

# Современные подходы в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени.

Л.С. Логутова, Н.Х. Хапий, Ж.Ю. Пырскова

Московский Областной  
НИИ акушерства и гинекологии,  
Кафедра акушерства и гинекологии  
ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

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

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

Одним из клинических проявлений гестоза является артериальная гипертензия. Критерием развития гестоза считается подъём систолического АД на 30 и более мм рт. ст. или диастолического на 15 мм рт. ст. от исходного [18]. Одной из причин артериальной гипертензии при гестозе является дисбаланс между вазоконстрикторами – агрегантами и вазодилататорами – антиагрегантами [21, 24]. Особое внимание при изучении патогенеза гестоза уделяется простагландинам и их предшественникам как наиболее вероятным предикторам развития артериальной гипертензии [19]. Данные вещества снижают капиллярный кровоток, ухудшают микроциркуляцию, обладают гипертензионными и гиперкоагуляционными свойствами, повышают сосудистую проницаемость. Первичный дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами формируется в плаценте [13, 15]. В связи с этим первые признаки гестоза появляются именно после 20-й недели гестации, т. е. к моменту формирования цитоархитектоники развивающегося сосудистого бассейна фетоплацентарного комплекса. Возможно артериальная гипертензия, являющаяся ранним клиническим признаком гестоза, представляет собой компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой системы беременной, направленную на повышение кровоснабжения фетоплацентарного комплекса [4, 31]. Эта гипотеза подтверждается тем, что при тяжёлом гестозе маточный кровоток снижается до 50 мл в минуту на 100 г плаценты при норме 140 мл в минуту на 100 г, а интенсивность гемоперфузии в межворсинчатом пространстве уменьшается на 30–50 % [16]. Недостаточное перфузионно-метаболическое обеспечение плаценты приводит к повышению проницаемости микроканалов «плацентарного барьера» для антигенов плода [11, 13] и одного или нескольких факторов, разрушающих эндотелиальные клетки [19, 25],

вследствие чего в организме матери образуются иммунные комплексы «антиген-антитело-активированный компонент» с последующим повреждением эндотелия микроциркуляторно-сосудистого русла матери. Отсюда следует, что при назначении комплексной терапии гестоза, особенно на ранних его стадиях, необходимо обратить внимание на улучшение перфузионно-метаболического обеспечения фетоплацентарного комплекса [8].

Одним из ранних проявлений гестоза является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока на фоне генерализованного артериолоспазма [6, 7, 17]. Это сопровождается снижением объёма циркулирующей крови (ОЦК) за счёт выхода жидкости, объём которой может превышать 1000 мл, из сосудистого русла в межсосудистое пространство. При нарастании тяжести гестоза гиповолемия выявляется практически у 100 % беременных [12]. При неосложнённой беременности доминирующим типом центральной гемодинамики является эукинетический тип кровообращения с нормальным значением общего периферического сопротивления (ОПСС) [22, 23, 26]. По мере прогрессирования гестоза отмечается нарастание нарушений гемодинамики и гипокINETический тип кровообращения при этом является наиболее часто встречаемым [2, 10]. У беременных с тяжёлой формой гестоза отмечается повышение тонуса церебральных сосудов, снижение их кровенаполнения, что является защитной реакцией в ответ на гипертензию, в результате чего снижается общее мозговой кровоток [19, 33]. Особенностью мозгового кровообращения у человека является постоянный уровень объёмного кровотока (800–1000 мл в минуту,  $\approx$  15–20 % МОК), который сохраняется при колебании артериального давления от 60 до 150 мм рт. ст. При выходе артериального давления за рамки указанных пределов нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения. Именно нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения на фоне гипертензионного синдрома считается одной из причин эклампсии [28].

Значительный интерес представляют наблюдения ряда исследователей, которым удалось выявить изменение волевических параметров гемодинамики у беременных до развития клинических признаков гестоза, в частности гипертензии [28, 29]. Ими обнаружено значительное отставание прироста ОЦК от характерного для нормального течения беременности [9] в основном за счёт недостаточного увеличения объёма циркулирующей плазмы (ОЦП). Высказывается предположение, что дефицит ОЦП у женщин, у которых в последствии развивается гестоз, является проявлением неспособности их организма адаптироваться к новым условиям в связи с развивающейся беременностью. Это, в свою очередь, вызывает гипоперфузию тканей с последующим развитием гипертензии, гемодинамических и метаболических нарушений [20].

Обнаружена зависимость между степенью дефицита ОЦК, тяжестью гестоза и выраженностью гипертензии. При моносимптомных формах гестоза гиповолемия наблюдается в 58,6 % случаев, при нефропатии средней тяжести – в 79,1 %, при тяжёлой нефропатии – в 95,9 % наблюдений [18]. При эклампсии практически всеми исследователями обнаружено снижение ОЦК на 30–40 % от значений для нормальной беременности [5, 27, 32]. В единичных исследованиях трансклеточного распределения жидкости при тяжёлом гестозе обнаружено увеличение объёма внеклеточной жидкости на фоне внутрисосудистой гиповолемии без заметных изменений во внутриклеточном секторе организма. Как известно, во время нормальной беременности происходит задержка жидкости в материн-

ском организме до 5–7 л, в основном вследствие гормонально обусловленных изменений и способности межклеточного вещества связывать воду. Однако если при нормальном течении беременности количество интерстициальной жидкости увеличивается на 2–3 литра, то при гестозе тяжёлой степени это количество может возрастать на 10 и более литров [30, 32]. Генерализованный артериолоспазм в условиях имеющегося интерстициального отёка на фоне гиповолемии и снижения минутного объёма крови (МОК) значительно увеличивает дистанцию диффузии кислорода к клеткам.

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

Плацентарная недостаточность лежит в основе развития фетопатии, гипотрофии и синдрома задержки развития плода. Нарушения микроциркуляции в спиральных артериях миометрия и плаценте при гестозе часто приводят к её отслойке.

На фоне беременности вылечить гестоз невозможно, и задача акушеров состоит в том, чтобы предотвратить переход более лёгких его форм в тяжёлые путём улучшения микроциркуляции жизненно важных органов и, по-возможности, пролонгировать беременность до жизнеспособного плода и обеспечить ему и матери бережное родоразрешение.

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

Беременные были разделены на 2 группы (по 20 беременных в каждой). Пациентки первой группы получали традиционную терапию, которая включала в себя инфузионную, гипотензивную, антиоксидантную терапию, направленную на профилактику гипоксии плода; во второй группе в комплексную терапию гестоза были включены Стабизол и нимодипин. Показания к комбинированному применению этих препаратов были обусловлены их основными свойствами: восполнение ОЦК (Стабизол) и вазодилатирующий эффект (нимодипин).

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

Нимодипин является селективным блокатором кальциевых каналов, проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами типа L в нейронах и глие, препятствуя связыванию кальция с рецепторами церебральных сосудов мелкого и среднего калибра, оказывает нейропротекторное действие и вазодилатирующий эффект на сосуды головного мозга, нормализуя его кровообращение и, тем самым, уменьшая гипоксические явления, которые имеют место при тяжёлом гестозе.

Препараты вводили в центральную вену: Стабизол 50–60 мл/час в течение 8–10 часов; нимодипин в/в в дозе 0,02–0,05 мг/кг/час (в общей дозе 10 мг), с последующим приёмом таблетированной формы в дозе 30–60 мг через 4 часа.

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

При поступлении в общий анализ мочи в обеих группах выявлена выраженная протеинурия (более 1,0 г/л). К моменту родоразрешения в первой груп-

#### Информация о препарате

**СТАБИЗОЛ ГЭК (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)**

**Гидроксипропилированный крахмал  
Раствор д/инф. 6 %**

#### ПОКАЗАНИЯ

Гиповолемия; профилактика и терапия гиповолемического шока при хирургических вмешательствах, ранениях, инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах, интоксикациях и других состояниях, требующих возмещения ОЦК; гемодилюция, для уменьшения объёмов препаратов крови при кровезамещении.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, гиповолемия, гипергидратация, тяжёлая застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность – содержание креатинина в сыворотке 2 мг/дл, тяжёлые геморрагические диатезы, отёк лёгких, хронических заболеваний печени, детский возраст до 10 лет (данных о применении нет).

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Парентерально: в/в капельно, медленно; введение первых 10–20 мл осуществляют под контролем состояния больного. При гиповолемии –

250–500–1000 мл в сутки (до 20 мл/кг в сутки). При гемодилюции – по 500 мл в сутки в течение нескольких последующих дней; общая доза – не более 5 литров; при необходимости превышения этой дозы (в исключительных случаях) её распределяют на срок до 4 недель. Режим дозирования, длительность и скорость инфузии устанавливается индивидуально с учётом тяжести кровопотери и гиповолемии, параметров гематокрита. Рекомендуемая продолжительность инфузии – не менее 30 мин на 500 мл (при отсутствии экстренных показаний). При лейкоферезе – 250–700 мл, тщательно перемешанные с цитратом натрия (для стабилизации антикоагуляционного эффекта) вводят (с соблюдением обычных правил асептики) в центрифужный аппарат, добавляя к цельной венозной крови в соотношении 1:8–1:13.

**Разделы:** Фармакологическое действие, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Объёмная скорость мозгового кровотока у беременных с гестозом

| Показатель         | Группа           |                 |                       |                       |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
|                    | первая           | вторая          | первая                | вторая                |
|                    | При поступлении  |                 | Перед родоразрешением |                       |
| $M \pm m$ , мл/мин | $530,5 \pm 12,6$ | $553,8 \pm 9,4$ | $596,9 \pm 10,9^1$    | $741,0 \pm 8,7^{1,2}$ |
| % от нормы         | 85,6             | 89,3            | 96,3                  | 100                   |

Примечание. <sup>1</sup> – разница достоверна к предыдущему исследованию ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – разница достоверна между группами ( $p < 0,05$ ).

пе протеинурия нарастала. Во второй группе на фоне терапии уровень протеинурии снижался с незначительным ростом к моменту родоразрешения.

В обеих группах беременных при исследовании показателей ЦГД было констатировано, что исходно преобладающим типом кровообращения был гипокINETический (в первой группе у 50 %, во второй у 60 % беременных). На фоне интенсивной терапии в первой группе отмечено незначительное уменьшение количества беременных с гипокINETическим типом кровообращения до 40 %, в то время как в группе с применением стабизола и нимодипина лишь у 10 % беременных сохранялся гипокINETический тип кровообращения, что, скорее всего, было обусловлено наличием сопутствующего сахарного диабета I типа у этих пациенток. А преобладающим типом гемодинамики в данной группе стал эукинетический тип кровообращения.

Выявленные гемодинамические изменения сопровождалось снижением мозгового кровотока у всех беременных (табл. 1).

На фоне традиционной терапии он не достигал нормальных величин, тогда как во второй группе на фоне применения Стабизола и нимодипина мозговой кровоток нормализовался.

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

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

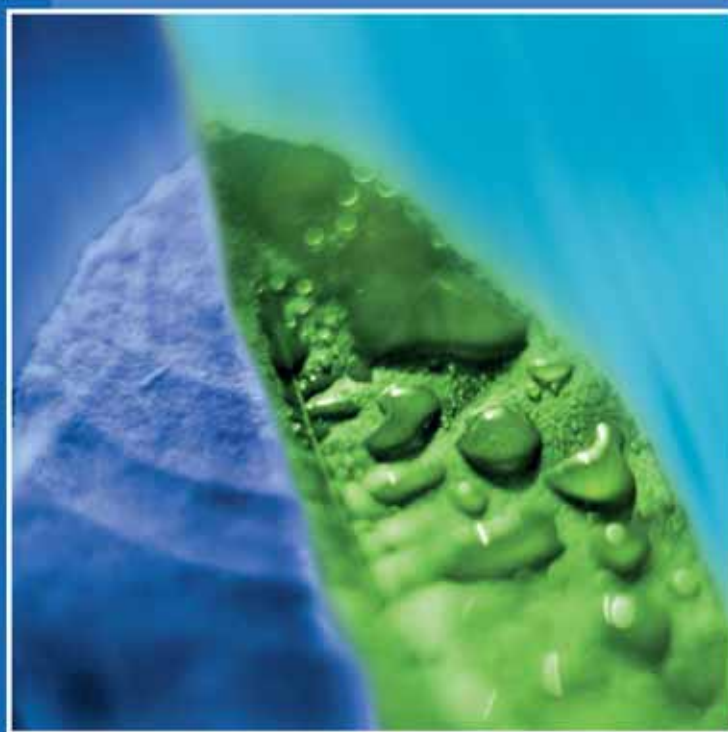
Беременные первой группы находились в стационаре в течение  $4,5 \pm 0,4$  дней, второй группы –  $7,0 \pm 0,7$  дней. Таким образом, применение стабизола и нимодипина в комплексном лечении гестоза, несмотря на его тяжесть, позволило пролонгировать беременность на более длительный срок, который был необходим для подготовки беременных и их плодов к родоразрешению (проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств – СДР новорождённых).

Все дети родились недоношенными, и в связи с этим у 95 % новорожденных обеих групп имел место СДР, но у новорождённых, родившихся от матерей первой группы, его степень была более тяжёлой.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение Стабизола и нимодипина у беременных с тяжёлым гестозом улучшает гемодинамические показатели беременной и плода, позволяя пролонгировать беременность, подгото-

# Стабизол® ГЭК 6%

## Единственно возможное решение



### ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛА в интенсивной терапии состояний с генерализованным повреждением эндотелия



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

Таблица 2. Динамика индекса васкуляризации у обследованных беременных

| Показатель                                                                | Группы          |              |                       |               | Норма      |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------|---------------|------------|
|                                                                           | первая          | вторая       | первая                | вторая        |            |
|                                                                           | При поступлении |              | Перед родоразрешением |               |            |
| Центральная зона                                                          | 3,157 ± 0,28    | 3,646 ± 0,24 | 4,388 ± 0,32*         | 5,410 ± 0,29* | 4,87–10,95 |
| Парацентральные зоны                                                      | 4,369 ± 0,19    | 2,873 ± 0,27 | 4,320 ± 0,11          | 4,902 ± 0,28* | 3,33–9,66  |
| Периферические зоны                                                       | 3,107 ± 0,23    | 2,850 ± 0,25 | 3,375 ± 0,22          | 5,275 ± 0,27* | 1,22–8,69  |
| Примечание. * – разница достоверна к предыдущему исследования (p < 0,05). |                 |              |                       |               |            |

Примечание. \* – разница достоверна к предыдущему исследованию (p < 0,05).

вить беременных с тяжёлым гестозом к родоразрешению и провести профилактику СДР новорождённых. Применение данных препаратов снижает риск развития эклампсии, а, следовательно, и эклампсической комы.

Литература

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. 1998; 1: 19–23.
2. Арджанова О.Н. Патогенетические механизмы гипертензионного синдрома при ПГБ, его лечение и профилактика. Автореф. дис... д-ра. мед. наук. СПб.: 1990; 32.
3. Архангельский С.М. Прогноз течения и исхода тяжёлого гестоза при оперативном родоразрешении. Автореф. дис... док мед наук. Саратов, 2002; 38.
4. Ветров В.В. Гомеостаз у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. 1998; 2: 12–14.
5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1997; 3: 397.
6. Киншт Д.Н., Верещагин Е.Н., Писман Н.М. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // Вестник интенсивной терапии. 1999; 2: 23–28.
7. Краснополский В.И., Титченко Л.И., Туманова В.А. и др. Функциональное состояние сосудистого кровотока фетоплацентарной системы у беременных с гестозом // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области. М.: МЕДпресс-информ., 2003; 48–55.
8. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Мазурская Н.М. и др. Принципы интенсивной терапии беременных с гестозом при подготовке к родоразрешению // Российский Вестник акушера-гинеколога. 2004; 2: 6–8.
9. Линева О.И., Суслина Е.А., Засыпкина М.Н. Новые подходы к профилактике и лечению гестоза // I Международный симпозиум. М.: 1997; 38–39.
10. Мазурская Н.М. Особенности показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока при нефропатии беременных. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 1988; 24.
11. Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при гестозе. Автореф. дисс... д-ра. мед. наук. М.: 1999; 32.
12. Малахов Е.И., Лопухин В.О., Долгов Н.М. Взаимообусловленность нейроэндокринных и иммунных нарушений в патогенезе гестоза у беременных с гипертензивной болезнью // Акушерство и гинекология. 1992; 3: 3–5.
13. Милованов А.П. Патогенез системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999; 448.

14. Протопопова Н. В., Бахтина Т.П. Преэклампсия и эклампсия. Прогнозирование, диагностика, интенсивная терапия. Иркутск. 2001; 112.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы патогенеза, терапии и профилактики гестоза // Акушерство и гинекология. 1998; 5: 6–9.
16. Садчиков Д.В., Василенко Л.В., Елютин Д.В. Гестоз. Саратов. 1999; 248.
17. Серов В.В. Функциональное поражение почек // Нефрология. М.: Медицина, 1995; 178.
18. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия // М.: МИА. 2002; 464.
19. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003; 416.
20. Храмова Л.С., Мусаев З.М., Лященко Е.А. Состояние центральной и периферической материнской гемодинамики при неосложнённом течении беременности и ОПГ-гестозах // Акушерство и гинекология. 1996; 2: 6–9.
21. Царенко С.В., Евдокимов А.А., Крылов В.В., Гучников А.В. Гемодинамика и оксигенация – основа единой гениологической линии лечения заболеваний и повреждений головного мозга. Материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. М.: 2003; 112.
22. Шифман Е.М. Вартанов В.Я., Хуторская И.М. Почему возникает эклампсия. Акушерский стационар. Тольятти. 1998; 17–21.
23. Эссенцова Г. Центральная гемодинамика, внешнее дыхание и газообмен при различных видах магнезиальной терапии позднего гестоза беременных. Автореф дис.... канд.мед.наук. СПб., 1994.
24. Davidge S.T., Baker P.N., Roberts J.M. NOS expression is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with pre-eclampsia // Am. J. Physiol. 1995; 269: 106–112.
25. Dekker G.A., Sibai B.A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts // Am. J. Obstet Gynecol. 1998; 179: 1359–1375.
26. Donaldson J.O., Lee N.S. Arterial and venous stroke associated with pregnancy // Nerol. Clin. 1994; 12: 583.
27. Fredman S. Pathophysiology of pre-eclampsia: hypertension and pregnancy // Clinics in Perinatology. 1991; 18: 661–682.
28. Genradt A. Zur Pathophysiology und clinic der Preeclampsia // J.Gebyrtsh. Perinat. 1985; 189: 4: 149–161.
29. Masson C. Levardon M. Exlampsia // Presse Med. 1990; 19: 25: 1180–1190.
30. Roberts Y.M., Redman C.W. Pre-eclampsia: more than pregnancy inducend hypertension // Lancet. 1993; 341: 5: 1447–1450.
31. Uchide K., Ueno H., Jnoue M., Suzuki M. A cause of pre-eclampsia // Lanzen. 2000; 355: Jss 9198: 114.
32. Wheeler T.C., Craves C.R., Traino N.H., Reedo G.W. Base defizit and oxygen traisport in severe pre-eclampsia // Obstet. Gynecol. 1996; 87: 3: 375–379.