

## ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА ПРИ МНОГОКРАТНЫХ РОДАХ

С. В. Бегова, Э. М. Османова, Н. С.-М. Омаров

Дагестанский научный центр РАМН, Махачкала

### The Specific Features of the Course and Efficiency of Preventive Therapy for Gestosis in Multiple Labors

S. V. Begova, Z. M. Osmanova, N. S.-M. Omarov

Daghestan Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Makhachkala

**Цель исследования** — изучить течение гестоза при многократных родах и влияние предлагаемой превентивной терапии (проспективное исследование). **Материалы исследования.** Обследовано 158 женщин в III триместре беременности, из них 108 многорожавших женщин с гестозом — основная группа. Основная группа также была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 58 многорожавших беременных, получивших полную пренатальную подготовку соответственно современным подходам к лечению гестоза и профилактики его осложнений; 2-я подгруппа — 50 многорожавших беременных, получивших частичную дородовую подготовку в связи с поздней госпитализацией или началом родовой деятельности, что требовало ускорения родоразрешения. В группу сравнения вошли 50 многорожавших женщин без гестоза. **Методы исследования.** Клинико-статистический, калориметрический с помощью наборов коммерческих реактивов фирмы Boehringer Mannheim (ФРГ); плазменно-гематокритный (определение ОЦК), расчётный (определение ОЩП и ОЦЭ). **Результаты исследования.** Применение комплексной превентивной терапии у многорожавших женщин с гестозом способствовало наступлению клинической ремиссии у 82,7% беременных 1-й подгруппы. После проведённого лечения критические формы гестоза, диагностированные у 16% беременных 2-й подгруппы, отмечались лишь у 5,2% женщин из 1-й подгруппы. Однако, у пациенток с исходно тяжёлой нефропатией эффект имел временный характер, что свидетельствовало о глубоком нарушении защитно-приспособительных механизмов и выраженном катаболизме в организме многорожавших женщин с гестозом. Показатели ОЦК, ОЩП и ОЦЭ у многорожавших имеют тенденцию к снижению, особенно во 2-й подгруппе основной группы. Прогрессирование течения гестоза у многорожавших женщин сопровождается выраженным снижением уровня белков крови с относительным компенсаторным повышением концентраций — и, в меньшей степени, — глобулинов, свидетельствующие о напряжении метаболических процессов в организме. Гестоз у многорожавших женщин сопровождается нарушениями всех звеньев гемостаза по сравнению с группой многорожавших без гестоза. Наблюдается достоверное снижение числа тромбоцитов в венозной крови, повышение уровня гематокрита, укорочение времени свертывания и рекальцификации, отмечается возрастание ПТИ и уровня фибриногена. **Заключение.** На основании вышеизложенного можно сделать вывод об обратимости гемодинамических и гемостазиологических нарушений при правильном и своевременно начатом лечении гестоза лёгкой и средней степени тяжести. В то же время отсутствие эффекта от проводимой терапии указывает на стойкость и рефрактерность метаболических сдвигов при тяжёлых формах гестоза при многократных родах. **Ключевые слова:** беременность, гестоз, многократные роды.

**Objective:** to study the course of gestosis in multiple labors and the impact of preventive therapy (a prospective study). **Subjects.** A hundred and fifty-eight females in the third trimester, including 108 multiparas with gestosis were examined (a study group). The study group was also divided in 2 subgroups: 1) 58 multipara pregnant females having a complete prenatal preparation in accordance with the current reasons for the treatment of gestosis and for the prevention of its complications; 2) 50 multipara pregnant females having a partial antenatal preparation due to late admission or to the onset of labor activity, which required accelerated delivery. A control group comprised 50 multiparas without gestosis. **Methods.** Clinical, statistical, and calorimetric studies using sets of commercial reagents (Boehringer Mannheim (Germany)); plasma hematocrit (determination of OTsK) and calculation (determination of OPTs and OTsE) methods. **Results.** Complex preventive therapy used in multiparas with gestosis promoted the occurrence of clinical remission in 82.7% of subgroup 1 pregnant females. After therapy, the critical forms of gestosis, diagnosed in 16% of subgroup 2 pregnant females, were observed in only 5.2% of subgroup 1 females. However, in patients with baseline severe nephropathy, the effect was temporary, which testified to a severe impairment of protective and adaptive mechanisms and to significant catabolism in multiparas with gestosis. The values of OTsK, OPTs, and OTsE in multiparas tended to decrease particularly in subgroup 2 of the study group. In multipara, progressive gestosis was accompanied by a pronounced decrease in the blood levels of proteins with a relatively compensatory rise in their concentration and, to a lesser extent, in that of globulins, suggesting the tension of metabolic processes in the body. Gestosis in multipara was attended by impairments in all hemostatic links, as compared to the control group. There was a significant decrease in the venous blood count of platelets, an increase in the level of hematocrit, and a reduction in the times of clotting and recalcification; there were also rises in the prothrombin index and fibrinogen levels. **Conclusion.** The findings lead to the conclusion that hemodynamic and hemostatic disorders are reversible when the treatment for mild and moderate gestosis is correct and is initiated in due time. At the same time, no benefit from the performed therapy testifies to the stability and refractoriness of metabolic shifts in severe gestosis during multiple labors. **Key words:** pregnancy, gestosis, multiple labors.

В Дагестане, за последние годы, отмечается рост частоты гестозов. Несмотря на возможности и успехи современной медицины, гестоз до сих пор остаётся одной из главных причин материнской и перинатальной смертности. По данным ряда авторов, перинатальная смертность (ПС) при неосложнённой беременности составляет 7,01%, при гестозе — 28,0%, а при тяжёлых его формах — 235,3% [1, 2, 4]. Среди детей, родившихся от матерей, перенесших гестоз, ПС достигает 392,5% [5]. Рост частоты гестозов среди многорожавших женщин не является исключением.

По данным зарубежных авторов, HELLP-синдром, как тяжелейшая форма гестоза встречается в 2,5 раза чаще у многорожавших женщин [5].

Высокая частота гестоза у многорожавших женщин объясняется наличием у них различной фоновой патологии. Среди различных видов экстрагенитальной патологии до 85% занимает железодефицитная анемия (ЖДА), заболевания почек (15,9%), нейроциркуляторная дистония, гипертоническая болезнь (2,5 и 20,6%), ожирение (43,0%) и варикозная болезнь (33,0%) [4,6].

Вместе с тем, исследования, посвящённые изучению гестоза у данного контингента женщин, единичны. Недостаточно также освещены вопросы профилактики данного осложнения при многократных родах.

Поэтому, всестороннее изучение данной проблемы представляет, на наш взгляд, определённый научный и практический интерес.

Цель исследования — изучить течение гестоза при многократных родах и влияние предлагаемой превентивной терапии на течение гестоза у многорожавших женщин.

## Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью было проведено проспективное исследование 158 женщин в III триместре беременности, из них 108 многорожавших женщин с гестозом — основная группа. Основная группа также была разделена на 2-е подгруппы:

1-я подгруппа — 58 многорожавших беременных, получивших полную пренатальную подготовку соответственно современным подходам к лечению гестоза и профилактики его осложнений.

2-я подгруппа — 50 многорожавших беременных, получивших частичную родовую подготовку в связи с поздней госпитализацией или началом родовой деятельности, что требовало ускорения родоразрешения.

В группу сравнения вошли 50 многорожавших женщин без гестоза.

Средний возраст составил  $32,5 \pm 1,3$  года, что соответствовало позднему репродуктивному периоду. Всем пациенткам предстояли 4-е роды.

Проводили общеклиническое обследование и специальные методы исследования: измерение суточного диуреза, мониторинг АД и протеинурии. Исследование сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического гемостаза включало определение: фибриногена, толерантности плазмы к гепарину (ТПГ) и времени свёртывания крови, времени рекальцификации плазмы, тромбинового времени, ретракции кровяного сгустка и фибринолитической активности, проведение этанолового теста [3, 9].

Содержание общего белка в сыворотке крови определяли унифицированным методом, белковые фракции — калориметрическим методом. АСТ, АЛТ, АДГ, сахар и мочевину определяли с помощью наборов коммерческих реактивов фирмы Boehringer Mannheim (ФРГ).

Определение ОЦК проводили плазменно-гематокритным методом, ОЦП и ОЦЭ — расчётными методами.

Математическую обработку полученных данных проводили на ЭВМ типа «Intel Pentium IV» с использованием программ «Биостат». Для оценки достоверности различий между частотами изучаемых признаков у больных вычисляли критерий Стьюдента ( $T$ ) с использованием арксинус-преобразования Фишера.

Методика пренатальной подготовки многорожавших беременных основной группы включала: вазопротекторы, коллоидные растворы, гипотензивные средства, мембраностабилизаторы, антиагреганты, поливитаминовый комплекс, гипербарическую оксигенацию в режиме 0,25–0,5 АТИ с экспозицией 30–40 мин, 8–10 сеансов.

Лечение проводили на основании принципов фармакотерапии в акушерстве и гинекологии [7].

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что у 95% женщин гестоз развился на фоне экстрагенитальной патологии. Первое место занимала ЖДА (82,3%), на втором месте — ожирение различных степеней (54,1%), третье место артериальная гипертензия до беременности (31,6%).

Кроме того, ранее начало гестоза (до 30 недель беременности) отмечено у 36 обследованных (33,3%). При этом преобладали симптомы той патологии, на фоне которой развился гестоз.

Характерная для гестоза триада основных симптомов диагностирована у 57 обследованных пациенток (52,7%). Критические формы гестоза были выявлены у 10 многорожавших 2-й подгруппы (9,3%). Характерно было также многообразие и атипичность клинических проявлений гестоза, его длительное течение с периодами ремиссии, которые, в конечном счёте, заканчивались полным срывом адаптационных возможностей организма беременных. Особенности гестоза у многорожавших женщин является стойкость и агрессивность клинических проявлений, резистентность к проводимой терапии.

Результаты нашего исследования показывают, что прогрессирование течения гестоза у многорожавших женщин сопровождается выраженным снижением уровня белков крови с относительным компенсаторным повышением концентраций — и, в меньшей степени, — глобулинов, свидетельствующих о напряжении метаболических процессов в организме (табл. 1).

Проведённые нами исследования позволили установить, что осложнения беременности у многорожавших женщин сопровождаются нарушениями всех звеньев гемостаза по сравнению с группой многорожавших без гестоза. Наблюдается достоверное снижение числа тромбоцитов в венозной крови, повышение уровня гематокрита, укорочение времени свёртывания и рекальцификации, отмечается возрастание ПТИ и уровня фибриногена (табл. 2).

Таблица 1

Показатель	Показатели белкового обмена у обследованных МРЖ ( $M \pm m$ )		
	Значение показателей в обследуемых подгруппах		
	1-я подгруппа ( $n=58$ )	2-я подгруппа ( $n=50$ )	Группа сравнения ( $n=50$ )
Общий белок, г/л	64,2±0,3	53,8±0,5*	67,8±0,5
Альбумины, г/л	32,3±0,5	31,2±0,4	35,6±0,2
Глобулины, г/л	31,2±0,2	32,5±0,5	28,3±0,5
$\alpha$ , %	16,2±0,1	17,1±0,5	15,1±0,2
$\beta$ , %	11,6±0,08	12,9±0,01	10,9±0,2
$\chi$ , %	17,9±0,1	19,3±0,2	16,5±0,1
Креатинин, мкмоль/л	87,4±2,2	91,1±2,1*	84,3±3,8
Билирубин, мкмоль/л	13,8±1,05	15,6±1,03*	12,9±0,5
АСТ, мккат/л	0,41±0,01	0,49±0,01	0,32±0,01
АЛТ, мккат/л	0,7±0,2	0,62±0,01	0,5±0,03

Примечание. Здесь и в табл. 2 \* —  $p < 0,05$ . Различия достоверны между 2-й подгруппой и группой сравнения.

Таблица 2

Показатель	Показатели гемостаза в обследованных группах ( $M \pm m$ )		
	Значение показателей в обследуемых подгруппах		
	1-я подгруппа ( $n=58$ )	2-я подгруппа ( $n=50$ )	Группа сравнения ( $n=50$ )
Гематокрит, %	36,9±0,3	37,4±0,6*	33,2±0,5
Время свертывания крови, мин	4,9±0,2	4,5±0,2*	6,1±0,2
Число тромбоцитов, $10^9$ /л	242,8±5,1	212,7±2,2*	251,9±4,2
Фибриноген, г/л	4,6±0,2	5,2±0,1*	4,4±0,1
Время рекальцификации, с	98,6±1,4	91,1±1,3*	101,2±1,2
Положительный этаноловый тест, %	3,1%	13,5%	—
Протромбиновый индекс, %	106,4±1,4	110,8±1,1*	102,2±1,2
Тромбиновое время	30,2±0,7	33,8±0,6	29,4±0,6
Толерантность плазмы к гепарину, мин	6,0±0,2	4,9±0,3	6,5±0,1
Фибринолитическая активность, %	5,4±0,3	4,3±0,2	6,4±0,3

Это свидетельствует о наличии гиперкоагуляционных сдвигов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, что при повышенном тромбиновом времени у пациенток с гестозом из 2-й подгруппы указывает на присоединение хронического ДВС-синдрома и, несомненно, приводит к нарушению микроциркуляции и изменениям реологии крови по сравнению с группой многорожавших, получивших полную пренатальную подготовку.

Результаты собственных исследований выявили, что показатели ОЦК, ОЦП и ОЦЭ у многорожавших имеют тенденцию к снижению, особенно во 2-й подгруппе основной группы. Это подтверждает ранее полученные результаты исследований, проведенных в нашей клинике [4].

Дефицит ОЦК у пациенток 2-й подгруппы составил 27,7%, ОЦП — 21,2% и ОЦЭ — 9 против 14,8%, 12,2% и 4,1% — в 1-й подгруппе, соответственно. Следовательно, объём и качественный состав проводимой инфузионной терапии у беременных 1-й подгруппы положительно сказывался на показателях ОЦК, ОЦП, ОЦЭ.

Гестоз является либо непосредственной, либо косвенной причиной осложнений беременности и родов у многорожавших женщин. Так, у каждой пятой многорожавшей женщины 2-й подгруппы наблюдалась резистентность к проводимой терапии. У 3-х из них развилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (6%).

Каждая пятая беременная из 2-й подгруппы была прооперирована (20%). Показаниями для операции

служили: преэклампсия — 12%, эклампсия в родах — 4% и фетоплацентарная недостаточность тяжёлой степени — 10 против 6,8% пациенток из 1-й подгруппы и 6% — из группы сравнения.

На фоне предложенной нами системы пренатальной подготовки у 82,7% беременных 1-й подгруппы отмечалась клиническая ремиссия гестоза. После проведённого лечения критические формы гестоза, диагностированные у 16% беременных 2-й подгруппы, отмечались лишь у 5,2% женщин из 1-й подгруппы. Однако, у пациенток с исходно тяжёлой нефропатией эффект имеет временный характер, что свидетельствует о глубоком нарушении защитно-приспособительных механизмов и выраженном катаболизме в организме многорожавших женщин с гестозом.

Под действием дезагрегантов, антикоагулянтов и инфузии инфукола и СЗП, применения мембраностабилизатора отмечено удлинение времени свертывания на 27%, времени рекальцификации — на 9,8%, выявлено снижение ПТИ и концентрации фибриногена на 5,4 и 14,9%, соответственно, фибринолитическая и антикоагуляционная активность крови повысилась на 36,2%.

Однако, несмотря на интенсивность проводимой терапии в основной группе не удалось добиться полной нормализации указанных показателей гемостаза. Снижение АД и нормализация диуреза не сопровождалось в ряде наблюдений улучшением функционально-лабораторных данных.

Это, на наш взгляд, свидетельствует о необратимости гемодинамических и гемостазиологических нару-

шений при гестозе тяжёлой степени и по мере его прогрессирования.

Как было видно из представленных данных, многоорожавшие женщины относятся к контингенту высокого материнского и перинатального риска. Причем, риск при многократных родах является универсальным, учитывая нарушения многих звеньев функционирования организма беременной, рожавшей многократно. Это, в первую очередь, связано с высокой частотой экстрагенитальной патологии, особенно, заболеваний сердечно-сосудистой (гипертензивные состояния, варикозная болезнь), эндокринной (ожирение) и кроветворной (железодефицитные состояния) систем. Они являются благоприятным фоном для развития гестоза.

Впреки мнению о преимущественном развитии гестоза у первородящих женщин и убывании тяжести его симптомов при последующей беременности, есть возможность прогрессирования заболевания по мере возрастания паритета и вероятности его развития у многоорожавших женщин, несмотря на относительно благоприятный исход предыдущих беременностей [4, 8].

Как отмечалось ранее, особенностями гестоза у многоорожавших женщин являются стойкость и агрессивность клинических проявлений, рефрактерность к проводимой терапии и непредсказуемость исхода. На это указывают и другие исследователи [1, 2, 4, 8, 10, 11].

Кроме того, нами было отмечено многообразие и атипичность клинических проявлений гестоза, его длительное течение с периодами ремиссий, которые заканчивались окончательным срывом адаптации организма.

Наличие гемокоагуляционных сдвигов у многоорожавших женщин с гестозом требует обязательной медикаментозной коррекции, так как по мере прогрессирования гестоза может развиваться тромбоцитопатия потребления с нарастанием гиперкоагуляции.

Прогрессирование процесса внутрисосудистого свертывания продолжается по мере снижения фибринолитической активности крови, которое указывает на истощение защитно-приспособительных возможностей гемостаза при гестозе [3].

Глубокие нарушения первичного и вторичного звеньев гемостаза при недостаточной активности анти-свертывающей системы приводят к выраженным нарушениям гемодинамики и микроциркуляции в жизненно-важных органах, где могут развиваться как

тромбозы, так и геморрагии, то есть хронический ДВС — синдром переходит в подострую и острую стадии.

Положение усугубляется также снижением ОЦК и ОЦП при гестозе. Адекватная инфузионная терапия (управляемая гемодилюция) с использованием модифицированных крахмалов и свежезамороженной плазмы способствует восстановлению объема крови и улучшает реологические свойства крови, на что указывают многие исследователи.

Вовлеченность в процесс такого жизненно-важного органа, как печень, делает возможным развитие критической формы гестоза — HELLP-синдрома, последствия которого чаще всего необратимы.

Применение препарата Хофитол в комплексной терапии гестоза, обладающего мембраностабилизирующим и выраженным антиоксидантным действием, позволяет нормализовать обменные процессы в печени, «защитить» ее от повреждающего воздействия продуктов перекисного окисления липидов и, тем самым, восстановить основные функции печени — белковообразовательную и дезинтоксикационную [4, 7].

Перинатальные исходы у многоорожавших женщин отражают степень тяжести гестоза и фоновых заболеваний. Следует отметить, что результаты наших исследований значительно превышают аналогичные данные, полученные другими авторами при анализе перинатальных потерь у малорожавших женщин высокого риска [1, 5, 8]. Это, несомненно, указывает на необходимость выделения многоорожавших женщин с гестозом в группу высокого риска возникновения различных осложнений беременности и родов и неблагоприятных перинатальных исходов.

В основе предложенной нами схемы лежит комплексная и патогенетически обоснованная терапия гестоза с учетом фонового заболевания. Лечение проводили в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Итак, на основании вышеизложенного, можно сделать вывод об обратимости гемодинамических и гемостазиологических нарушений при правильном и своевременно начатом лечении гестоза лёгкой и средней степени тяжести.

В то же время отсутствие эффекта от проводимой терапии указывает на стойкость и рефрактерность метаболических сдвигов при тяжёлых формах гестоза при многократных родах.

## Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Пер. с англ. М.: Медицина; 1989: 202–212.
2. Давыдова Б. Г. Особенности течения беременности, состояния плода и новорожденного при сочетании гестоза с железодефицитной анемией. В кн.: Медицина: наука и практика. Махачкала; 2003. 21–24.
3. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. Т. 2. М.: Медицина; 1985.
4. Абу-насер М. А. Гестоз у многоорожавших женщин. В кн.: Медицина: наука и практика. Махачкала; 2000. 27–29
5. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТЕК; 2003.
6. Омарова Х. М. Варикозная болезнь при многократных родах. В кн.: Медицина: наука и практика. Махачкала; 2006. 27–29.
7. Михайлов И. Б., Ярославский В. К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии. СПб.: Фолиант; 2001. 120–126.
8. Мурашко Л. Е. Новые подходы в диагностике и лечении гестозов. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары; 1996. 161.
9. Меньшиков В. В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина; 1987; 4.
10. Омаров С.-М. А., Омаров Н. С.-М., Давыдова И. Г. Ведение беременности и родов у женщин с гестозом в сочетании с анемией. В кн.: Материалы 2 Рос. форума «Мать и дитя». М.; 2000. 116–117.
11. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов. Акушерство и гинекология 1998; 5: 6–10.

Поступила 06.02.07