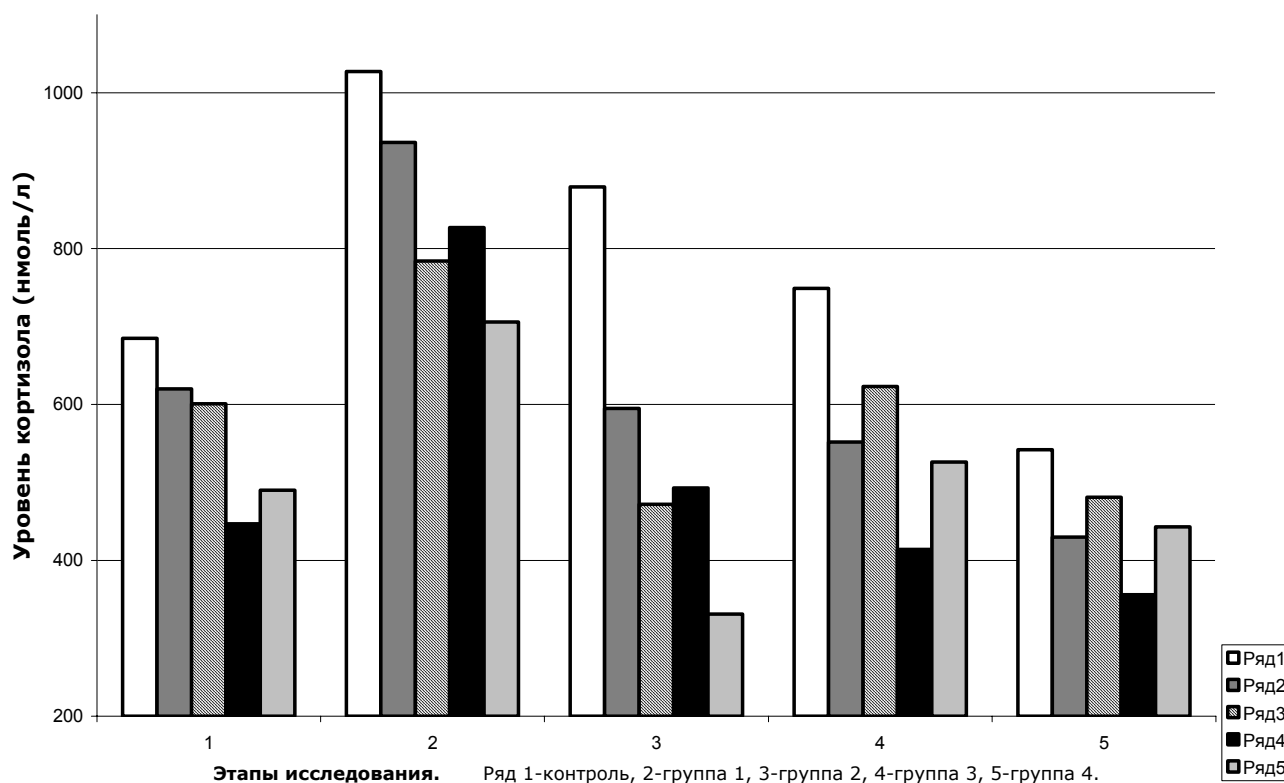


Рис. 2. Динамика концентрации кортизола у обследованных женщин

В первые сутки после кесарева сечения на фоне относительно сниженного уровня кортизола регистрируется повышенная концентрация ТТГ (в среднем на 35% по сравнению с аналогичным показателем женщин группы контроля). Данные изменения отражают преждевременную компенсаторную активацию гипофизарно-тиреоидной системы. На третьи и пятые сутки у женщин с гестозом средней степени тяжести показатели гипофизарно-тиреоидной системы существенно не отличались от аналогичных значений у женщин группы контроля.

У женщин с гестозом средней степени тяжести наиболее высокая активность системы мононуклеарных фагоцитов определяется в первые послеоперационные сутки, при этом концентрация неоптерина превышает уровень группы контроля в среднем на 39%. В дальнейшем регистрируется снижение концентрации неоптерина, и на пятые сутки его уровень становится ниже предоперационного. Сходная динамика определяется и в изменении концентрации ФНО- α : он достигает максимального уровня в первые сутки после операции. Концентрация ИЛ-1 β также значительно повышена в первые сутки после кесарева сечения (в среднем на 43%), а на третьи и пятые сутки снижалась и существенно не отличалась от аналогичных показателей женщин с неосложненной беременностью. С третьих суток отмечается уменьшение концентрации γ -интерферона на фоне повышения уровня ИЛ-4, что приводит на пятые сутки после операции к сопоставимым значениям с аналогичными показателями группы контроля. Подобные изменения свидетельствуют о восстановлении баланса дифференцировки Т-хелперов и начинающейся стимуляции гуморального иммунитета с пятых суток. Концентрация ИЛ-10 у женщин с гестозом средней степени тяжести во время и в первые трое суток после операции определяется на более высоком уровне, чем в группе контроля, что является компенсаторной реакцией, ограничивающей провоспалительный потенциал (рис.3).

Изменение концентрации перекисей в послеоперационном периоде у женщин с гестозом средней степени тяжести подобно динамике этого показателя у рожениц группы контроля. Однако в первые и на третьи сутки отмечена более высокая концентрация перекисей по сравнению со значением у женщин с физиологически протекавшей беременностью: в среднем на 120 и 26% соответственно. Динамика уровня СОД характеризуется максимальной активностью данного антиоксидантного фермента в первые сутки после кесарева сечения (в среднем на 33% выше исходной) со снижением концентрации на третьи сутки (на 45% от предоперационной). При этом на третьи сутки после операции различие с аналогичным показателем женщин с неосложненной беременностью составило 18%. Восстановление активности СОД регистрируется на пятые сутки после операции.

У рожениц с гестозом средней степени тяжести определяется повышенная концентрация NSE в первые сутки после кесарева сечения, что

свидетельствует об умеренном поражении нейронов сочетанным воздействием гипоксических (дисциркуляторные нарушения) и воспалительных (медиаторная «буря») факторов хирургической травмы и гестоза.

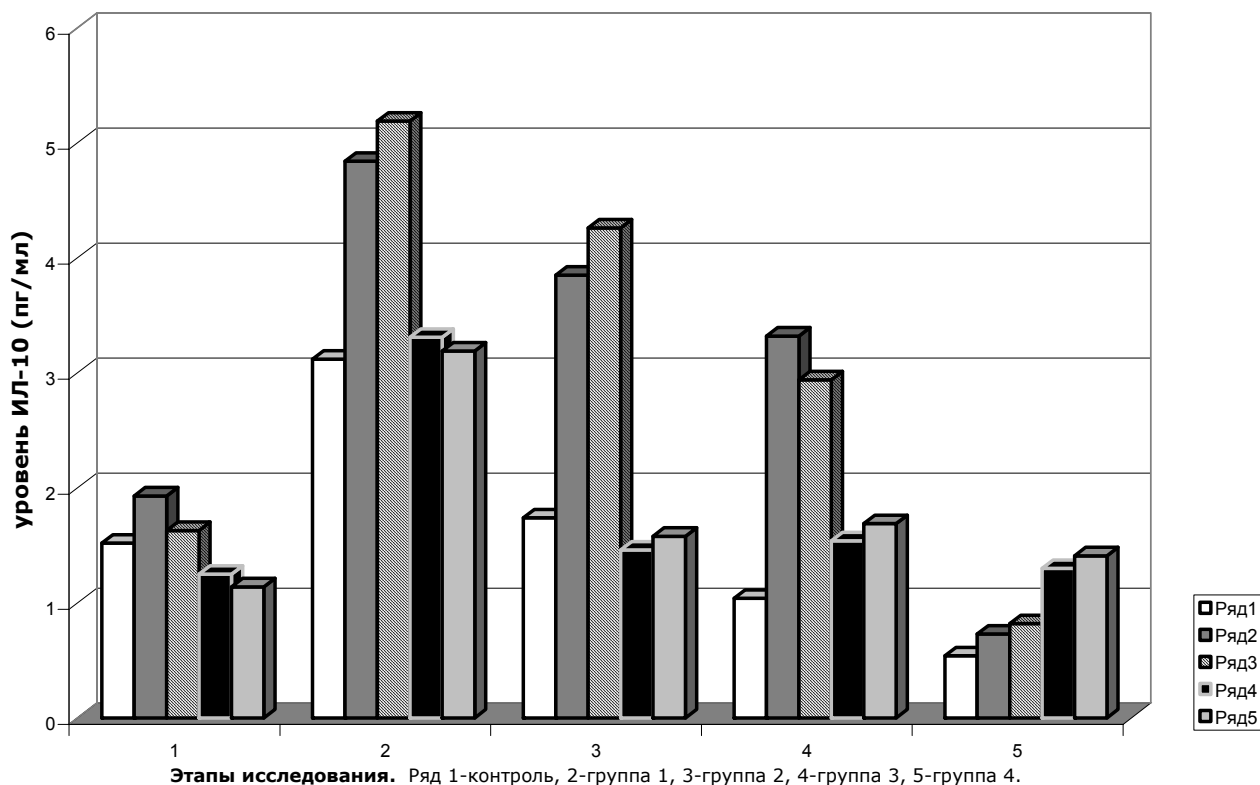


Рис. 3. Динамика концентрации ИЛ-10 у обследованных женщин

Изменение показателей кровообращения после абдоминального родоразрешения носит позитивный характер, и на пятые сутки различия с их значением у женщин с неосложненной беременностью значительно уменьшаются (в среднем ОПСС выше всего на 15%, а СИ ниже на 6%). При этом к пятым суткам послеоперационного периода у всех женщин с гестозом средней степени тяжести произошла нормализация артериального давления. Однако необходимо отметить отсутствие у них существенной динамики значений ОПСС и СИ в первые трое суток после абдоминального родоразрешения, что является следствием инертности гипоталамических центров регуляции кровообращения и повышенной реактивности микрососудов в результате эндотелиальной дисфункции на фоне высокого уровня медиаторов воспаления.

При оценке изменений водных секторов организма значительная положительная динамика определяется с третьих суток после операции.

Таким образом, у женщин с гестозом средней степени тяжести на фоне общепринятой периоперационной терапии и спинномозговой анестезии хирур-

гическая травма сопровождается умеренными эндокринными, воспалительными и метаболическими изменениями (активацией с последующим относительным истощением функциональных резервов надпочечников, усилением системной воспалительной реакции и свободнорадикальных процессов). Следует отметить, что течение адаптационных реакций у женщин с гестозом средней степени тяжести сохраняет закономерности, которые выявлены в группе женщин с неосложненной беременностью. На основании этого можно сделать заключение, что у женщин с гестозом средней степени тяжести адаптационные возможности организма адекватны хирургической травме, реакции описываемых функциональных систем в целом соответствуют адаптационной стресс-реакции. Однако в результате проведенного исследования у женщин с гестозом средней степени тяжести установлен ряд особенностей:

1. Стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы во время абдоминального родоразрешения приводит к истощению функциональных резервов надпочечников в послеоперационном периоде, что особенно выражено в течение первых трех суток.
2. Регистрируется преждевременная компенсаторная активация гипофизарно-тиреоидной системы в первые сутки после операции.
3. В предоперационном периоде определяется повышенный провоспалительный потенциал. Абдоминальное родоразрешение закономерно активирует СВР, при этом наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов и выраженная активность моноцитарно-макрофагальной системы определяется во время операции и в первые сутки после ее проведения.
4. Кесарево сечение вызывает интенсификацию свободнорадикальных процессов, что проявляется в повышенном уровне перекисей во время и в течение трех суток после операции и сопровождается на третьи сутки относительно сниженной активностью СОД.
5. На этом фоне, не смотря по положительную динамику, на пятые сутки после оперативного родоразрешения сохраняются умеренные нарушения показателей кровообращения и интерстициальная гипергидратация.

Таким образом, учитывая закономерности и особенности адаптационных реакций в периоперационном периоде у женщин с гестозом средней степени тяжести, с целью коррекции умеренного дисбаланса функциональных систем необходима:

1. Предоперационная подготовка, направленная на снижение активности СВР и свободнорадикальных процессов.

2. Интенсивная терапия в интраоперационном периоде и в первые сутки после операции, направленная на:

- снижение активности гипофизарно-надпочечниковой системы и предупреждение истощения надпочечников,
- коррекцию гормонального дисбаланса (заместительная терапия глюкокортикоидными препаратами),
- снижение уровня провоспалительных цитокинов,
- коррекцию оксидантно-антиоксидантного дисбаланса,
- улучшение энергетического потенциала на клеточном уровне (с целью снижения гипоксического повреждения).

С нашей точки зрения, несмотря на относительно благоприятное течение послеоперационного периода у женщин с гестозом средней степени тяжести, подобная терапия периоперационного периода целесообразна с позиции предотвращения необратимого разрушения структурной основы клеточных элементов, некротических и апоптозных изменений (подтверждением более значительного поражения клеточных элементов по сравнению с группой контроля является повышенный уровень NSE в первые сутки после кесарева сечения). В настоящее время сложился подход к проблеме адаптации организма после хирургической травмы в виде рациональной лечебной тактики ведения больных, обозначенной как «биоэкономическая». Согласно данной концепции основные лечебные воздействия должны быть направлены на максимальную экономию структуры и функций организма, минимизацию его метаболических энерготрат, сокращение длительности периода срочной адаптации (Шанин Ю.Н., 1993; Ерюхин И.А., 1993; Долгов Г.В., 1998).

При проведении разработанной терапии периоперационного периода у женщин с гестозом средней степени тяжести во время оперативного родоразрешения уровень АКТГ и кортизола определяется ниже (в среднем на 17 и 16% соответственно) по сравнению с 1-й группой. В первые сутки после операции сохранялось данное различие – на 18 и 21% соответственно. По всей видимости, данный эффект объясняется не столько отрицательной обратной связью заместительного введения дексаметазона, сколько действием лей-энкефалина (даларгина). Стресс-лимитирующее влияние даларгина заключается в его способности предупреждать чрезмерную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Наиболее выраженный эффект разработанной терапии в снижении концентрации АКТГ и кортизола определяется во время и в первые сутки после операции (первичный и вторичный (длительный) эффект даларгина). Это способствует сохранению резервов гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в последующей положительной динамике концентрации кортизола. На пятые сутки после операции уровень

кортизола существенно не отличался от аналогичного показателя группы контроля, что отражает возросшие функциональные возможности надпочечников.

При проведении разработанной терапии во время оперативного родоразрешения определяется более низкий уровень ИЛ-1 β (в среднем на 16%) и повышенная концентрация ИЛ-4 (на 26%) по сравнению с 1-й группой. На фоне антиоксидантного эффекта применяемых лекарственных препаратов концентрация перекисей существенно не отличалась от аналогичного показателя женщин с неосложненной беременностью. Заместительное введение рексода способствовало значительному повышению активности СОД в венозной крови (на 32% по сравнению с 1-й группой).

Более выраженные положительные отличия по сравнению с 1-й группой определяются в первые сутки после кесарева сечения – ниже уровень ФНО- α на 30% и ИЛ-1 β на 27%. Регистрируется более высокая концентрация ИЛ-4 (на 78%). На дальнейших этапах исследования значительных различий в уровне цитокинов в периферической крови между 1-й и 2-й группами не отмечалось. Таким образом, применение разработанной терапии снижает уровень провоспалительных цитокинов в период максимальной активности СВР.

В первые послеоперационные сутки концентрация перекисей регистрируется в среднем на 22% ниже, а активность СОД на 12% выше по сравнению с их значением у женщин 1-й группы. С третьих суток различий в концентрации перекисей и СОД по сравнению с аналогичными показателями группы контроля не определялось. На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что в результате антиоксидантного эффекта применяемых препаратов снижается интенсивность свободнорадикальных процессов.

При этом также определяется положительное влияние разработанной терапии на кровообращение. Во время операции ОПСС регистрируется ниже (в среднем на 14%), а СИ выше (на 9%) по сравнению с аналогичными показателями женщин 1-й группы, что обусловлено симпатолитическим влиянием нейропептида даларгина, а также более низким уровнем концентрации медиаторов воспаления и стресс-гормонов. Данное позитивное отличие сохранялось и на последующих этапах исследования, что отражает более интенсивную нормализацию нейрогуморальной регуляции кровообращения.

В послеоперационном периоде определяется более интенсивная нормализация объема внеклеточной жидкости.

Следует отметить, что существенного влияния разработанной терапии на уровень NSE (степень поражения нейронов) не выявляется.

Таким образом, у женщин с гестозом средней степени тяжести определен ряд позитивных эффектов разработанной терапии:

1. Снижается стрессорная стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы во время абдоминального родоразрешения, что на фоне заместительного введения дексаметазона способствует сохранению

функциональных резервов надпочечников в послеоперационном периоде.

2. Уменьшается во время и в первые сутки после кесарева сечения активность системной воспалительной реакции, улучшается цитокиновый баланс (уменьшается концентрация провоспалительных цитокинов и увеличивается уровень ИЛ-4).
3. Снижается интенсивность свободнорадикальных процессов и увеличивается активность СОД во время и в первые сутки после оперативного родоразрешения.
4. Более интенсивно происходит нормализация показателей кровообращения и водных секторов организма.

Особенностью состояния гомеостаза у беременных с гестозом тяжелой степени (по сравнению с группой женщин с неосложненной беременностью) явилось снижение уровня кортизола (на 32%) и тироксина (на 14%), что свидетельствует об относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников и щитовидной железы. Представленные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей (Черний В.И., 1997; Садчиков Д.В., 1999; Лысенко О.В., 2001; Елютин Д.В., 2001; Левкова Е.А., 2006; Фролова М.А., 2008; Vasbug M., 1999; Но J.T., 2007).

У беременных с тяжелым гестозом выявляется значительное повышение в венозной крови уровня провоспалительных цитокинов (в среднем ФНО- α на 79%, ИЛ-1 β на 183% по сравнению с аналогичными значениями у женщин группы контроля). Регистрируется активация системы мононуклеарных фагоцитов – увеличение концентрации неоптерина на 114%. Определяется увеличение уровня γ -интерферона на 52% и снижение концентрации ИЛ-4 на 80% (по сравнению с группой контроля), что отражает значительное преобладание Th-1 зависимого иммунного ответа и стимуляцию специфического клеточного иммунитета. Одновременно выявляется более низкая концентрация ИЛ-10 (на 23%), несмотря на высокий уровень ФНО- α (при тяжелом гестозе нарушаются нормальные физиологические связи – ФНО- α является основным индуктором синтеза ИЛ-10). Marzi M. (1996) и Orange S. (2003) сниженную концентрацию ИЛ-10 в крови у женщин с тяжелым гестозом связывают с уменьшением синтеза данного противовоспалительного цитокина мононуклеарными фагоцитами. Вышеизложенное свидетельствует о дисбалансе цитокиновой системы и преобладании провоспалительного потенциала. На этом фоне регистрируется повышенный уровень перекисей (в среднем на 68%) и истощение системы эндогенной СОД (активность ниже на 17%) по сравнению с группой контроля.

У беременных с гестозом тяжелой степени выявляется в 96,6% случаев гипокинетический тип кровообращения (табл.1).

Таблица 1. Динамика значения сердечного индекса у женщин с гестозом средней и тяжелой степени (л/мин·м²; М ± m)

Группы	Значение показателя на этапах исследования				
	1	2	3	4	5
Контроль (n=30)	3,32 ± 0,08	4,10 ± 0,10 ***	3,22 ± 0,07 ###	3,25 ± 0,08 ###	3,03 ± 0,05 **, ###, &, £
Группа 1 (n=26)	2,63 ± 0,06 p1 < 0,001	3,72 ± 0,09 p1 < 0,01 ***	2,80 ± 0,06 p1 < 0,001 *, ###	2,73 ± 0,04 p1 < 0,001 ###	2,87 ± 0,05 p1 < 0,05 **, ###, £
Группа 2 (n=27)	2,79 ± 0,09 p1 < 0,001	4,04 ± 0,08 p2 < 0,05 ***	3,02 ± 0,07 p2 < 0,05 *, ###	2,88 ± 0,06 p1 < 0,01 ###	3,00 ± 0,06 *, ###
Группа 3 (n=29)	1,94 ± 0,06 p1 < 0,001	2,90 ± 0,07 p1 < 0,001 ***	2,01 ± 0,05 p1 < 0,001 ###	1,96 ± 0,06 p1 < 0,001 ###	2,38 ± 0,05 p1 < 0,001 ***, ###, &&&, £££
Группа 4 (n=30)	2,03 ± 0,07 p1 < 0,001	3,15 ± 0,08 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***	2,21 ± 0,07 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ###	2,33 ± 0,07 p1 < 0,001 p4 < 0,01 **, ###	2,62 ± 0,08 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***, ###, &&&, £££

Примечание:

оценку различия уровней сердечного индекса проводили между сравниваемыми группами (1 и 2 – p2; 3 и 4 – p4), а также между контролем и группами – p1 на каждом этапе исследования. Статистическая значимость различий:

по сравнению с 1 этапом – * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001;

по сравнению с 2 этапом – ### – p < 0,001;

по сравнению с 3 этапом – & – p < 0,05, &&& – p < 0,001;

по сравнению с 4 этапом – £ – p < 0,05, ££ – p < 0,01, £££ – p < 0,001.

По сравнению с показателями женщин с неосложненной беременностью отмечается увеличение ОПСС в среднем на 112% и снижение СИ на 40%, что является следствием генерализованного артериолоспазма и неблагоприятного влияния высоких концентраций медиаторов воспаления на функциональные возможности миокарда (ФНО-α, ИЛ-1, кислородные радикалы обладают кардиодепрессорными свойствами и усиливают артериолоспазм (Мороз В.В., 2004; Shah T.J., 2007)).

У беременных с тяжелым гестозом регистрируется повышенная концентрация NSE, что свидетельствует о гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (энцефалопатии).

Исследование водных секторов организма выявляет характерную при развитии гестоза интерстициальную гипергидратацию (в среднем на 14,79%

превышающую должный уровень). Объем внутриклеточной жидкости статистически значимо (по сравнению с группой контроля) увеличен, что отражает нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза.

Таким образом, у беременных с тяжелым гестозом определяется значительное повышение провоспалительного потенциала, сниженный уровень противовоспалительных цитокинов, оксидантно–антиоксидантный дисбаланс с повышенной концентрацией перекисей, относительное снижение функциональных резервов надпочечников и щитовидной железы. Учитывая этот дисбаланс, необходимо целенаправленное превентивное воздействие на скомпрометированные, теряющие ауторегуляцию функциональные системы с целью коррекции метаболических нарушений, увеличения адаптационных резервов.

Во время абдоминального родоразрешения у женщин с тяжелым гестозом уровень АКТГ и кортизола регистрируется ниже (в среднем на 15 и 19% соответственно) по сравнению с показателями группы контроля. Определяется более высокая концентрации неоптерина (в среднем на 68%) и провоспалительных цитокинов (ФНО- α на 126%, ИЛ-1 β на 90%), что отражает выраженную активность системы мононуклеарных фагоцитов.

Повышенный уровень γ -интерферона (на 66%) и сниженный ИЛ-4 (на 71%) свидетельствуют о значительном преобладании Th-1 зависимого иммунного ответа и активации специфического клеточного иммунитета. На этом фоне у женщин с тяжелым гестозом регистрируется компенсаторное увеличение концентрации ИЛ-10, которое, однако, менее выражено, чем у женщин с гестозом средней степени тяжести, что указывает на дисбаланс цитокиновой системы.

На фоне эндокринного стресс-ответа, активации фагоцитов и высокого уровня провоспалительных цитокинов определяется значительная интенсификация свободнорадикальных процессов (с уровнем перекисей выше в среднем на 85%) и недостаточная активность СОД (на 14% ниже) по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологически протекавшей беременностью.

В условиях спинномозговой анестезии у женщин с тяжелым гестозом сохраняется более высокое значение ОПСС (в среднем на 69%) и низкое СИ (на 29%) по сравнению с показателями женщин группы контроля, что свидетельствует о возрастании роли гуморальных механизмов в поддержании генерализованного артериолоспазма. Однако, несмотря на сохраняющиеся нарушения, необходимо подчеркнуть позитивное воздействие спинномозговой анестезии на кровообращение – повышение сердечного выброса (увеличение СИ на 49% от предоперационного) позволяет снизить тканевую гипоперфузию (гипоксию).

Таким образом, у женщин с гестозом тяжелой степени ряд факторов хирургической травмы реализуются через те же механизмы, что и патогенез гестоза, вызывая взаимное потенцирование. В результате определяется значительная активация свободнорадикальных процессов и системной воспалительной реакции, а также стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы с признаками

истощения ее функциональных резервов. В условиях тяжелого гестоза стресс-реакция во время кесарева сечения из звена адаптации превращается в звено патологии и дезадаптации. Общепринятая (базисная) терапия и спинномозговая анестезия не предотвращают в полной мере дистресс-реакцию.

В послеоперационном периоде отмечается развитие относительной недостаточности функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в более низком уровне АКТГ в первые, на третьи и пятые сутки после операции (в среднем на 26, 23 и 8% соответственно) и кортизола (на 44, 46 и 34% соответственно) по сравнению с аналогичными показателями женщин группы контроля. На фоне относительно сниженного уровня кортизола в первые сутки послеоперационного периода регистрируется преждевременная компенсаторная активация гипофизарно-тиреоидной системы, что проявляется повышенной концентрацией ТТГ (на 24%). Однако уровень тироксина остается сниженным по сравнению с группой контроля в первые, на третьи и пятые сутки после операции (в среднем на 13, 11 и 21% соответственно), что отражает относительную недостаточность функциональных резервов щитовидной железы. Следует отметить, что на пятые сутки у родильниц с тяжелым гестозом отмечается увеличение функциональных возможностей щитовидной железы (рост уровня тироксина на 32% относительно предоперационного).

У женщин с гестозом тяжелой степени наиболее высокая активность системы мононуклеарных фагоцитов регистрируется на третьи послеоперационные сутки, при этом концентрация неоптерина превышает уровень группы контроля в среднем на 110% (рис. 4). Подобная динамика определяется и в изменении концентрации ИЛ-1 β , максимальный уровень которого достигается на третьи сутки (в среднем на 215% выше аналогичного показателя группы контроля). Уровень ФНО- α на третьи сутки после кесарева сечения также был значительно выше (на 166% от значений у родильниц группы контроля) и снижался на пятые сутки (на 22%). Максимальный уровень γ -интерферона также определяется на третьи сутки после операции (на 62% выше группы контроля). В послеоперационном периоде на всех этапах исследования регистрируется более низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (на 67, 89 и 75% соответственно в первые, на третьи и пятые сутки), что свидетельствует о значительном преобладании Th-1 зависимого иммунного ответа у женщин 3-й группы. Концентрация ИЛ-10 в первые сутки послеоперационного периода регистрируется на более низком уровне, чем у женщин с гестозом средней степени тяжести, что свидетельствует о дисбалансе цитокиновой системы. На третьи и пятые сутки на фоне высокого уровня ФНО- α (ФНО- α является основным индуктором синтеза ИЛ-10) значительного уменьшения концентрации ИЛ-10 не происходит, и его уровень определяется выше группы контроля (на 48 и 141% соответственно). Сохраняющийся высокий уровень ИЛ-10 на фоне относительно высоких, но снижающихся концентраций провоспалитель-

ных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и γ -интерферона) отражает уменьшение активности СВР на пятые сутки после кесарева сечения. Таким образом, у женщин с тяжелым гестозом максимальная активность СВР регистрируется на третьи сутки после операции.

Изменение концентрации перекисей в послеоперационном периоде у женщин с гестозом тяжелой степени подобно динамике данного показателя в группе контроля, но происходит на значительно более высоком уровне. В первые сутки после кесарева сечения интенсивность свободнорадикальных процессов снижается до исходного уровня. На третьи сутки концентрация перекисей превышает предоперационное значение на 39% и аналогичный показатель родильниц с неосложненной беременностью на 79%. На пятые сутки после операции уровень перекисей оказался сопоставим с предоперационным, однако регистрировался в среднем на 77% выше, чем в группе контроля. Таким образом, наиболее высокий уровень перекисей определяется в первые трое суток после операции. Необходимо также отметить, что в первые, на третьи и пятые сутки после абдоминального родоразрешения у родильниц с тяжелым гестозом активность СОД в среднем на 21, 32 и 16% соответственно ниже, чем у женщин группы контроля.

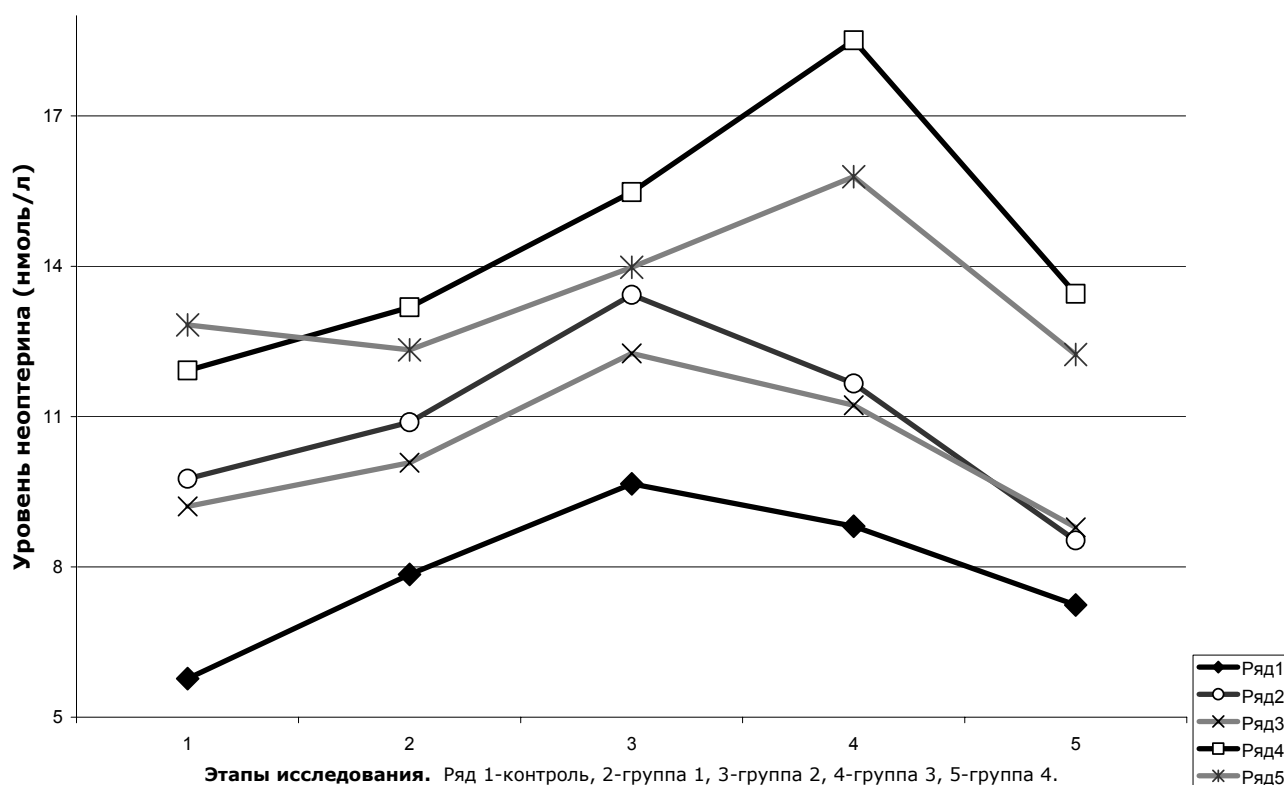


Рис. 4. Динамика концентрации неоптерина у обследованных женщин

В целом у женщин с гестозом тяжелой степени на фоне общепринятой периоперационной терапии и спинномозговой анестезии хирургическая травма вызывает активацию системной воспалительной реакции и свободнорадикальных процессов, истощает функциональные резервы гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы.

Позитивный характер изменений показателей кровообращения у родильниц с тяжелым гестозом отмечен только на пятые сутки после оперативного родоразрешения (табл. 2). При этом ОПСС определяется выше на 43%, а СИ ниже на 21% по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненной беременностью.

В большинстве случаев у женщин с тяжелым гестозом на пятые сутки послеоперационного периода сохранялся гипокинетический тип кровообращения (у 58,6% родильниц). Необходимо отметить отсутствие существенной динамики значений ОПСС и СИ в первые трое суток после операции, что является следствием инертности гипоталамических центров регуляции кровообращения и повышенной реактивности микрососудов в результате эндотелиальной дисфункции на фоне высокого уровня медиаторов воспаления. При этом возрастает роль гуморальных механизмов в поддержании генерализованного артериолоспазма, о чем свидетельствует тенденция к усилению корреляционной связи между уровнем ОПСС и концентрацией перекисей, ФНО- α , ИЛ-1 β (до операции коэффициент корреляции между ОПСС и перекисями составлял $r=0,26$, а на третьи сутки после операции $r=0,48$; между ОПСС и ФНО- α $r=0,32$ и $r=0,43$ соответственно; между ОПСС и ИЛ-1 β $r=0,33$ и $r=0,50$ соответственно). Негативные эффекты вышеизложенного клинически проявились в наличии артериальной гипертензии на пятые сутки после кесарева сечения у 34,5% женщин с тяжелым гестозом.

В первые сутки после кесарева сечения у родильниц с тяжелым гестозом установлено увеличение объема внутриклеточной жидкости. Положительная динамика показателей водных секторов организма определяется с третьих суток после операции. Однако даже на пятые сутки сохраняется значительная интерстициальная гипергидратация, а объем внутриклеточной жидкости статистически значимо отличался от аналогичного показателя женщин группы контроля.

У женщин с тяжелым гестозом наиболее высокая концентрация NSE является в первые сутки после кесарева сечения (выше исходной в среднем на 49% и аналогичного показателя группы контроля на 86%). На третьи сутки также сохраняется высокий уровень NSE. Подобные изменения концентрации NSE свидетельствуют об усилении поражения ЦНС в результате сочетанного воздействия гипоксических и воспалительных факторов хирургической травмы и гестоза.

Таблица 2. Динамика значения общего периферического сосудистого сопротивления у женщин с гестозом средней и тяжелой степени (дин·с/см⁵; М ± m)

Группы	Значение показателя на этапах исследования				
	1	2	3	4	5
Контроль (n=30)	1402,9±32,3	1089,8±23,0 ***	1441,1±30,2 ###	1488,0±29,9 ###	1588,3±20,3 ***, ###, &&&, £££
Группа 1 (n=26)	2406,9±75,2 p1 < 0,001	1422,4±59,2 p1 < 0,001 ***	2103,0±61,8 p1 < 0,001 **, ###	2137,1±45,9 p1 < 0,001 **, ###	1827,4±40,0 p1 < 0,001 ***, ###, &&&, £££
Группа 2 (n=27)	2376,0±83,8 p1 < 0,001	1218,3±49,0 p1 < 0,05 p2 < 0,05 ***	1933,3±65,2 p1 < 0,001 ***, ###	2008,7±55,2 p1 < 0,001 ***, ###	1704,6±45,1 p1 < 0,05 p2 < 0,05 ***, ###, &&, £££
Группа 3 (n=29)	2935,6±92,2 p1 < 0,001	1844,5±75,6 p1 < 0,001 ***	2789,0±83,0 p1 < 0,001 ###	2824,9±103,0 p1 < 0,001 ###	2277,2±76,7 p1 < 0,001 ***, ###, &&&, £££
Группа 4 (n=30)	3004,3±79,3 p1 < 0,001	1621,7±68,1 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***	2605,9±71,1 p1 < 0,001 ***, ###	2417,2±67,5 p1 < 0,001 p4 < 0,01 ***, ###	2039,7±59,5 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***, ###, &&&, £££

Примечание:

оценку различия уровней ОПСС проводили между сравниваемыми группами (1 и 2 – p2, 3 и 4 – p4), а также между контролем и группами – p1 на каждом этапе исследования.

Статистическая значимость различий:

по сравнению с 1 этапом – ** – p < 0,01, *** – p < 0,001;

по сравнению с 2 этапом – ### – p < 0,001;

по сравнению с 3 этапом – && – p < 0,01, &&& – p < 0,001;

по сравнению с 4 этапом – ££ – p < 0,01, £££ – p < 0,001.

Таким образом, у женщин с тяжелым гестозом на фоне общепринятой периоперационной терапии и спинномозговой анестезии хирургическая травма сопровождается выраженными эндокринными, воспалительными и метаболическими изменениями (нарушением последовательности активации эндокринных желез адаптационного комплекса с развитием относительной недостаточности их функциональных резервов в послеоперационном периоде, усилением системной воспалительной реакции на фоне выраженного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, интенсификацией свободнорадикальных процессов). Следует подчеркнуть, что реакции иммуно-реактивной и оксидантной систем выходят за рамки физиологических масштабов. При этом установлено, что развитие адаптационных реакций у женщин с тяжелым гестозом изменяет свою закономерность (выявленную у женщин с неосложненной беременностью). В послеоперационном периоде определяется значительное увеличение поражения нейронов (рост уровня NSE). На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что у женщин с тяжелым гестозом реакции описываемых функциональных систем соответствуют дистресс-реакции. Наиболее напряженный период дезадаптации (дисбаланса функциональных систем) регистрируется на протяжении первых трех суток после операции.

Полученные данные отражают более напряженное течение периода срочной адаптации, что является следствием негативного влияния хирургического дистресса, сниженных адаптационных резервов (гормональных, антиоксидантных, противовоспалительных, энергетических...) и более значительного поражения клеточных элементов воспалительными и гипоксическими факторами. При этом длительная и напряженная реализация периода срочной адаптации у родильниц с тяжелым гестозом требует значительных наличных и функциональных резервов организма. В подобной ситуации возрастает «цена адаптации», снижается естественная резистентность организма, повышается частота осложненного течения послеоперационного периода. У женщин с тяжелым гестозом вышеизложенное клинически проявилось увеличением длительности периода нормализации показателей кровообращения и водных секторов организма.

Таким образом, на основании проведенного исследования у женщин с тяжелым гестозом определен ряд особенностей адаптационных реакций:

1. В предоперационном периоде выявляется относительное снижение функциональных резервов надпочечников. Стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы во время абдоминального родоразрешения приводит к истощению ее функциональных резервов в послеоперационном периоде, что особенно выражено в первые трое суток.
2. Преждевременная компенсаторная активация гипофизарно-тиреоидной системы в первые сутки после операции сопровождается относительным истощением функциональных резервов щитовидной железы.

3. В предоперационном периоде определяется повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Оперативное родоразрешение вызывает прогрессирование системной воспалительной реакции, при этом наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов и максимальная активность моноцитарно-макрофагальной системы регистрируется на третьи сутки после операции.
4. До операции определяется дисбаланс между процессами образования и нейтрализацией кислородных радикалов с повышением концентрации перекисей. Абдоминальное родоразрешение вызывает активацию свободнорадикальных процессов, что проявляется в высоком уровне перекисей во время и в течение пяти суток после операции и сопровождается относительно сниженной активностью СОД.
5. На пятые сутки после оперативного родоразрешения сохраняются нарушения показателей кровообращения и водных секторов организма, регистрируется артериальная гипертензия у 34,5% родильниц.

Таким образом, учитывая закономерности и особенности адаптационных реакций в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом, с целью коррекции дистресса необходима:

1. Предоперационная подготовка, направленная на снижение активности СВР и свободнорадикальных процессов, на коррекцию гормонального дисбаланса.
2. Интенсивная терапия во время абдоминального родоразрешения и в первые трое суток после операции (в период максимальной интенсивности дистресса), направленная на:
 - снижение активности и предупреждение истощения гипофизарно-надпочечниковой системы,
 - коррекцию гормонального дисбаланса (заместительная терапия глюкокортикоидными препаратами),
 - снижение уровня провоспалительных цитокинов,
 - коррекцию оксидантно-антиоксидантного дисбаланса,
 - улучшение энергетического баланса на клеточном уровне во время операции и в первые сутки послеоперационного периода (с целью снижения гипоксического повреждения).

При проведении разработанной терапии у женщин с гестозом тяжелой степени во время абдоминального родоразрешения уровень АКТГ и кортизола регистрировался ниже (в среднем на 17 и 15% соответственно) по сравнению с показателями 3-й группы. В первые сутки после операции данное различие

сохранялось – на 30 и 33% соответственно, что связано со стресс-лимитирующим влиянием даларгина на фоне заместительного введения дексаметазона. Данный эффект способствовал сохранению функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в последующей положительной динамике концентрации АКТГ и кортизола. С третьих суток после кесарева сечения уровень АКТГ существенно не отличался от значений у женщин с неосложненной беременностью. Концентрация кортизола превышала аналогичный показатель родильниц 3-й группы на третьи и пятые сутки послеоперационного периода в среднем на 27 и 24% соответственно, что отражает возросшие функциональные возможности надпочечников. При проведении разработанной терапии не отмечено преждевременной активации гипофизарно-тиреоидной системы в первые сутки после операции, что связано с влиянием заместительного введения дексаметазона. На пятые сутки концентрация тироксина регистрировалась на 14% выше по сравнению с аналогичным показателем женщин 3-й группы, что свидетельствует об увеличении функциональных резервов щитовидной железы. Необходимо отметить, что данное повышение уровня тироксина является рациональным, так как совпадает с направленностью динамики данного показателя у женщин группы контроля.

На фоне проведения разработанной терапии во время оперативного родоразрешения определялась более высокая концентрация ИЛ-4 (на 64%). Также отмечено положительное влияние антиоксидантного эффекта применяемых лекарственных препаратов на концентрацию перекисей в крови (на 14% ниже, чем у женщин 3-й группы). Заместительное введение рексода способствовало значительному повышению активности СОД (в среднем на 45%).

В первые сутки послеоперационного периода определяется более низкий уровень ФНО- α (на 33%) и ИЛ-1 β (на 15%). Повышенная концентрация ИЛ-4 (на 84%) и сниженный уровень γ -интерферона (на 17%) по сравнению с их значением в 3-й группе свидетельствуют о меньшем сдвиге баланса дифференцировки Т-хелперов в сторону 1-го типа иммунного ответа. Уровень перекисей регистрируется в среднем на 26% ниже, а активность СОД на 21% выше, чем у женщин 3-й группы.

Более выраженное позитивное влияние разработанной терапии определяется на третьи сутки после кесарева сечения – ниже уровень неоптерина (в среднем на 15%), ИЛ-1 β (на 24%) и γ -интерферона (на 18%), выше концентрация ИЛ-4 (на 168%) по отношению к аналогичным показателям родильниц 3-й группы, что свидетельствует о снижении активности системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета, улучшении баланса дифференцировки Т-хелперов. Концентрация перекисей ниже (в среднем на 14%), на фоне введения рексода определяется более высокая активность СОД (на 87%).

После проведения разработанной терапии положительные отличия по отношению к аналогичным показателям женщин 3-й группы сохраняются и на

пятые послеоперационные сутки: ниже уровень ИЛ-1 β (на 22%), γ -интерферона (на 16%) и выше концентрация ИЛ-4 (на 77%), что свидетельствует о снижении активности СВР. Необходимо также отметить, что заместительное введение рексода и снижение активности свободнорадикальных процессов на фоне антиоксидантного эффекта применяемых лекарственных препаратов способствуют менее выраженной активации эндогенной СОД, что уменьшает ее истощение. При этом на пятые сутки после операции концентрация СОД определяется в среднем на 18% выше, чем у женщин 3-й группы.

На фоне улучшения течения адаптационных реакций также отмечается положительное влияние разработанной терапии на кровообращение. Во время операции ОПСС регистрируется ниже (в среднем на 12%) и СИ выше (на 8%) по сравнению с аналогичными показателями женщин 3-й группы, что обусловлено симпатолитическим влиянием нейропептида даларгина, а также более низким уровнем концентрации медиаторов воспаления и стресс-гормонов. Данное позитивное отличие сохранилось и на последующих этапах исследования. На пятые сутки значение ОПСС было ниже на 11%, а СИ выше на 10%, у 60% женщин гемодинамика определялась как эукинетический тип кровообращения (по сравнению с 41% случаев у женщин 3-й группы), что свидетельствует о рациональной перестройке нейрогуморальной регуляции в послеоперационном периоде и отражает более интенсивную нормализацию кровообращения.

Применение разработанной терапии позволило уменьшить поражение ЦНС, о чем свидетельствует более низкая концентрация NSE на 12% в первые сутки и на 20% на пятые сутки после операции по сравнению с показателями женщин 3-й группы (табл. 3).

Коррекция свободнорадикальных процессов, системной воспалительной реакции и компенсация биоэнергетических потребностей клеток организма с помощью антигипоксанта реамберина позволили уменьшить негативное влияние хирургического дистресса и тяжелого гестоза на физиологические механизмы регуляции водных секторов организма. В послеоперационном периоде определяется более интенсивная нормализация объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости.

Отмечается также снижение частоты длительного сохранения артериальной гипертензии в послеоперационном периоде (с 34,5 до 20,0% на 5-е сутки), что отражает более интенсивное восстановление баланса нейрогуморальных систем регуляции кровообращения (вследствие уменьшения негативного влияния воспалительных и гипоксических факторов хирургической травмы и гестоза на ЦНС, миокард и микрососуды).

Таблица 3. Динамика концентрации NSE в плазме венозной крови (мкг/л; М ± m)

Группы	Значение показателя на этапах исследования			
	1	2	3	4
Контроль (n=30)	5,94 ± 0,49	10,10 ± 0,53 ***	7,88 ± 0,57 *, ##	3,51 ± 0,28 ***, ###, &&&
Группа 1 (n=26)	9,87 ± 0,53 p1 < 0,001	13,42 ± 0,65 p1 < 0,001 ***	10,19 ± 0,49 p1 < 0,01 ###	4,30 ± 0,33 ***, ###, &&&
Группа 2 (n=27)	10,39 ± 0,51 p1 < 0,001	13,16 ± 0,50 p1 < 0,001 ***	9,01 ± 0,44 ###	4,05 ± 0,32 ***, ###, &&&
Группа 3 (n=29)	12,60 ± 0,52 p1 < 0,001	18,82 ± 0,60 p1 < 0,001 ***	17,92 ± 0,63 p1 < 0,001 ***	9,73 ± 0,40 p1 < 0,001 ***, ###, &&&
Группа 4 (n=30)	13,72 ± 0,59 p1 < 0,001	16,54 ± 0,52 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***	16,33 ± 0,51 p1 < 0,001 **	7,79 ± 0,56 p1 < 0,001 p4 < 0,05 ***, ###, &&&

Примечание:

оценку различия уровней NSE проводили между сравниваемыми группами (1 и 2 – p2; 3 и 4 – p4), а также между контролем и группами – p1 на каждом этапе исследования.

Исследование уровня NSE проводили в динамике: 1-й этап – до операции, 2-й, 3-й и 4-й этапы – в первые, на третьи и пятые сутки после операции (интраоперационный этап исключен).

Статистическая значимость различий:

по сравнению с 1 этапом – * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001;

по сравнению с 2 этапом – ## – p < 0,01, ### – p < 0,001;

по сравнению с 3 этапом – &&& – p < 0,001.

Таким образом, у женщин с гестозом тяжелой степени определен ряд позитивных эффектов разработанной терапии:

1. Снижается стрессорная стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы во время абдоминального родоразрешения, что на фоне заместительного введения дексаметазона способствует восстановлению функциональных резервов данной системы в послеоперационном периоде.
2. Предотвращается преждевременная активация гипофизарно-тиреоидной системы, на пятые сутки после операции увеличиваются функциональные резервы щитовидной железы.
3. Уменьшается активность системной воспалительной реакции во время оперативного родоразрешения и в послеоперационном периоде (улучшается цитокиновый баланс – уменьшается концентрация провоспалительных цитокинов и увеличивается уровень ИЛ-4, снижается активность системы мононуклеарных фагоцитов).
4. Снижается интенсивность свободнорадикальных процессов и увеличивается активность СОД во время и после операции.
5. Уменьшается степень поражения ЦНС.
6. Более интенсивно происходит нормализация показателей кровообращения и водных секторов организма, уменьшается частота длительного сохранения артериальной гипертензии.

Позитивные эффекты разработанной терапии свидетельствуют, что при снижении активности патогенетических механизмов гестоза и хирургического дистресса более полноценно реализуется адаптивный саногенетический потенциал организма.

Таким образом, при беременности, осложненной гестозом средней степени тяжести, развивается напряжение, а при прогрессировании гестоза до тяжелой степени – дисбаланс между процессами образования и нейтрализацией активных форм кислорода, что снижает адаптационные возможности организма и ведет к формированию хронического оксидантного стресса как одного из ведущих звеньев патогенеза заболевания. Оперативное родоразрешение вызывает активацию свободнорадикальных процессов. При гестозе средней степени тяжести оксидантно-антиоксидантный баланс можно характеризовать как субкомпенсированный, с умеренным повышением концентрации перекисей в интра- и послеоперационном периоде по сравнению с показателями женщинами с физиологической беременностью. Тяжелый гестоз характеризуется оксидантно-антиоксидантным дисбалансом с высоким уровнем перекисей до и во время абдоминального родоразрешения, а также в течение пяти суток послеоперационного периода. Разработанная терапия, в том числе заместительное применение рексода, введение реамберина, использование

даларгина (учитывая его стресс-лимитирующий и антиоксидантный эффект), приводит к значительному эффекту. Результат проявляется в снижении активности процессов свободнорадикального окисления (уменьшении концентрации перекисей). Необходимо отметить, что свободнорадикальные процессы и цитокиновый каскад тесно взаимосвязаны и потенцируют активацию друг друга через целый ряд механизмов (эффект взаимного отягощения), в том числе имеется высокая чувствительность факторов транскрипции NF-kB и AP-1 к действию свободных радикалов, при этом увеличивается синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. С другой стороны, высокий уровень провоспалительных цитокинов вызывает «кислородный взрыв» фагоцитов и повышает активность свободнорадикальных процессов (Мороз В.В., 2004; Macdonald J., 2003).

У женщин с гестозом средней степени тяжести в периоперационном периоде умеренно повышенный уровень провоспалительных цитокинов компенсируется увеличенным синтезом противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что соответствует второй стадии течения системной воспалительной реакции. У беременных с тяжелым гестозом провоспалительный потенциал значительно повышен перед абдоминальным родоразрешением. Оперативное вмешательство вызывает прогрессирование воспалительных изменений, проявляющихся длительным и значительным повышением концентрации провоспалительных цитокинов и активности моноцитарно-макрофагальной системы. На этом фоне регистрируются относительно сниженные концентрации противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует об усилении дисбаланса цитокинового статуса. Подобная реакция соответствует третьей стадии течения системной воспалительной реакции. При этом высокий уровень провоспалительного потенциала у женщин с тяжелым гестозом определяется на протяжении пяти суток послеоперационного периода. Разработанная терапия и, прежде всего, применение пентоксифиллина, даларгина, а также заместительное введение дексаметазона, снижает активность иммунокомпетентных клеток и эндотелиоцитов, приводит к значительному эффекту. Результат проявляется в уменьшении концентрации провоспалительных цитокинов и активности моноцитарно-макрофагальной системы, а также в повышении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что способствует восстановлению цитокинового баланса и снижению активности СВР у рожениц с гестозом. Позитивный эффект глюкокортикоидных препаратов на течение гестоза отмечается в работах Fuchisawa A. (2004) и Van Runnard Heimel R.J. (2008). По мнению ряда исследователей введение глюкокортикоидов перед оперативным вмешательством уменьшает воспалительную реакцию и стресс-индуцированную органную дисфункцию (Schulze S., 1992; Rosenberg J., 2001, Holte K., 2002; Kehlet H., 2000, 2003). Следует так же отметить, что эффективность применения пентоксифиллина в дозе 300 мг/сутки per os у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в послеоперационном периоде с целью снижения активности системы мононуклеарных фагоцитов доказана результатами исследования Кинш Д.Н.

(1999, 2000). Позитивное влияние пентоксифиллина на течение системной воспалительной реакции изучено при перитоните, сепсисе, в абдоминальной хирургии, кардиохирургии (Кулибаба Д.М., 1998; Костюченко А.Н., 2000; Мороз В.В., 2004; Руднев В.А., 2004; Craninger W., 1995; Ji Q., 2004; Vale M.L., 2004; Grinev M.B., 2004; Coimbra R., 2004, 2005; Iskesen I, 2006; Deree J., 2008).

О рациональности снижения высокого уровня провоспалительных цитокинов и их негативном влиянии на систему иммунитета свидетельствуют результаты исследований Н.А.Хониной (2005): при тяжелых формах гестоза после оперативного родоразрешения (на 2-е сутки) развивается Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит с высоким уровнем гибели (апоптоза) Т-лимфоцитов – 12,0% и моноцитов – 21,7% на фоне высокого уровня провоспалительных цитокинов в венозной крови. Аналогичные результаты исследования, но с более выраженными нарушениями (выше содержание апоптотических клеток в крови) получены и А.Н.Бурухиной (2003). На основании собственных исследований и литературных данных можно сделать заключение, что абдоминальное родоразрешение женщин с гестозом сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, нарушением цитокинового баланса. Цитокиновая «буря» и стимуляция эндогенными антигенами приводят к активации с последующим функциональным истощением и гибелью (апоптозом) лимфоцитов и фагоцитов. При этом дисбаланс иммунной системы и цитокинового статуса, создающий условия для аутоиммунных проявлений воспаления, ведет к прогрессированию генерализованного повреждения эндотелия (в том числе гематоэнцефалического барьера). Формируется аутоагрессия, усугубляется повреждение собственных тканей организма, прогрессируют органые и системные нарушения. Происходит трансформация компенсаторно-приспособительных реакций в патологический процесс с повреждением клеточных структур. Подобная ситуация усиливает иммунодефицит, угнетается специфический антиинфекционный клеточный и гуморальный иммунитет, создаются условия для развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (Серов В.Н., 2002, 2004; Гребенкин Б.Е., 2007, 2008; Кахраманова В.А., 2008).

Развитие гестоза закономерно приводит к повышению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим истощением ее функциональных резервов по мере прогрессирования и увеличения длительности заболевания (Садчиков Д.В., 1999; Лысенко О.В., 2001; Елютин Д.В., 2001; Левкова Е.А., 2006; Фролова М.А., 2008; Laatikainen T., 1991; Florio P., 2004; Но J.T., 2007). Таким образом, установленный нами относительно сниженный уровень кортизола у беременных с тяжелым гестозом (по сравнению с группой контроля) согласуется с литературными данными. У беременных с гестозом средней и тяжелой степени выявляется умеренная активация гипофизарно-тиреоидной системы. Однако у беременных с тяжелым гестозом определяется сниженный уровень тироксина, что отражает относительную

недостаточность функциональных резервов щитовидной железы (Лисовская Н.В., 1992; Черний В.И., 1997; Карпенко В.Г., 2001; Vasbug M., 1999). У рожениц с гестозом средней и тяжелой степени во время оперативного родоразрешения в условиях спинномозговой анестезии происходит значительное повышение синтеза и секреции АКТГ и кортизола, что вызывает истощение функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы в послеоперационном периоде. На этом фоне закономерной является преждевременная компенсаторная активация гипофизарно-тиреоидной системы в первые сутки после операции, которая у женщин с тяжелым гестозом сопровождается истощением функциональных резервов щитовидной железы. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженные нарушения гормонального статуса и неспособность гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем обеспечить необходимый уровень гормонов для адекватного развития адаптационных реакций в послеоперационном периоде определяются у женщин с тяжелым гестозом (в условиях «повышенных требований» вследствие более выраженных нарушений гомеостаза). По мнению Черний В.И. (1997) недостаточность и дисбаланс катаболических гормонов эндокринных желез у женщин с тяжелым гестозом обусловлен неблагоприятным гуморальным влиянием гиперцитокинемии и эндотоксинемии, гипоксическим и эндотоксическим повреждением самих эндокринных желез, неадекватной нервной регуляцией. Необходимо подчеркнуть, что нарушение функции гипофиза, надпочечников и щитовидной железы, обусловленное дезадаптацией и относительным истощением их функциональных резервов, не является главным фактором патогенеза гестоза и возникает вторично, но влияет на частоту и выраженность послеоперационных осложнений (Елютин Д.В., 2001).

Учитывая вышеизложенное, у женщин с гестозом с целью коррекции гормонального дисбаланса в периоперационном периоде рациональным является применение заместительной терапии с использованием глюкокортикоидных препаратов. Целесообразность и клиническая эффективность данной терапии у женщин с гестозом доказана результатами работы отечественных исследователей (Садчиков Д.В., 1999; Елютин Д.В., 2001). Авторами предлагается применять высокие дозы глюкокортикоидных препаратов в течение 5-7 суток послеоперационного периода. Однако мы избрали иной способ терапевтического воздействия с целью коррекции гормонального дисбаланса. Он заключается в использовании стресс-лимитирующего эффекта нейропептида даларгина, что приводит к рациональному торможению секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы во время оперативного родоразрешения и в сочетании с заместительной терапией дексаметазоном сохраняет гормональные резервы в послеоперационном периоде. В результате проведенного нами исследования было установлено, что заместительное введение дексаметазона у родильниц с тяжелым гестозом при применении разработанной терапии можно проводить в течение 3-х суток после операции, используя средние терапевтические дозы. Снижение активности гипофизарно-

надпочечниковой системы во время и в первые сутки после операции в результате воздействия даларгина (стресс-лимитирующий эффект) и заместительного введения дексаметазона (по механизму обратной отрицательной связи) способствует восстановлению функциональных резервов надпочечников. На данном фоне не происходит преждевременная активация гипофизарно-тиреоидной системы, сохраняются наличные и функциональные резервы щитовидной железы. Таким образом, разработанная терапия способствует нормализации гормонального статуса и восстановлению закономерной последовательности активации эндокринных желез.

Необходимо подчеркнуть, что наиболее уязвимыми к повреждающему действию сочетанного воздействия гипоксических и воспалительных факторов хирургической травмы и гестоза являются функционально активные и высокодифференцированные клеточные элементы, прежде всего, нейроны, иммунокомпетентные клетки, железистые эндокринные клетки, гепатоциты (Ерьюхин И.А., 1993, 1995; Клигуненко Е.Н., 2005; Афанасьев В.В., 2005). С этих позиций большое значение в эффективности разработанной терапии у женщин с гестозом мы придаем коррекции энергетического обмена в условиях циркуляторной и гистотоксической гипоксии с помощью применения реамберина. Инфузия реамберина проводилась в наиболее критический период: интраоперационно и в первые сутки после абдоминального родоразрешения (подтверждением данного вывода является увеличение объема внутриклеточной жидкости, отражающее снижение энергетического потенциала и нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза). Коррекция гипозергоза способствует стимуляции адаптационно-энергетических механизмов, поддержанию структурной целостности и функциональной активности клеточных элементов.

У женщин с гестозом средней степени тяжести генерализованный артериолоспазм и артериальная гипертензия формируются преимущественно нейрогенными механизмами. Развитие артериолоспазма происходит вследствие перестройки гипоталамических центров нейрогуморальной регуляции кровообращения. Сформировавшийся новый уровень функционирования, направленный на перераспределение кровотока и улучшение плацентарного кровообращения, характеризуется определенной инертностью. Вследствие этого в послеродовом периоде сохраняется более-менее длительный период (в большинстве случаев до пяти суток) артериальной гипертензии. При прогрессировании гестоза до тяжелой степени возрастает роль гуморальных механизмов в развитии артериальной гипертензии (Шифман Е.М., 2005; Аюа А.Г., 2003). Оперативное родоразрешение через активацию СВР и свободнорадикальных процессов, формирование «медиаторной бури» и выброс стресс-гормонов увеличивает вазопрессорное влияние гуморальных механизмов на систему кровообращения. При этом гипоксические (дисциркуляторные) и воспалительные (медиаторная буря) факторы хирургической травмы и гестоза вызывают дальнейшее прогрессирование структурных и функциональных

нарушений головного мозга. Наиболее выраженное усиление энцефалопатии выявляется у родильниц с тяжелым гестозом, что подтверждается ростом концентрации NSE до высоких значений в первые трое суток после абдоминального родоразрешения. Изменения в ЦНС при тяжелом гестозе могут носить стойкий патологический характер. Вследствие этого длительный период времени после оперативного родоразрешения сохраняется генерализованный артериолоспазм, гипокINETический тип кровообращения и артериальная гипертензия, повышается риск хронизации нарушений и развития гипертонической болезни (Мериакри А.В., 1996; Симаков И.В., 2004). Результаты исследования показали, что у женщин с гестозом снижение активности СВР и свободно-радикальных процессов, применение энерготропного антигипоксанта (с учетом нейропротекторного эффекта реамберина, т.к. в основе повреждения нейронов и развития энцефалопатии лежит гипоксия и гипозэргоз) способствуют более интенсивной перестройке центров регуляции кровообращения на нормальный уровень функционирования после родоразрешения, что проявилось в сокращении длительности периода нормализации показателей гемодинамики (ОПСС, СИ) и регрессе артериальной гипертензии в послеоперационном периоде.

Следует также отметить, что основным направлением первичной нейропротекции при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС является прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, предупреждение активации NMDA-рецепторов. В настоящее время единственными безопасными и эффективными неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов, применение которых разрешено у беременных и родильниц, являются препараты магния, регулирующие кальциевый ток через вольтажчувствительные агонист-зависимые каналы. Однако отличительной особенностью NMDA-рецепторов является то, что они блокируются ионами магния по потенциал-зависимому механизму, который работает при физиологических условиях, но ослабляется при снижении потенциала покоя в условиях церебральной гипоксии (Карлов В.А., 2000; Бархатова В.П., 2002; Фирулев Л.В., 2003; Meldrum B.S., 2000; Gathwala G., 2001; Clarke R.J., 2008). Можно предположить, что у женщин с гестозом тяжелой степени на фоне энергетического дефицита в ишемизированной ткани мозга (дисциркуляторные нарушения) даже при применении высоких доз сульфата магния не развивается полноценный нейропротекторный эффект. В подобной ситуации избыточное высвобождение глутамата приводит к стимуляции NMDA-рецепторов, открытию кальциевых каналов и усиленному входу кальция в нейрон. Свободный внутриклеточный кальций является токсичным для нейрона и ведет к серии нейрохимических реакций, митохондриальной дисфункции, усилению гипозэргоза, нарушению деятельности ионных насосов, деполаризации мембраны и последующей гибели клетки. Учитывая вышесказанное, применение энерготропных антигипоксантов на фоне магнезиальной терапии у женщин с гестозом, на наш взгляд, является рациональным. Так как в подобной ситуации янтарная кислота (реамберин) повышая

энергетический потенциал нейронов, способствует реализации нейропротекторного эффекта сульфата магния.

На основании собственных исследований и литературных данных можно сделать заключение: при развитии гестоза и нарушений функционального состояния плаценты (барьерной, перфузионно-диффузионной, гормональной и др. функций) возникает комплекс компенсаторных реакций и метаболических изменений организма женщины, отклонений гомеостаза, сопровождающихся сдвигами гипоталамической регуляции. Результаты исследований Г.Т.Каирова (1999) свидетельствуют, что при гестозе формируются инертные патологические системы регуляции с «жестким» характером доминирования высших регуляторных центров. При тяжелом гестозе указанная ситуация (отклонение гомеостаза, сдвиг регуляции функциональных систем) усугубляется развитием энцефалопатии. Кесарево сечение как наиболее травматичный и стрессорный вариант родоразрешения вызывает у женщин с тяжелым гестозом нарушение адаптационных реакций (дистресс), развитие «медиаторной бури», прогрессирование воспалительных и гипоксических изменений. При этом усиливается повреждение тканей и увеличивается дисфункция органов и систем, в частности прогрессируют структурные и функциональные нарушения ЦНС, что способствует развитию стойких патологических сдвигов гипоталамической регуляции. По нашему мнению ведущим механизмом нарушения физиологических систем регуляции и образования устойчивых патологических систем мозга у женщин с тяжелым гестозом является перестройка межнейронных отношений, вызванных селективным повреждением нейронов и синапсов в результате воздействия гипоксии, свободнорадикальных процессов, системной воспалительной реакции, «медиаторной бури» и других факторов гестоза и хирургической травмы. В подобной ситуации после родоразрешения затягивается нормализация нейрогуморальной регуляции функциональных систем, сохраняются нарушения гомеостаза и длительный период определяется артериолоспазм, гипокинетический тип кровообращения и артериальная гипертензия.

В настоящем исследовании представлены новые данные, которые показали, что спинномозговая анестезия и общепринятая периоперационная терапия при гестозе средней и тяжелой степени не предотвращают в полной мере негативное влияние факторов хирургической травмы на ЦНС, гормональный статус, систему иммунитета (цитокиновый каскад и систему мононуклеарных фагоцитов), оксидантно–антиоксидантный баланс, кровообращение и состояние водных секторов организма. Если при гестозе средней степени тяжести резервов адаптации хватает на субкомпенсацию расстройств гомеостаза, вследствие чего послеоперационный период протекает относительно благоприятно, то при тяжелом гестозе хирургическая травма превышает компенсаторные возможности организма и вызывает дистресс, что способствует осложненному течению послеоперационного периода.

Применение разработанной интенсивной терапии периоперационного периода снижает интенсивность дистресса и ускоряет нормализацию нейрогуморальной регуляции функциональных систем (прежде всего кровообращения), уменьшает частоту и выраженность артериальной гипертензии у рожениц с тяжелым гестозом. Полученные результаты исследования и данные литературы, касающиеся влияния реамберина, рексода, пентоксифиллина, даларгина и дексаметазона на гомеостаз и течение адаптационных реакций, позволяют считать патогенетически обоснованным их применение в комплексе периоперационной терапии у женщин с гестозом. Широкое использование разработанных принципов терапии могло бы иметь важное медицинское и социальное значение.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с тяжелым гестозом развивается дисбаланс между процессами образования и нейтрализацией активных форм кислорода с интенсификацией свободнорадикальных процессов и повышением уровня перекисей в среднем на 68%.

Оперативное родоразрешение женщин с гестозом средней и тяжелой степени на фоне общепринятой спинномозговой анестезии вызывает активацию свободнорадикальных процессов с увеличением концентрации перекисей на 27 и 85% соответственно по сравнению с аналогичным показателем рожениц с неосложненной беременностью.

Послеоперационный период у родильниц с гестозом средней и тяжелой степени характеризуется высокой активностью свободнорадикальных процессов на протяжении трех и пяти суток соответственно.

2. Беременность на фоне гестоза средней степени тяжести сопровождается умеренной активацией системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета, о чем свидетельствует повышенный уровень неоптерина – в среднем на 64% и γ -интерферона – на 37%, а также ИЛ-1 β – на 80% по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненной беременностью. Абдоминальное родоразрешение вызывает увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и неоптерина с максимальным уровнем в первые сутки после операции. На этом фоне регистрируется высокий уровень ИЛ-10, что указывает на сбалансированность цитокиновой системы.

Беременность при тяжелой степени гестоза характеризуется выраженной активацией системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета, о чем свидетельствует повышенный уровень неоптерина – в среднем на 114% и γ -интерферона – на 52%, а также ИЛ-1 β – на 183%, ФНО- α – на 79% по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненной беременностью. Оперативное родоразрешение вызывает повышение концентрации провоспалительных цитокинов и неоптерина с максимальным уровнем на третьи сутки после операции. При этом определяется дисбаланс цитокиновой системы на фоне относительно низкой концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-4).

3. Беременность на фоне гестоза тяжелой степени сопровождается развитием относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников и щитовидной железы со снижением концентрации кортизола и тироксина в

среднем на 32 и 14% соответственно по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненной беременностью.

Абдоминальное родоразрешение женщин с гестозом средней и тяжелой степени на фоне общепринятой спинномозговой анестезии вызывает активацию гипофизарно-надпочечниковой системы с истощением функциональных резервов надпочечников и уровнем кортизола на пятые сутки после операции на 22 и 34% соответственно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью.

В раннем послеоперационном периоде у родильниц с гестозом средней и тяжелой степени регистрируется преждевременная компенсаторная активация гипофизарно-тиреоидной системы, которая у женщин с тяжелым гестозом характеризуется истощением функциональных резервов щитовидной железы и уровнем тироксина на пятые сутки после операции на 21% ниже, чем у женщин с физиологической беременностью.

4. У беременных с гестозом средней степени тяжести генерализованный артериолоспазм формируется преимущественно нейрогенными механизмами. При тяжелой степени гестоза возрастает роль гуморальных механизмов в поддержании генерализованного артериолоспазма и артериальной гипертензии.

Послеоперационный период у женщин с тяжелым гестозом при проведении общепринятой терапии характеризуется длительным сохранением генерализованного артериолоспазма, о чем свидетельствует повышенный в среднем на 43% уровень ОПСС на пятые сутки.

Абдоминальное родоразрешение беременных с гестозом средней и тяжелой степени на фоне общепринятой спинномозговой анестезии не оказывает негативного влияния на уровень интерстициальной гипергидратации. Хирургическая травма у женщин с тяжелым гестозом вызывает увеличение объема внутриклеточной жидкости с максимальным уровнем в первые сутки после операции.

5. Послеоперационный период у женщин с гестозом средней степени тяжести при проведении общепринятой терапии характеризуется относительно благоприятным течением. У родильниц с тяжелым гестозом длительный период сохраняется гипокинетический тип кровообращения и артериальная гипертензия (на пятые сутки после операции у 58,6 и 34,5% женщин соответственно).
6. Разработанная терапия периоперационного периода на основе использования пентоксифиллина, дексаметазона, даларгина, рексода и реамберина

у женщин с гестозом средней и тяжелой степени уменьшает интенсивность свободнорадикальных процессов и активность СВР, рационально снижает секрецию гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы во время оперативного родоразрешения и сохраняет гормональные резервы в послеоперационном периоде. На фоне модуляции хирургического дистресса у женщин с тяжелым гестозом сокращается длительность периода нормализации показателей кровообращения и водных секторов организма. На пятые сутки после оперативного родоразрешения у женщин с тяжелым гестозом при применении разработанной терапии снижается частота артериальной гипертензии на 14,5% и гипокинетического типа кровообращения на 18,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В предоперационную подготовку (за 6-12 ч до операции) беременным с гестозом средней и тяжелой степени для снижения активности СВР, коррекции оксидантно-антиоксидантного и гормонального дисбаланса следует назначать: пентоксифиллин – 100 мг в/в, дексаметазон – 4 мг в/м и рексод – 8 мг в/м.
2. В премедикацию при гестозе целесообразно включать в/в пентоксифиллин – 100 мг и рексод – 8 мг. На 20-й минуте от начала операции следует повторно ввести в/в рексод – 8 мг (для предупреждения снижения уровня СОД). С целью коррекции гипозергоза клеточных элементов следует начать в премедикацию инфузию реамберина – 400 мл в/в кап., которую необходимо продолжить до окончания операции.
3. Для коррекции гормонального дисбаланса и формирования стресс-лимитирующего эффекта у рожениц с гестозом средней и тяжелой степени показано в/в введение во время развития спинномозговой анестезии дексаметазона – 8 мг, а затем (до начала операции) даларгина со скоростью 50 мкг/кг/час, введение которого продолжить до окончания операции.
4. В послеоперационном периоде для компенсации биоэнергетических потребностей клеток организма в первые сутки 2 раза (вечером и утром) следует проводить в течение 2-х часов в/в инфузию реамберина – 400 мл.
5. С целью коррекции нейроэндокринных, иммунных и метаболических сдвигов гомеостаза роженицам с гестозом средней степени тяжести в течение суток, а женщинам с тяжелым гестозом в течение трех суток после операции рекомендуется вводить пентоксифиллин – 100 мг в/в, дексаметазон – 4 мг в/м и рексод – 8 мг в/м 2 раза в сутки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Михно И.В. Особенности реакции гемодинамики у женщин с гестозом в периоперационном периоде / И.В.Михно, В.М.Женило // Вестник интенсивной терапии. – М., 2005. – №6. – С.57-58.
2. Михно И.В. Системная воспалительная реакция у женщин с тяжелым гестозом в периоперационном периоде / И.В.Михно // Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – СПб., 2006. – С.666-675.
3. Михно И.В. Оксидативный стресс в периоперационном периоде у женщин с гестозом средней степени тяжести / И.В.Михно // Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – СПб., 2006. – С.659-665.
4. Михно И.В. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы при оперативном родоразрешении женщин с гестозом средней степени тяжести / И.В.Михно, В.М.Женило // Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – СПб., 2006. – С.653-658.
5. Шаповалов О.Э., Реакция гемодинамики и водных секторов организма при оперативном родоразрешении женщин с гестозом / О.Э.Шаповалов, И.В.Михно, Е.И.Бабердин и соавт.// Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – СПб., 2006. – С.769-777.
6. Михно И.В. Общие неспецифические адаптационные реакции и функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин с гестозом в периоперационном периоде / И.В.Михно, В.М.Женило // Вестник интенсивной терапии. – М., 2006. – №5. – С.158-160.
7. Михно И.В. Динамика активности моноцитарно-макрофагальной системы в периоперационном периоде у женщин с гестозом / И.В.Михно, В.М.Женило // Вестник интенсивной терапии. – М., 2006. – №5. – С.154-157.
8. Бабердин Е.И. Реомониторинг при оперативном родоразрешении женщин с гестозом / Е.И.Бабердин, И.В.Михно, О.Э.Шаповалов и соавт. // Вестник интенсивной терапии. – М., 2006. – №5. – С.82-85.
9. Михно И.В. Динамика активности гипофизарно-надпочечниковой системы родильниц с тяжелым гестозом в послеоперационном периоде / И.В.Михно // Труды V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2006. – С.153-155.
10. Женило В.М. Влияние оперативного родоразрешения на баланс дифференцировки Т-хелперов у женщин с гестозом / В.М.Женило, И.В.Михно // Труды V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Дону, 2006. – С.72-75.

11. Михно И.В. Влияние операционного стресса на уровень перекисей у женщин с гестозом / И.В.Михно // Труды V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2006. – С.150-152.
12. Михно И.В. Адаптационная роль ИЛ-10 при оперативном родоразрешении женщин с гестозом / И.В.Михно // Труды V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2006. – С.147-150.
13. Женило В.М. Активность моноцитарно-макрофагальной системы в периоперационном периоде у женщин с гестозом / В.М.Женило, И.В.Михно // Труды V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2006. – С.70-72.
14. Михно И.В. Коррекция активности супероксиддисмутазы при абдоминальном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом / И.В.Михно // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов.– СПб, 2006. – С.284-285.
15. Михно И.В. Метод коррекции гормонального статуса при оперативном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом / И.В.Михно // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов.– СПб., 2006. – С.285-286.
16. Женило В.М. Влияние оперативного родоразрешения на активность моноцитарно-макрофагальной системы у женщин с гестозом / В.М.Женило, И.В.Михно // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов.– СПб., 2006. – С.265-266.
17. Михно И.В. Влияние абдоминального родоразрешения на системную воспалительную реакцию у женщин с тяжелым гестозом / И.В.Михно, В.М.Женило // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов.– СПб., 2006. – С.286-287.
18. Михно И.В. Баланс дифференцировки Т-хелперов в периоперационном периоде у женщин с гестозом / И.В.Михно, В.М.Женило // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов.– СПб., 2006. – С.283-284.
19. Михно И.В. Влияние рексода на активность супероксиддисмутазы в периоперационном периоде у женщин с гестозом тяжелой степени / И.В.Михно // Биомедицина. – М., 2006. – №3. – С.52-53.
20. Михно И.В. Коррекция активности моноцитарно-макрофагальной системы при кесаревом сечении у женщин с гестозом / И.В.Михно // Биомедицина. – М., 2006. – №3. – С.53-54.
21. Михно И.В. Влияние даларгина на гемодинамику при оперативном родоразрешении женщин с гестозом / И.В.Михно, В.М.Женило // Биомедицина. – М., 2006. – №3. – С.55-56.
22. Михно И.В. Влияние дексаметазона и пентоксифиллина на баланс дифференцировки Т-хелперов у женщин с тяжелым гестозом при оперативном родоразрешении / И.В.Михно, В.М.Женило // Биомедицина.– М., 2006.– №3.– С.57-58.

23. Михно И.В. Стресс-лимитирующее влияние даларгина при оперативном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом / И.В.Михно // Биомедицина. – М., 2006. – №3. – С.104-105.
24. Женило В.М. Метод коррекции активности моноцитарно-макрофагальной системы при оперативном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом / В.М.Женило, И.В. Михно, Слюсарев М.А. // Вестник интенсивной терапии.– М., 2006.– №6.– С.19-22.
25. Михно И.В. Влияние дексаметазона и пентоксифиллина на баланс дифференцировки Т-хлперов в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом / И.В.Михно // Вестник интенсивной терапии. – М., 2006. – №6. – С.60-62.
26. Рымашевский А.Н. Инфузионная терапия в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом / А.Н.Рымашевский, И.В.Михно, В.И.Нечаюк, Т.В.Фадеева // Вестник службы крови России. – М., 2006. – №3. – С.27-29.
27. Женило В.М. Изменения гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем и их коррекция в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом / В.М.Женило, И.В.Михно // Общая реаниматология. – М., 2006. – Т.2. – №5-6. – С.167-170.
28. Женило В.М. Динамика концентрации перекисей и супероксиддисмутазы у женщин с гестозом в периоперационном периоде / В.М.Женило, И.В.Михно // Общая реаниматология. – М., 2007. – Т.3. – №2. – С.31-34.
29. Михно И.В. Реакция кровообращения на операционный стресс у женщин с гестозом /И.В.Михно // Общая реаниматология. – М., 2007. – Т.3. – №4. – С.61-64.
30. Михно И.В. Системная воспалительная реакция у женщин с тяжелым гестозом при оперативном родоразрешении / И.В.Михно // Общая реаниматология. – М., 2007. – Т.3. – №5-6. – С.85-90.
31. Михно И.В. Динамика активности свободнорадикальных процессов при абдоминальном родоразрешении беременных с гестозом // Материалы V Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии». – Геленджик, 2008. – С.26-28.
32. Михно И.В. Гормональный статус и его коррекция в периоперационном периоде у женщин с гестозом // Материалы V Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии». – Геленджик, 2008. – С.28-31.
33. Михно И.В., Женило В.М. Особенности изменений баланса дифференцировки Т-хлперов у женщин с гестозом при оперативном родоразрешении // Материалы V Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии». – Геленджик, 2008. – С.31-32.
34. Михно И.В. Изменение активности свободнорадикальных процессов у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде / И.В.Михно, В.М.Женило // Материалы VI Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – Петрозаводск, 2008. – С.137-142.

35. Михно И.В. Влияние операционного стресса на активность моноцитарно-макрофагальной системы у женщин с гестозом / И.В.Михно // Материалы VI Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – Петрозаводск, 2008. – С.350-355.
36. Михно И.В. Реакция эндокринных желез адаптационного комплекса при абдоминальном родоразрешении женщин с гестозом в условиях спинномозговой анестезии / И.В.Михно // Материалы VI Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – Петрозаводск, 2008. – С.356-363.
37. Михно И.В. Особенности реакции кровообращения при оперативном родоразрешении женщин с гестозом на фоне спинномозговой анестезии / И.В.Михно, В.М.Женило // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С.253-254.
38. Михно И.В. Динамика активности свободнорадикальных процессов у женщин с гестозом в периперационном периоде / И.В.Михно // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С.255.
39. Михно И.В. Адаптационная роль ИЛ-10 при абдоминальном родоразрешении женщин с гестозом на фоне спинномозговой анестезии / И.В.Михно, В.М.Женило// Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов.– СПб.,2008.-С.254.
40. Михно И.В. Динамика гормонального статуса при абдоминальном родоразрешении женщин с гестозом в условиях спинномозговой анестезии / И.В.Михно // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С.256.
41. Женило В.М. Влияние операционного стресса на уровень нейрон-специфической енолазы у женщин с гестозом / В.М.Женило, И.В.Михно // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов.– СПб., 2008.– С.238-239.
42. Михно И.В. Влияние оперативного родоразрешения на активность моноцитарно-макрофагальной системы у женщин с преэклампсией / И.В.Михно, О.А.Терентьев, Н.А.Искра, М.А.Слюсарев // Материалы V111 межвузовской конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2009. – С.90-92.
43. Михно И.В. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы у женщин с преэклампсией в периперационном периоде / И.В.Михно, О.А.Терентьев, Н.А.Искра, М.А.Слюсарев // Материалы V111 межвузовской конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов/Д, 2009. – С.95-97.
44. Михно И.В. Динамика концентрации нейрон-специфической енолазы у женщин с гестозом в периперационном периоде / И.В.Михно, В.М.Женило // Материалы VI Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии». – Геленджик, 2009. – С.41-43.
45. Михно И.В. Постоперационная динамика нейронспецифической енолазы (NSE) у женщин с гестозом / И.В.Михно, В.М.Женило // Общая реаниматология. – М., 2009. – Т.5. – №4. – С.31-35.

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