

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

В. Н. СИДОРЕНКО

ПОЗДНИЙ СОЧЕТАННЫЙ ГЕСТОЗ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Монография



Минск 2007

Сидоренко, В. Н. Поздний сочетанный гестоз: этиопатогенез, профилактика, ранняя диагностика и лечение : монография / В. Н. Сидоренко. – Минск: БГМУ, 2007. – 199 с. – ISBN 978–985–462–741–0.

Изложены современные взгляды на этиологию, патогенез, прогнозирование, диагностику, лечение и профилактику поздних сочетанных гестозов. Представлена гипотетическая модель возникновения позднего гестоза, прогностические таблицы его развития, а также патогенетически обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий данного осложнения гестации. Использование представленных материалов позволит повысить эффективность работы акушерской службы ЛПУ республики, будет способствовать стабилизации и снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности от такого осложнения беременности, как поздний гестоз.

Предназначена для акушеров-гинекологов, психологов, субординаторов и студентов старших курсов медицинских университетов.

Табл. 54. Ил. 31. Библиогр. назв. 579.

Утверждено Советом Бел. гос. мед. универ.

Рецензенты:

зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, д-р мед. наук, проф. С. Л. Воскресенский; д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета Л. Я. Супрун

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфорная кислота
АДФ-агрегация — агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфорной кислотой
АЛТ — аланинаминотрансаминаза
АСТ — аспартатаминотрансаминаза
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АЦС — аденилатциклазная система
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время плазмы
ГМК — гладкомышечные клетки
ГПЛ — гидроперекиси липидов
ГЦС — гуанилатциклазная система
дБ-цАМФ — дибутирильный аналог циклического аденозинмонофосфата
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДК — диагностический коэффициент
ЗВУР — задержка внутриутробного развития плода
ИМТ — индекс массы тела
ИР — индекс резистентности
КЖ — качество жизни
КТГ — кардиотокография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МДА — малоновый диальдегид
МЛ — материнская летальность
МП — магнитное поле
МРТ — музыкальная резонансная терапия
МС — материнская смертность
НГМТ — низкочастотная гемоманнитотерапия
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОЦП — объем циркулирующей плазмы
ПГ — поздний гестоз
ПИ — пульсационный индекс
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПТС — плотная тубулярная система
САД — среднее артериальное давление
СДО — систоло-диастолическое отношение
СОД — супероксиддисмутаза
T_x-A₂ — тромбоксан A₂
ФПН — фетоплацентарная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
[Ca²⁺]_{цит} — цитозольный кальций
NO — оксид азота

ПРЕДИСЛОВИЕ

Гестозы беременных относятся к наиболее сложным и важным проблемам акушерства. В настоящее время они занимают ведущее место в структуре причин материнской и перинатальной смертности, заболеваемости женщин (эндокринопатии, патология почек и сосудистой системы), новорожденных и детей (нарушения физического и нервно-психического развития, последствия перенесенной гипоксии) [292, 70, 333]. Частота гестозов повсеместно остается высокой (8–24 %) и не имеет тенденции к снижению [305, 307, 333, 391, 569]. Высокий уровень этого осложнения гестации обусловлен, прежде всего, неудовлетворительным исходным состоянием здоровья беременных, наличием у них стрессовых факторов, вызванных современными социально-экономическими условиями жизни, усиливающими дизадаптацию организма женщин в процессе развития беременности [135, 185, 526].

Многие вопросы возникновения и развития гестозов до настоящего времени остаются спорными и противоречивыми. Ряд авторов рассматривают это состояние как проявление синдрома дизадаптации в результате снижения уровня необходимых компенсаторно-защитных реакций организма беременной в новых условиях его существования [34, 240, 298]. Классическая триада симптомов позднего гестоза (триада Цангемейстера: отеки, протеинурия, артериальная гипертензия) — это «вершина огромного айсберга, у основания которого внутри каждой клетки происходят сложнейшие до конца неизвестные патологические процессы, которые практически не останавливаются в своем развитии» [333].

Значимость проблемы сочетанных гестозов во многом определяется атипичностью течения и несовпадения клинической картины этого состояния с имеющимися при нем глубокими патофизиологическими сдвигами в функционировании жизненно важных органов и систем организма, ввиду чего часто недооценивается степень тяжести этого осложнения гестации, что приводит к несвоевременной диагностике и позднему родоразрешению.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития позднего гестоза, появление новых методов его лечения данное осложнение продолжает занимать одно из ведущих мест среди причин материнской смертности [124, 185, 195, 292, 375, 508]. Так, удельный вес поздних гестозов в структуре осложнений беременности колеблется от 10 до 20 % [211, 212], среди причин материнской смертности в России гестоз занимает 2-е место после кровотечений [124, 294, 360, 375] также отмечают высокую частоту материнской смертности у юных беременных ввиду тяжелого гестоза. Кроме

того, гестоз является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, а также инвалидизации новорожденных [26, 200, 213, 294, 526].

Имеющиеся в настоящее время практические методические указания по ведению беременных с факторами риска возникновения этого осложнения при беременности не обеспечивают должного снижения частоты и качества диагностики сочетанных форм гестозов, в связи с чем требуется дальнейшее совершенствование методов его прогнозирования с учетом выявления новых факторов риска. Недостаточно изучено влияние стрессовых факторов в возникновении и развитии гестозов, особенности стресс-лимитирующих и стресс-реализующих систем организма, роль функционального состояния тромбоцитов, тромбоцитарного звена свертывающей системы крови и эндотелиальной дисфункции. Практически отсутствуют исследования, посвященные оценке особенностей реактивности сосудов плаценты при беременности с наличием факторов риска развития гестоза и его клиническими проявлениями. Не в полном объеме изучены личностные и психологические особенности женщин, склонных к возникновению гестозов.

Несмотря на постоянное внимание к проблеме гестозов до сих пор окончательно не уточнены некоторые аспекты патогенеза, доклинической диагностики и патогенетически обоснованной лечебно-профилактической тактики с начальной стадии этой патологии.

В тоже время адекватная оценка степени тяжести гестоза и своевременная диагностика, рациональная терапия, основанная на понимании основных механизмов патогенеза, выбор оптимальных схем ведения беременности, метода и срока родоразрешения позволяют предотвратить развитие его тяжелых форм, в значительной степени снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность при гестозах [185, 187, 285, 335].

В настоящее время гестозы в 87 % случаев развиваются у беременных с экстрагенитальной патологией. По данным В. Н. Кустарова, В. А. Линде (2000), частота сочетанных форм гестозов достигает 70–85 %, наблюдается существенный рост тяжелых и атипичных форм гестоза [187, 214, 335, 363]. Гестозы способствуют невынашиванию беременности, гипоксии, гипотрофии плода, преждевременной отслойке плаценты, маточным кровотечениям в родах и в послеродовом периоде, повышенной частоте оперативных родоразрешений [45].

Актуальность проблемы обусловлена также серьезными последствиями перенесенных женщинами поздних гестозов. У большинства женщин, страдавших этим осложнением гестации, в дальнейшем формируются хронические нарушения функционирования почек, печени, легких, мозга, зрения, возникают гипертоническая болезнь, метаболические нарушения и др. [334, 541]. Непредсказуемые последствия перенесенных гестозов (рост частоты хронических экстрагенитальных заболеваний, инвалидизация женщин репродуктивного возраста) объясняют неистощаемый интерес исследователей к этой важнейшей проблеме акушерства. Не вызывает сомнений влияние этого осложнения гестации на возникновение у женщин в последующем различных нарушений репродуктивной функции, развития у них социальной дизадаптации, что свидетельствует

об актуальности проблемы как с медицинской, так и социально-экономических позиций.

Продолжающееся всестороннее ее изучение открывает не только неизвестные ранее звенья этиопатогенеза, но и одновременно предоставляет широкие возможности для создания новых эффективных методов лечения сочетанных гестозов в современных условиях охраны здоровья матери и ребенка в Республике Беларусь.

Отсутствие серьезных научных исследований, стройной системы ранней диагностики и коррекции позднего сочетанного гестоза с учетом ведущего звена патогенеза обуславливают приоритетность этого направления исследований и требует всестороннего изучения и решения данной проблемы в Республике Беларусь, что представляет большую значимость для акушерско-гинекологической науки и практики.

Настоящая публикация подготовлена с использованием собственных научных исследований, а также данных литературы по указанной проблеме. Надеюсь, что эта монография будет полезна практикующим врачам акушерам-гинекологам и студентам-медикам.

Автор хотела бы выразить слова благодарности всем, кто оказал помощь в подготовке данной монографии.

ГЛАВА 1

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ

1.1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Поздний гестоз (ПГ) беременности большинство исследователей относят к важнейшей проблеме современного акушерства, что обусловлено: медико-социальными факторами, поскольку гестоз является одной из частых причин нарушений репродуктивного здоровья женщин и нередко приводит к инвалидизации; в структуре материнской смертности он занимает стабильно одно из ведущих мест; а также сложностью диагностики начальных проявлений гестоза, атипичностью течения, вследствие чего клиническая картина не всегда соответствует тяжести патологического процесса [164, 187].

За прошедший столетний период проблема гестозов не только не утратила своей актуальности, но в настоящее время стала своеобразным эпицентром дискуссий и научных изысканий.

За последние 5 лет частота гестоза увеличилась и находится в пределах от 7 до 23 % [70, 295, 333]. В Республике Беларусь гестоз наблюдается у 6,5–18 % беременных, начиная с 2003 г. наметилась некоторая тенденция к его снижению. Это объясняется увеличением числа беременных групп риска по развитию гестоза, улучшением диагностики и внедрением в практическое здравоохранение патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий [318]. Ведущее место среди факторов риска по развитию гестоза принадлежит экстрагенитальной патологии (77–79 %). При ожирении гестоз наблюдается в 20 % случаев, при артериальной гипертензии — в 14 %, при заболеваниях почек — в 12 %, в то время как сочетанной экстрагенитальной патологии частота его достигает 30 % [18, 83, 139]. Большинство авторов указывает, что гестоз является одной из главных причин гибели матери и плода практически во всех странах мира, включая высокоразвитые [195, 257]. Каждый пятый ребенок, родившийся от матери, страдавшей гестозом, в той или иной мере отстает в физическом и психическом развитии многие годы, а иногда в течение всей жизни [85, 391, 540, 570].

Установлено, что гестоз — это не самостоятельное заболевание, а осложнение беременности. Несмотря на существование различных теорий возникновения заболевания (более 30), до настоящего времени не сформировалось единого представления об этиологии и патогенезе гестозов [67, 68, 164, 391, 536, 540].

Определение позднего гестоза как болезни адаптации, на наш взгляд, в наибольшей степени соответствует его патогенетической и клинической сущности, так как гестоз — это проявление невозможности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечить потребности развиваю-

щего плода. Сторонники «адаптационной» теории рассматривают физиологическую беременность как две первые стадии «общего адаптационного синдрома» [302]. Физиологическая беременность с первых дней сопровождается комплексом динамических системных адаптационных реакций организма, направленных на поддержание гомеостаза в новых изменившихся условиях, обеспечивая нормальное развитие плода. Совокупность этих изменений, формирующих «норму беременности», соответствует адаптационным реакциям тренировки и активации как раздражителям слабой и средней силы. Беременность, осложненная гестозом, считается третьей, конечной стадией: стадией срыва физиологического течения адаптации [223, 282].

Исследования, проведенные М. А. Петровым-Маслаковым, Л. Г. Сотниковой (1971), Е. М. Вихляевой (1977), выявили, что стадии гестоза соответствуют стадиям стресса. Так, гестоз легкой степени расценивается как обратимое состояние острого стресса; средней степени тяжести — как состояние хронического стресса. В то время как развитие тяжелых форм с выраженной клинической симптоматикой свидетельствует о срыве компенсаторных возможностей организма с развитием фазы истощения.

Все большее внимание исследователей в последние годы привлекает проблема функционирования иммунной системы при беременности, поскольку установлено, что ее неадекватные изменения на антигены фетоплацентарного комплекса способствуют развитию осложнений беременности, в первую очередь гестозов [204, 333, 523]. Нарушение процессов иммунологической адаптации при гестозе приводит к неполноценной инвазии трофобласта в спиральные артерии. Торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий по мере прогрессирования беременности, предрасполагает к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. Этот комплекс гемодинамических нарушений, вызывая изменения в функционировании эндотелия, в последующем становится генерализированным [296].

И. С. Сидорова (2003) рассматривает гестоз как иммунокомплексный процесс повреждения сосудистой системы плаценты и материнского организма, который обусловлен проникновением органоспецифических антигенов плода в кровотоки матери; образованием иммунных комплексов, в структуру которых входит активированный комплемент; нарушением их выведения и разрушения в печени; накоплением, циркуляцией и фиксацией иммунных комплексов на стенках эндотелия сосудов, мембранах форменных элементов крови в органах с развитой системой циркуляции; формированием острого эндотелиоза, ДВС-синдрома, полиорганной и полисистемной недостаточности.

Можно полагать, что до настоящего времени гестоз продолжает оставаться, по Цвейфелю, «болезнью теорий». Не дискутируется лишь один этиологический момент — наличие беременности (плодного яйца). Большинство исследователей указывает на существование различных пусковых механизмов возникновения этого осложнения гестации. Ведущими факторами являются нарушения в системе плацентарной микро- и макроциркуляции, определяющие степень тяжести и исход заболевания [15, 109, 306].

Таким образом, на фоне многих нерешенных вопросов сегодня не вызывает сомнения, что гестоз — это острое повреждение эндотелия; сосудистые нарушения первоначально возникают в плаценте, а далее происходит генерализация сосудистых повреждений, распространяющаяся на почки, печень, легкие, головной мозг. Согласно исследованиям [333], достоверным признаком перенесенного гестоза является задержка второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (в 16–18 недель гестации).

В научной литературе дискутируется вопрос о первичности вышеуказанных звеньев патогенеза гестоза [44, 184]. В то же время общепризнано, что результатом этих изменений является гипоксия органов и тканей. Неадекватная перфузия многих органов и систем приводит к обширному повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и высвобождению высокореактивных радикалов, под действием которых происходит перекисидация липидов мембран и лизис клеток. Следствием этих патологических процессов является повышение проницаемости сосудистой стенки, прогрессирование вазоконстрикции и развитие системной недостаточности кровообращения в организме женщины [70]. По мнению И. С. Сидоровой (2003), гестоз клинически проявляется после 20 недель беременности. О. И. Нехаева (1988), Х. Валленберг (1998) на основании углубленного изучения патогенеза гестозов установили, что формирование его основных звеньев происходит задолго до этого срока. В связи с чем профилактика и лечение гестоза проводятся с опозданием, не всегда эффективно, что приводит к досрочному родоразрешению, а порой к инвалидизации женщины. По данным А. В. Мериакри (1996), частота экстрагенитальной патологии после перенесенного гестоза за последние 10 лет увеличилась в 1,8 раза.

У женщин с гестозом в анамнезе последующая беременность в 82 % случаев осложняется повторным гестозом, который возникает в более ранние сроки с преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм [296, 360, 536].

Отсутствие единой научно обоснованной концепции этиопатогенеза гестоза ограничивает внедрение эффективных методов профилактики, ранней диагностики и лечения этого тяжелого осложнения беременности [2, 5, 70]. Проводимые стандартные мероприятия по профилактике и лечению не всегда оказываются успешными, что, по-видимому, объясняется с недостаточным этиопатогенетическим подходом. В настоящее время в литературе имеются разноречивые данные, позволяющие рассматривать гестозы как результат первичного повреждения сосудистой стенки и эндотелия сосудов с последующим их вазоспазмом и развитием хронического диссеминированного свертывания крови [400, 410]. По мнению других авторов [24], «естественными кормильцами эндотелиальных клеток, не способных извлекать из плазмы ряд необходимых им веществ, являются тромбоциты», что придает им первостепенное значение. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе (2003) указывают, что агрегационные свойства тромбоцитов являются ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов.

Понимание сущности тромбоцитарно-эндотелиального взаимодействия, механизмов регуляции сосудистого тонуса позволит сформулировать современную этиопатогенетическую концепцию поздних гестозов и разработать

комплекс лечебно-профилактических мероприятий при беременности, направленный на снижение частоты возникновения этого осложнения гестации.

1.2. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛАССИФИКАЦИЮ ГЕСТОЗА

В настоящее время ни одна проблема в акушерстве не вызывает столь пристального внимания как проблема гестоза. В литературе ежегодно публикуется более 1500 научных работ, посвященных различным аспектам этиологии, патогенеза, профилактики и лечения этого грозного осложнения беременности, но многие вопросы так и остаются далекими от разрешения. Согласно статистическим данным, гестоз занимает ведущее место в структуре материнской смертности. Перинатальная заболеваемость и смертность при гестозе превышает средние показатели в 5–7 раз [230, 295, 306, 308].

Частота гестоза, согласно данным разных авторов, колеблется в пределах от 5 до 20 % по отношению ко всем беременностям, такие колебания обусловлены различными подходами к определению самого понятия «гестоз» [70, 333]. Затруднения вызывает отсутствие общепризнанной классификации, которые должны определять тактику ведения, объем и характер терапевтических мероприятий, срок и метод родоразрешения [42, 43, 164, 205, 569].

В настоящее время не существует единой общепризнанной терминологии данного осложнения беременности. В литературе встречаются термины «гестоз», «поздний токсикоз», «ОПГ-гестоз», «токсемия», «нефропатия». Ещё Гиппократ в 4 веке до н.э. описал заболевание беременных, симптомы которого сравнивал с эпилепсией, однако только в 1827 г. R. Bright высказал предположение, что эклампсия (в переводе с греческого «молния», «вспышка») — это заболевание почек на основе определения альбуминурии. В 1843 г. J. C. W. Leveг описывает при эклампсии отеки, альбуминурию, пигментные пятна и головные боли. A. Delore в 1884 г. выдвинул инфекционную теорию и даже выделил так называемую *Bacillus eclampsiae*. В 1886 г. E. V. Leyden был введен термин «нефропатия», а в 1908 г. С. Д. Михновым — «преэклампсия». В 1905 г. J. B. De Lee предположил, что эклампсия — результат действия токсинов, а W. A. Freund ввел термин «токсикоз беременных». Наконец, в 1913 г. W. Zangemeister описана классическая триада: артериальная гипертензия, отеки, протеинурия, являющаяся основой современных критериев диагностики и оценки степени тяжести гестоза.

На основании данных некоторых авторов отеки беременных следует диагностировать в стадии скрытых. При этом необходимо учитывать никтурию, снижение диуреза менее 1000–900 мл при водной нагрузке в количестве 1400–1500 мл; патологическую или неравномерную прибавку массы тела (более 300 г за неделю в I триместре, 200–250 г во II триместре; ежедневную прибавку массы тела, превышающую 40–50 г); положительный симптом кольца [205, 285, 296] необходимо отметить, что по данным ряда авторов пастозность и отек голеней, у здоровых беременных встречается более чем в 50 % и рассматривается как физиологический компенсаторный процесс перераспределения жидкости в период ускоренного увеличения объема плазмы в сроке беременности 28–34

недели. Многие зарубежные авторы в оценке тяжести гестоза не используют оценку отеков. Это связано с трудностью дифференцировки видимых физиологических компенсаторных отеков и отеков, обусловленных гестозом [296]. Кроме того, с точки зрения акушеров-гинекологов Великобритании гестоз без отеков представляет более высокий риск материнской и перинатальной смертности [285]. Это мнение подтверждают данные американских авторов: выраженные отеки при отсутствии преэклампсии встречаются у 30 % беременных женщин, а в случае преэклампсии и эклампсии не отмечены у 40 % пациенток [540, 541].

В настоящее время, исследователи не пришли к единому мнению, какой уровень артериального давления (АД) следует считать повышенным. С точки зрения ряда авторов, повышенным АД необходимо считать систолическое артериальное давление (Сист. АД) выше 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (Диаст. АД) выше 90 мм рт. ст. у женщин, имевших нормальное давление до 20-й недели беременности. Г. М. Савельева (1999) предлагает считать повышенным уровень систолического и диастолического АД 130 и 85 мм рт. ст. соответственно. Ф. Ариас (1989) и вовсе не учитывает при оценке степени тяжести гестоза систолическое АД. Согласно данным других авторов, необходимо учитывать подъем Сист. АД на 30 и Диаст. АД на 15 мм рт. ст., в сравнении с исходным (относительно АД до беременности или в I триместре беременности) [306, 308]. Данные последних лет свидетельствуют о необходимости определять среднее АД, которое считается повышенным более 105 мм рт. ст. Среднее АД рассчитывается по формуле $САД = (Сист. АД + 2 Диаст. АД) / 3$ [279].

Критерий протеинурии также имеет широкий диапазон значений. И. С. Сидорова (1996) считает, что нефропатия I степени тяжести характеризуется суточной потерей белка от 0,1 до 0,3 г. В. Н. Серов и соавт. (1997) — до 1 г/л. Для нефропатии III степени тяжести И. С. Сидорова и В. И. Кулаков (2000) считают степень протеинурии 3 г/л в сутки и более, Г. М. Савельева (1999) — 5 г/л в сутки. Таким образом, любой из критериев тяжести гестоза имеет достаточно широкий диапазон значений согласно данным разных авторов.

Ряд исследователей [70] предлагают ввести понятие «прегестоз» беременных, диагностируя гестоз на доклинической стадии, поскольку в последние годы доказано, что основы заболевания закладываются в ранние сроки гестации. Ввиду иммунологических и генетических особенностей у беременных в период имплантации наблюдается торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя в спиральных маточных артериях, сохраняющих морфологию сосудов небеременных, что предрасполагает их к спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелин, серотонин, циркулирующий фактор эклампсии, тромбоксан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса. Согласно последним данным литературы главными звеньями патогенеза гестоза являются генерализованный вазоспазм, гиповолемия, нарушение

реологических и коагуляционных свойств крови, эндотоксинемия, гипоперфузия тканей, нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции. Предложено осуществлять диагностику гестоза на доклинической стадии в I–II триместрах беременности на основании следующих изменений: прогрессирующее по мере развития беременности снижение числа тромбоцитов (до $160 \times 10^9/\text{л}$ и менее; гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов до 76 %, снижение АЧТВ менее 20 с, гиперфибриногенемия до 4,5 г/л), снижение уровня антикоагулянтов (эндогенного гепарина до 0,07 ед., антитромбина III до 63 %), лимфопения (18 % и менее), активация перекисного окисления липидов (выше нормы в зависимости от метода определения), снижении уровня антиоксидантной активности крови (выше нормы в зависимости от метода определения), нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла. Авторы указывают, что о «прегестозе» свидетельствует наличие 2–3 вышеперечисленных признаков [294, 391].

По мнению других исследователей, вводить понятие «прегестоз» беременных нецелесообразно, так как обнаружение скрытых признаков патологического процесса расценивается как гестоз I степени тяжести [67, 333].

Существующая и распространенная в России классификация гестоза включает выделение отдельных форм: водянка нефропатия, преэклампсия и эклампсия (табл. 1.1), [305, 306].

Таблица 1.1

Российская классификация гестоза

А. Гестоз	
Водянка беременных	Отеки: <ul style="list-style-type: none"> • нижних конечностей; • нижних конечностей и туловища; • всего тела в т. ч. лица
Нефропатия	Гипертензия и отеки Гипертензия и протеинурия Гипертензия, протеинурия и отеки
Преэклампсия	Присоединение к признакам нефропатии неврологических или зрительных нарушений (головная боль, нарушение сознания, нарушение зрения) Присоединение к признакам нефропатии болей в эпигастральной области, рвоты
Эклампсия	Появление судорог у беременных с гестозом
Б. Сочетанный гестоз	
Присоединение нефропатии к имевшимся до беременности заболеваниям почек, гипертонической болезни, сахарному диабету, метаболическому синдрому (ожирение) и др.	

Нефропатию предлагается разделить на степени тяжести (легкая, средней тяжести и тяжелая). Но до настоящего времени не известно, являются ли степени нефропатии отдельными формами или стадиями единого патологического процесса, целесообразно ли выделять водянку беременных, если гестоз может начинаться с любого из известных симптомов и чаще всего это гипертензия [205].

З. В. Майсурадзе в 1952 г. была высказана мысль о целесообразности раздельного подхода к токсикозу «чистому», не осложненному, токсикозу «сочетанному», развившемуся на фоне других заболеваний. Термины «чистый» и «сочетанный» гестоз употребляли во Франции [67, 306, 333] также рекомендуют такое разделение. При этом указывается, что для сочетанных гестозов характерно раннее клиническое проявление (с 24–26-й недели беременности) и более тяжелое течение, обычно с преобладанием симптомов заболевания, на фоне которого развился гестоз. Наиболее неблагоприятно протекает гестоз у беременных с гипертонической болезнью, заболеваниями почек, печени, эндокринопатиями, нарушениями жирового обмена.

Не все авторы [187] согласны с выделением чистых и сочетанных гестозов. Некоторые исследователи указывают, что именно фон, предшествующий гестозу (заболевания почек, печени, легких или хроническая инфекция и др.), позволяет оптимизировать подбор лекарственных препаратов, избежать назначения ненужных средств и ятрогенных осложнений [333].

Для оценки степени тяжести гестоза многими современными авторами предлагается использовать балльную шкалу С. Goucke в модификации Г. М. Савельевой (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Шкала С. Goucke в модификации Г. М. Савельевой

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	Нет	На голенях или патологическая прибавка веса	На голенях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	0,033–0,132	0,133–1,0	Более 1,0
Систолическое АД, мм рт. ст.	Менее 130	130–150	150–170	Более 170
Диастолическое АД, мм рт. ст.	До 85	85–90	90–110	Более 110
Срок беременности, при котором впервые выявлен гестоз	Нет	36–40 нед. или в родах	35–30 нед.	24–30 нед.
Гипотрофия плода, отставание роста, нед.	Нет		Отставание на 1–2 нед.	Отставание на 3 и более нед.
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до и во время беременности
до 7 баллов — гестоз легкой степени; 8–11 баллов — гестоз средней степени; 12 и более — гестоз тяжелой степени				

Г. И. Герасимович (2000) предлагает различать: моносимптомные гестозы, полисимптомные гестозы, преэклампсию, эклампсию. При этом по клиническому течению выделять три степени тяжести заболевания.

В настоящее время большинство зарубежных авторов, чаще всего используют классификацию преэклампсии Американской ассоциации акушеров и гинекологов [305, 306, 543, 567] (табл. 1.3).

Основное различие между американской и российской классификациями заключается в терминах — «гестоз» и «преэклампсия». В американской классификации ставится знак равенства между нефропатией и преэклампсией, при сочетании симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия), независимо от степени их выраженности, определяют подобное состояние как преэклампсию, таким образом, подчеркивается трудность определения степени тяжести гестоза. В то же время, в ней выделяют легкую и тяжелую преэклампсию, как бы стирая между ними грань. Особое внимание уделяется артериальной гипертензии, причем четко выделяется гипертензия, бывшая до беременности, что является несомненным преимуществом этой классификации. Однако данная классификация не учитывает главного — оценки степени тяжести гестоза, в ней не принимается во внимание весьма различное проявление основных клинических симптомов гестоза [333].

Таблица 1.3

Классификация Американской ассоциации акушеров и гинекологов

Класс I. Артериальная гипертензия, обусловленная беременностью	
А. Преэклампсия	Гипертензия с протеинурией и/или отеками возникает после 20 недели беременности
Легкая	Преэклампсия считается легкой, если нет признаков тяжелой
Тяжелая	Один или более из числа следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • АД > 160 мм рт. ст. (систолическое при 2 измерениях, проводится в течение 6 часов; • протеинурия > 5 г в суточной порции мочи; • олигурия < 400 мл мочи в сутки; • неврологические и/или зрительные нарушения (нарушение сознания, головная боль, ухудшение зрения); • отек легких/цианоз; • боли в эпигастрии или правом подреберье (иногда могут предшествовать разрыву печени); • дисфункция печени неизвестной этиологии; • тромбоцитопения
Б. Эклампсия	Появление судорог у беременных с преэклампсией
Класс II. Хроническая артериальная гипертензия (любой этиологии), на фоне которой протекает беременность	
Наличие постоянной гипертензии до 20 недели беременности	
Класс III. Хроническая артериальная гипертензия (любой этиологии) с присоединившейся преэклампсией/эклампсией	
А. Присоединившаяся преэклампсия	Развитие преэклампсии у беременных с хронической гипертензией сосудистой или почечной этиологии
Б. Присоединившаяся эклампсия	Развитие преэклампсии у беременных с хронической гипертензией сосудистой или почечной этиологии

В настоящее время диагноз гестоза верифицируют на основании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (1998), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здраво-

охранения (МКБ-10). Второй блок раздела акушерства носит название «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде (O10–O16)».

O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.1 Существовавшая ранее периваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.3 Существовавшая ранее сердечно-сосудистая и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.

O10.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период, не уточненная.

O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией.

O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии.

O12.0 Вызванные беременностью отеки.

O12.1 Вызванная беременностью протеинурия.

O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией.

O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии.

O14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией.

O14.0 Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести.

O14.1 Тяжелая преэклампсия.

O14.9 Преэклампсия (нефропатия) не уточненная.

O15 Эклампсия.

O15.0 Эклампсия во время беременности.

O15.1 Эклампсия в родах.

O15.2 Эклампсия в послеродовом периоде.

O15.9 Эклампсия не уточненная по срокам.

O16 Гипертензия у матери не уточненная.

Как показывает практика, МКБ-10 довольно сложна, излишне детализирована, статична и мало приемлема для клинической оценки, неудобна для практического акушерства [70, 205]. Клиническое течение гестоза может меняться быстро, вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии (рубрика O13) через несколько часов превращается в рубрику O15 —

«эклампсия», заканчиваясь острой почечной недостаточностью либо постэклампсической комой или другими осложнениями.

В 2005 году инициативной группой Российской ассоциации акушеров-гинекологов (проф., акад. РАМН Г. М. Савельева, проф. Р. И. Шалина, проф. Л. Е. Мурашко, проф. В. Е. Радзинский) предложено использовать следующую классификацию гестоза в соответствии с МКБ-10 (табл. 1.4)

Таблица 1.4

**Классификация гестоза Российской ассоциации акушеров-гинекологов
в соответствии с МКБ-10**

МКБ	Ассоциация акушеров-гинекологов
O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	Гестоз*
O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией	Гестоз*
O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	Гестоз*
O14.0 Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	Гестоз средней тяжести
O14.1 Тяжелая преэклампсия	Гестоз тяжелой степени
O14.2 Преэклампсия (нефропатия) неутонченная	Преэклампсия

* Степень тяжести гестоза определяют по шкале С. Гоеске в модификации Г. М. Савельевой

По мнению отдельных исследователей, недостатком предложенной классификации является рассмотрение изолированных отеков и протеинурии как гестоза. Указывается, что при выраженной протеинурии без гипертензии вряд ли можно думать о гестозе [187, 444]. Скорее всего, данное состояние можно расценивать как манифестацию заболевания почек, в частности гломерулонефрита и др.

Проблемой является длительность течения и характер лечения гестоза легкой степени, его начальных стадий развития. И. С. Сидорова (2003) выделяет следующие степени тяжести гестоза: легкий (длительность течения не более 1–2 недель), средней тяжести (длительность 3–4 недели), тяжелый (более 4 недель), преэклампсия (критическое состояние) и эклампсия (судорожная и бессудорожная формы). При этом указывается, что гестоз редко останавливается в своем развитии. Скорость его прогрессирования различна и предусмотреть ее не всегда представляется возможным. Профилактика и терапия легких форм гестоза может быть весьма успешной, но при раннем, более длительном и адекватном лечении. Лечение среднетяжелых и тяжелых форм гестоза, длительное пролонгирование беременности и необоснованная консервативная тактика ведения пациенток часто способствует усугублению тяжести состояния у матери и плода, летальному исходу или рождению маловесного, больного ребенка [186].

Зарубежные авторы предпринимают попытки выделять подтипы гестоза: «рано начавшееся заболевание» — до 34 недель, «поздно начавшееся заболевание» — после 34 недель [485, 553].

Таким образом, отсутствие единой терминологии, общих критериев тяжести гестоза, приводит к отсутствию единых подходов в тактике ведения и лече-

ния больных, неоднозначной трактовке статистических данных. Считаем, что в нашей стране возникла крайняя необходимость в разработке единой, общепризнанной классификации позднего гестоза беременных. С учетом собственных научных исследований и опыта работы в этом направлении считаем целесообразным предложить классификацию гестоза, в основу которой положены клинические формы и степень тяжести гестоза, определяющие тактику врача в отношении ведения, объема исследования, лечения и метода родоразрешения, что является основополагающим для практического здравоохранения.

- Гестоз «чистый» (возникший без предшествующей соматической патологии) и «сочетанный» (на фоне заболевания почек, гипертонической болезни, артериальной гипотонии, эндокринопатии, нарушения жирового обмена и др.).

- Гестоз моносимптомный (отеки беременных, гипертония беременных, протеинурия беременных) и полисимптомный (два и более симптома гестоза).

- Гестоз легкой степени тяжести.

- Гестоз средней степени тяжести.

- Гестоз тяжелой степени тяжести.

- Преэклампсия.

- Эклампсия.

- Атипичические формы гестоза: с преимущественным поражением печени (HELLP-синдром, острый жировой гепатоз, острая жировая дистрофия печени); с преимущественным поражением почек (острая почечная недостаточность, корковый некроз почек); с преимущественным поражением головного мозга (отек вещества головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инфаркт головного мозга).

Степень тяжести гестоза предлагаем определять по шкале С. Goucke в модификации Г. М. Савельевой (таблица 1.2).

Таким образом, отсутствие единых подходов в классификации поздних гестозов в определенной степени затрудняют общий взгляд на этиопатогенез, профилактику, раннюю диагностику и лечение данного осложнения гестации.

1.3. РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ПОЗДНЕМ СОЧЕТАННОМ ГЕСТОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

В последние годы изучение состояния различных звеньев системы гемостаза при физиологической и патологической беременности привлекает внимание многих исследователей. Это связано с определением важной роли нарушений гемостатических механизмов и микроциркуляции в патогенезе тромботических и геморрагических осложнений гестации [285, 287].

Доказано, что система гемостаза включает ряд компонентов крови и сосудистой стенки, объединенных в тромбоцитарное, прокоагулянтное, фибринолитическое звенья и звено ингибиторов свертывания и фибринолиза, либо клеточные и плазменные компоненты гемостаза.

Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции. В конце физиологически протекающей беременности нарастание ги-

перкоагуляции сопровождается преобладанием активности противосвертывающей системы крови над процессом фибринолиза, и поэтому в здоровом организме не происходит нарушений гемостаза, чреватых тромбозами или кровоточивостью [52, 100, 206, 494]. Указанные изменения имеют компенсаторно-приспособительный характер и являются уникальной особенностью гестационного процесса, поддерживаемого функционирующим фетоплацентарным комплексом.

При ПГ на фоне экстрагенитальных заболеваний А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе (2003) выявили 4 типа нарушений гемостаза, которые в динамике могут сменяться один другим: 1) гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов с явлениями тромбинемии (хроническая компенсированная форма синдрома ДВС); 2) гиперкоагуляция и тромбоцитопатия потребления (начальные признаки декомпенсации гемостаза); 3) изокоагуляция или гипокоагуляция (потенциальная гиперкоагуляция, коагулопатия потребления и гиперагрегация тромбоцитов); 4) изокоагуляция или гипокоагуляция (потенциальная гиперкоагуляция, коагулопатия потребления и тромбоцитопатия потребления). В то же время М. А. Репина (2000, 2005) считает, что эти изменения происходят стадийно: вначале возникают нарушения тромбоцитарного гемостаза, а затем гиперкоагуляция (I стадия синдрома ДВС). При прогрессировании болезни развиваются II и III стадии синдрома ДВС. Н. Welsch, A. Krone подчеркивают, что нарушение параметров коагуляционной системы происходит лишь на фоне тяжелой артериальной гипертензии и протеинурии, при которых жизнь тромбоцитов и фибриногена укорочена (Цит. по: В. В. Ветров, 1998).

Значительную роль в развитии гиперкоагуляции, по мнению З. В. Баркагана (2000, 2001), играют клеточные факторы регуляции гемостаза, а именно тромбоциты. Основными функциями тромбоцитов являются: ангиотрофическая и концентрационно-транспортная; адгезивно-агрегационная с реакцией высвобождения (или без нее); ретракция кровяного сгустка и обеспечение каскада ферментативных реакций плазменных систем свертывания и фибринолиза.

Особая роль тромбоцитов в гемостазе обусловлена тем, что они являются клеточными триггерами регуляции агрегатного состояния крови. Эти полифункциональные подвижные клетки за счет их адгезии, агрегации и реакции высвобождения I и II типов способны очень быстро изменять величину гемостатического потенциала как на уровне магистральных сосудов, так и в микроциркуляторном русле.

Различают два вида агрегации тромбоцитов: обратимую агрегацию, которая индуцируется ц-АМФ, ЭДТА и не сопровождается нарушением структуры; и необратимую, вызываемую коллагеном, тромбином. Последние обуславливают формирование тромбоцитарных агрегатов, которые удаляются из кровотока РЭС. В зависимости от силы или концентрации индукторов, а также от их кооперативно позитивного действия параллельно необратимой агрегации происходит реакция высвобождения I и II типов. Реакцией высвобождения принято называть избирательное выделение в окружающую среду из тромбоцитов соединений, содержащихся в органеллах и гранулах. В результате в зоне гемостаза быстро накапливаются вещества (ионы Ca^{2+} , АТФ, АДФ, простагландины,

тромбоксан A_2 , серотонин, адреналин, β -тромбоглобулин, IV и III тромбоцитарные факторы, кислые гидролазы), необходимые для дальнейшей агрегации и поддержания спазма кровеносных сосудов [451].

Адгезивная способность кровяных пластинок тесно связана с ангиотрофической функцией. Электронно-микроскопические исследования показали, что тромбоциты фиксируются на интиме сосудов, проникая псевдоподиями в цитоплазму клеток эндотелия. Местом таких «случайных» прикреплений являются участки эндотелиальных клеток с микроизменениями поверхности, что не всегда сопровождается их повреждением [48]. После восстановления структурной целостности эндотелия некоторые тромбоциты вновь возвращаются в кровотоки.

Ряд исследователей отмечают, что функционирование тромбоцитов регулируется уровнем ц-АМФ [98, 561]. Увеличение содержания ц-АМФ в клетках вызывает их расслабление, торможение секреции и возврат к дискоидной форме; уменьшение приводит к сокращению числа тромбоцитов, что обеспечивает их функционирование при активации. При этом одновременно с модификацией структуры мембраны за счет определенной перестройки специфических фосфолипидов они изменяют и физико-химические свойства. Это позволяет плазменным факторам свертывания крови фиксироваться на мембранах тромбоцитов как на матрице, значительно ускоряя процесс свертывания крови [552, 561].

Функционирование тромбоцитов тесно связано с содержанием, скоростью оборота АТФ и зарядом энергии адениннуклеотидов. Эти параметры взаимосвязаны, и изменение одного из них влечет за собой сдвиги других. Известно, что 1–2 % метаболического пула АТФ расходуется на процесс агрегации, а 20–60 % — на реакцию высвобождения [474, 496].

Подводя итог приведенным данным литературы, следует подчеркнуть, что тромбоциты являются сложноорганизованными подвижными клетками с интенсивным обменом веществ, необходимым для поддержания жизнедеятельности и обеспечения их функциональной активности.

Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при физиологическом течении беременности отражает высокую мобильность клеточного компонента гемостаза.

Количество тромбоцитов и их функциональная активность изменяются не всегда однонаправленно. В момент нидации отмечается умеренное кратковременное снижение количественного содержания тромбоцитов в крови, по видимому, в результате нарушения иммунных механизмов. Далее, при развитии беременности, изменения количества тромбоцитов незначительны и связаны в основном с объемом циркулирующей крови в организме [284, 478]. Закономерное увеличение объема циркулирующей плазмы при беременности позволяет предположить, что умеренная тромбоцитопения является непременным условием гестационного процесса (U. Buddie, K. Schauder, 1979). Кроме того, наряду с гемодилюцией часть тромбоцитов может утилизироваться плацентой [25, 206].

В тромбоцитах имеется открытая поверхностно-вакуолярная канальцевая система, которая в ходе реакции высвобождения обеспечивает выход содержимого гранул во внеклеточное пространство. Плотная тубулярная система

(ПТС), содержащая ионы Ca^{2+} , АТФ-азы и некоторые другие ферменты, в частности пероксидазу, находится непосредственно под мембраной тромбоцита [451]. J. Gerrard et. al. (1976) доказали, что в плотной тубулярной системе (ПТС) тромбоцитов синтезируются простагландины. В цитоплазме и плазматической мембране тромбоцитов определяется большое количество белка — тромбостенина, способного сокращаться [193, 492].

По характеру внутриклеточного обмена веществ тромбоциты являются клетками преимущественно с анаэробным типом метаболизма. Основной процесс образования энергии, обеспечивающий функциональную активность этих клеток, — расщепление глюкозы и гликогена. Гликолиз интенсивно протекает в аэробных и анаэробных условиях. Однако в условиях анаэробноза этот процесс происходит в 2 раза интенсивнее.

Функциональная активность тромбоцитов зависит и от содержания в них АТФ. Согласно исследованиям В. К. Вашкинель, М. Н. Петрова (1982), наличие двух резервов адениннуклеотидов (метаболического и неметаболического) является уникальной особенностью этих клеток. Гликокаликс позволяет тромбоцитам адсорбировать и депонировать в гранулах из плазмы крови практически все факторы свертывания, некоторые компоненты системы фибринолиза, а также биологически активные вещества (серотонин, брадикинин, биогенные амины и др.). Избирательность адсорбции связана с наличием в гликокаликсе специфических рецепторов и зависит от энергетического метаболизма тромбоцитов. Таким образом, создается значительный градиент концентрации адсорбированных и депонированных тромбоцитами биологически активных веществ по сравнению с содержанием их в окружающей среде. Это свойство тромбоцитов и обеспечивает концентрационно-транспортную функцию.

Доказано, что адгезия тромбоцитов проходит две стадии. Первая, непосредственное прямое прилипание кровяных пластинок к субэндотелиальным волокнам коллагена, эластина, микрофибриллам и базальной мембране. Вторая стадия — прилипание тромбоцитов к малодифференцированным субэндотелиальным структурам, которые индуцируются фактором Виллебранда. Адгезия клеток происходит быстро [24, 300]. При этом тромбоциты приобретают сферическую форму с псевдоподиями еще до достижения поврежденного участка. В результате стимулирующего действия таких агентов, как коллаген, тромбин, АДФ и др. происходит их сокращение. Контрактильная волна сжимает микроциркулярное кольцо, поддерживающее мембрану, продвигая гранулы в центр. Изменение формы и адгезии тромбоцитов осуществляется без видимого расхода АТФ за счет ресинтеза его в процессе гликолиза и окислительного фосфорилирования. Сопряженно с процессами изменения формы и адгезии происходит агрегация тромбоцитов с образованием «гемостатической пробки» Роскама. Агрегация их не сопровождается видимым расходом АТФ. Однако при истощении запаса метаболического АТФ или при блокаде его ресинтеза наблюдается уменьшение, а затем и полное прекращение агрегации. Это приводит к нарушению цепи последующих реакций, связанных с активацией тромбоцитов [118, 474, 577].

Взаимодействие стимулирующих агентов с тромбоцитами реализуется через их специфические рецепторы — мембранные гликопротеиды I–V [284, 287].

Согласно данным проведенных исследований (М. А. Репина, Т. М. Корзо, 1999; Ю. Г. Решетняк, 2004; Ю. Г. Решетняк и др., 2004), ответная реакция тромбоцитов выражается в следующей последовательности: а) изменение формы и адгезии; б) агрегация; в) синтез простагландинов-эндопероксидов (P_g-g₂, -H₂) и тромбоксана A₂ (T_x-A₂); г) секреция из гранул различной плотности (реакция высвобождения I типа); д) секреция из гранул (реакция II типа). Последовательность ответных реакций при действии всех стимуляторов одинакова. Различие заключается лишь в количестве реакций и, соответственно, в потреблении энергии. По мнению многих исследователей, каждый индуктор в результате взаимодействия с определенными рецепторами мембраны тромбоцитов приводит к выделению из нее общего индуктора — ионов Ca²⁺ в цитоплазму. Это вызывает возбуждение цепи последовательных реакций, в которой один ответ не приводит в действие следующий. Напротив, каждый ответ независим от другого, а механизм действия их различен.

Функцию катализатора коагуляции, как указывают Ж. Фермилини, М. Ферстрате (1984), выполняет III фактор тромбоцитов, который обеспечивает участие их в каскаде ферментативных реакций плазменной системы свертывания. Окончательная консолидация тромба происходит в результате ретракции кровяного сгустка. Процесс ретракции, в ходе которого сгусток уменьшается на 40–50 % от исходного объема, обеспечивается тромбостенином [48].

Учитывая вышеизложенное, следует считать, что расширение диапазона исследований различных функций этих уникальных клеток с использованием современных методологических подходов позволит глубже понять участие их в системе регуляции агрегатного состояния крови как при физиологическом, так и при патологическом течении беременности [383].

R. Fay et al. (1983), проанализировав более 2000 исследований, выявили статистически достоверное снижение количества тромбоцитов при увеличении их среднего объема и широты его распределения в ходе беременности. Авторы считают, что во время гестации имеет место процесс постоянного потребления тромбоцитов (ими предложен термин «гипердеструкция тромбоцитов»).

По мнению большинства исследователей, агрегационные свойства тромбоцитов являются ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов [206]. О повышении к концу беременности агрегационной способности тромбоцитов под влиянием различных индукторов сообщалось неоднократно [206, 283, 286, 523].

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов в микрососудах, в том числе и в сосудах плаценты, регулируется взаимодействием тромбоксангенерирующей системы тромбоцитов и простаглицлициновой функции эндотелия [206, 496, 506]. При этом продукция простаглицлина существенно редуцирована, а преобладание тромбоксана наряду с прессорным эффектом вызывает усиление агрегационной активности тромбоцитов. Факт снижения числа тромбоцитов в крови вызван аномальной активацией свертывающей системы и является отражением потребления тромбоцитов. В. Gibson et al. (1982) и R. Ma-

dazli et al. (1999) считают, что потребление тромбоцитов является ранним признаком позднего гестоза, в результате чего у 20 % беременных развивается тромбоцитопения. Гестоз может быть связан с состоянием острой коагулопатии, предшествующей клинической манифестации заболевания [508]. Ряд авторов отмечают, что снижение числа тромбоцитов наблюдается даже при легких формах гестоза, причем на их количество влияет не только тяжесть заболевания, но и его продолжительность [287, 284, 296]. Этот феномен многие исследователи объясняют потреблением их в процессе внутрисосудистого свертывания крови в микроциркуляторном русле, особенно в маточно-плацентарном ложе [206, 285, 286].

Наряду с уменьшением количества тромбоцитов по мере прогрессирования гестоза происходит и изменение их функций. Сдвиги адгезивно-агрегационных характеристик тромбоцитов являются одним из ранних признаков позднего гестоза, которые предшествуют вовлечению в патологический процесс прокоагулянтного звена гемостаза [118]. При патологическом течении беременности и нарушении гемостаза имеет место преобладание тромбосангенерирующей функции тромбоцитов. С этим и связаны повышение их агрегационной способности и нарушение микроциркуляции [444].

По данным ряда авторов, агрегационные свойства тромбоцитов усиливаются по мере нарастания тяжести заболевания. У большинства больных отмечено снижение агрегационных свойств, которое сочетается с тромбоцитопенией. В то же время при позднем гестозе без тромбоцитопении повышенное потребление тромбоцитов в результате адгезии к эндотелию и агрегации в микроциркуляторном русле маскируется ускоренной продукцией костным мозгом больших тромбоцитов [294, 295]. Следует также учитывать, что функция тромбоцитов определяется не только внешними, но и внутренними факторами, т. е. состоянием внутриклеточного метаболизма [383, 444].

По данным О. И. Нехаевой (1988), при гестозе повреждение тромбоцитов происходит уже в I триместре беременности. Динамика изменений показателей метаболизма тромбоцитов во II и III триместрах свидетельствует о лабильности течения обменных процессов и указывает на начинающееся истощение механизмов метаболической адаптации. Установлена четкая взаимосвязь между степенью угнетения метаболизма тромбоцитов и истинной тяжестью патологического процесса, длительностью его течения. Доказано, что прогрессирование физиологической беременности сопровождается метаболической адаптацией тромбоцитов и активацией их функций [383].

Важное значение в активации системы гемостаза при беременности придается циркулирующим иммунным комплексам, приводящим к развитию локального и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В основе механизма взаимосвязи иммунной и свертывающей систем крови лежит фиксация циркулирующих иммунных комплексов антиген-антитело на поверхности тромбоцитов с последующим их лизисом и реакцией высвобождения [294, 295, 528].

Изменение морфофункциональных свойств тромбоцитов тесно связано с активацией перенесенного окисления липидов (ПОЛ). При позднем гестозе у

беременных растет концентрация вторичных продуктов ПОЛ в крови [2]. По данным В. А. Бурлеева (1992), одновременно наблюдается увеличение активности компонентов антиоксидантной системы, в частности супероксиддисмутазы. Истощение антиоксидантных резервов приводит к истощению системы, ограничивающей свободнорадикальные процессы. В итоге мишенью свободных радикалов становятся белки, нуклеиновые кислоты, и, в первую очередь, липиды, особенно фосфолипиды [182, 184, 498]. Переокисление приводит к модификации молекул, изменению их биологической активности, что приводит к повышению проницаемости мембран тромбоцитов, сопровождающемуся ростом их тромбопластической активности [400]. Свободнорадикальные механизмы и свертывание крови — взаимосвязанные процессы; активация одного из них влечет за собой активацию другого [462].

В активации тромбоцитов важная роль принадлежит свободнорадикальным процессам, так как активные формы кислорода являются нормальными продуктами превращения арахидоновой кислоты с образованием простагландинов. Ускорение этих процессов может усилить коагуляционный гемостаз через активацию тромбоцитов, и, наоборот, подавление свободнорадикальных механизмов антиоксидантами уменьшает агрегационные свойства этих клеток. Большое значение при перекисном окислении имеет повышенное количество малонового диальдегида как одного из модуляторов структурно-функционального состояния клеточных мембран. Патологическая роль МДА, по мнению некоторых исследователей, заключается в том, что он может связывать липиды и белки мембран, повышая их вязкость и жесткость, уменьшая способность к деформации, ускоряя старение клетки, увеличивая проницаемость клеточных мембран способствуя гемолизу эритроцитов [421, 507]. Более того, продукты ПОЛ могут нарушать функцию аденилатциклазы, в результате чего снижается их активность с уменьшением дилатирующих свойств сосудов [498].

Тот факт, что ингибиторы превращенной арахидоновой кислоты угнетают агрегацию тромбоцитов и одновременно ограничивают накопление в них вторичных продуктов ПОЛ, позволяет предполагать, что эффект антиоксидантов должен усиливать влияние антиагрегантов, действие которых реализуется через угнетение трансформации арахидоновой кислоты в этих клетках [402]. Как показали исследования Р. И. Шалиной (1998, 2000), изменения ПОЛ отмечены практически при всех часто встречающихся заболеваниях, что позволяет причислить перекисидацию липидов к общепатологическим феноменам [148, 150, 498].

Таким образом, суммируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что изменение функциональной активности тромбоцитов, ведущее к образованию тромбоцитарно-фибриновых тромбов, нарушающих микроциркуляцию, увеличивающих проницаемость капилляров, а также накопление в крови, вследствие реакции высвобождения, тромбоцитарных факторов свертывания и фибринолиза АДФ, серотонина, адреналина, обладающих выраженным прессорным действием, лежат в основе гемостатических, гемодинамических сдвигов при позднем сочетанном гестозе. Все это не оставляет сомнений в актуальности изучения особенностей функционального

состояния тромбоцитов и степени участия их в патогенезе ПГ. Детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза важно не только для разработки критериев оценки начальных патогенетических звеньев формирования сочетанного гестоза, но и для углубления имеющихся знаний о патогенезе этого осложнения гестации, на основании которых возможно создание новых методов и подходов к его профилактике и терапии.

1.4. НАРУШЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ

Поздний гестоз оказывает негативное воздействие практически на все органы и системы организма матери. Лежащие в его основе патофизиологические механизмы пока до конца не изучены, однако наиболее характерные из них, происходящие в плаценте, почках и головном мозге, сводятся к сосудистым нарушениям, проявляющимся, прежде всего, в эндотелиальной дисфункции [150, 426]. Важно подчеркнуть, что наиболее существенные патологические изменения в основном локализуются в области плацентарной площадки [332, 507].

1.4.1. Роль эндотелия в сосудистом ремоделировании

Сосудистая стенка — это активно функционирующий орган, состоящий из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, которые взаимосвязаны друг с другом и образуют аутокринно-паракринный комплекс. Структура сосудистой стенки неизбежно изменяется под воздействием колебания характеристик перфузии и гормонального статуса организма. Происходит сосудистое ремоделирование — активный процесс перестройки структуры сосудистой стенки, обусловленный характером существующих гемодинамических параметров. При этом изменяются, как минимум, три цитокинетических показателя — рост, гибель (в первую очередь за счет апоптоза) и миграция клеток, а также происходит образование или деградация внеклеточного матрикса. Интенсивность этих процессов зависит от динамического взаимодействия между локально генерируемыми факторами роста, вазоактивными веществами и гемодинамическими стимулами [192].

Несмотря на то, что практически все клеточные элементы сосудистой стенки непосредственно вовлечены в ремоделирование, эндотелию в нем принадлежит исключительно важная роль. Стратегическое местоположение эндотелия предопределяет его сенсорные функции — восприятие всех изменений гемодинамических параметров и гормонального статуса крови. С другой стороны, эндотелиоциты являются клетками-эффекторами и реагируют на изменение перечисленных выше параметров физиологической реакцией, которая проявляется в секреции веществ, изменяющих структуру сосудистой стенки [483].

Таким образом, эндотелиоциты прямо и косвенно воздействуют на структуру сосудистой стенки, которая в основном представлена ГМК. В норме из эндотелия высвобождаются различные ингибиторы роста, подавляющие пролиферацию и миграцию ГМК: NO, простаглицлин (PGI_2), предсердный натрийуретический пептид, сульфаты гепарина, β_1 -трансформирующий фактор роста

[426]. Именно поэтому в норме сосудистая стенка остается в состоянии покоя, и в ней не возникают пролиферативные реакции. В то же время при определенных условиях эндотелиоциты могут продуцировать разнообразные факторы роста: тромбоцитарный, эндотелиальный, эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан и др. Эти факторы стимулируют пролиферацию и миграцию ГМК, что является необходимым условием ремоделирования сосудистой стенки [192, 437, 438].

Механизмы сосудистого ремоделирования различны. Прежде всего, в ответ на повышение артериального давления структура сосуда изменяется таким образом, что отношение толщины стенки к диаметру просвета увеличивается либо за счет мышечной массы (активация пролиферации ГМК), либо путем перегруппировки клеточных и внеклеточных элементов (активация миграционных процессов). В результате повышается сосудистая реактивность, что потенцирует рост периферического сопротивления, характерный для гипертензии [205, 454, 457].

Другая форма сосудистого ремоделирования состоит в увеличении диаметра просвета сосуда. Эти процессы имеют место в условиях длительного повышения скорости кровяного потока, что, безусловно, сопровождается отчетливой вазодилатацией. В этом случае реструктурирование клеточных и внеклеточных компонентов сосудистой стенки приводит к заметному увеличению диаметра просвета наряду с относительно небольшими изменениями толщины стенки сосуда [424, 425, 479].

Таким образом, сосудистое ремоделирование является фундаментальным процессом, неизбежно происходящим при развитии практически любой сосудистой патологии.

1.4.2. Особенности реактивности сосудов при позднем гестозе

При позднем гестозе гемодинамические и сосудистые изменения, характерные для организма беременной развиваются не в полной мере. Как было показано [507], при последующем развитии позднего гестоза, гемодинамические изменения сопровождались увеличением минутного объема крови в течение всей беременности. Однако после возникновения позднего гестоза минутный объем крови может уменьшаться, увеличиваться или не изменяться вовсе. Эти разнообразные данные могут свидетельствовать о гетерогенности гестоза [508, 575].

Гестоз ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий: гладкомышечные волокна остаются, адренергическая иннервация сохраняется, сосуды активно реагируют на вазоконстрикторные агенты, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии [428, 577]. По мере роста плода описанное изменение спиральных артерий все больше начинает сказываться на состоянии организма. По-видимому, их предельные преобразования наступают именно к 20-й неделе беременности, когда начинают манифестироваться клинические проявления позднего гестоза. Следовательно, генезис позднего гестоза, безусловно, связан с дефицитом вставания трофобласта и нарушением ремоделирования спиральных артерий матки. В частности установлено, что при этой форме

гестоза 30–50 % от общей длины спиральных артерий полностью бывают лишены внедрения трофобласта в сосудистую стенку [333, 483].

Нарушение ремоделирования спиральных артерий при позднем гестозе приводит к снижению маточно-плацентарной перфузии, развитию очаговой гипоксии и ишемии плаценты [280, 323]. Доля плацентарных инфарктов при гестозах увеличивается в соответствии с частотой проявления очаговой ишемии.

Однако, рассматривая недостаточность маточно-плацентарной перфузии как основную причину развития гестоза, не ясно, как неполноценность ремоделирования сосудов плаценты связана с характерными изменениями в материнском организме при обсуждаемой патологии. Можно предположить, что гипоксия и ишемия плаценты могут приводить к высвобождению разнообразных веществ в кровообращение материнского организма, которые затем инициируют упомянутые патофизиологические влияния [145, 333, 488]. В самом деле, сыворотка пациентов с поздними гестозами является токсичной для культуры эндотелиоцитов [508]. В частности, в ответ на введение плазмы или сыворотки женщин, страдающих поздним гестозом, в эндотелиоцитах изменяется образование простагличина PGI_2 и оксида азота NO , наблюдается внутриклеточное накопление триглицеридов, а эндотелий-зависимые реакции подавляются [497, 505, 506, 511].

Продукты окисления липидов рассматриваются в качестве основных факторов, вызывающих нарушения функций эндотелия сосудов материнского организма [444]. В частности, в тканях отпадающей оболочки матки женщин, подвергавшихся кесареву сечению, при гестозе установлены существенно более высокие концентрации липидных гидропероксидов, фосфолипидов и холестерина по сравнению с их количеством при нормально протекающей беременности. Более того, послеродовое выскабливание полости матки, которое обеспечивает удаление децидуальной ткани, приводит к быстрому устранению клинических симптомов гестоза.

Установлено, что в тканях плаценты при позднем гестозе имеет место дефицит глутатионпероксидазы — фермента, катализирующего восстановление перекиси водорода и преобразовывающего гидроперекиси липидов в менее реактивные спирты. Важно подчеркнуть, что это происходит на фоне повышенного образования в плаценте *in vitro* гидроперекисей липидов и тромбоксана [498]. Тромбоксан — простагландин, оказывающий вазоконстрикторный и проагрегаторный эффекты, и поэтому обычно рассматривается как антагонист простагличина (PGI_2). Фармакологическая блокада глутатионпероксидазы плаценты приводит к повышенному образованию гидроперекисей липидов и увеличению коэффициента соотношения TXA_2 и PGI_2 в плаценте [454, 461, 506]. Кроме того, гидроперекиси липидов могут ингибировать простагличин-синтазу и одновременно стимулировать простагландин-синтазу [428], в то время как активность тромбоксан-синтазы не изменяется или даже повышается [416, 426]. Изменение коэффициента соотношения простагличидинов при позднем гестозе может вызывать вазоспазм с обострением плацентарной ишемии, увеличивать повреждения клеток и окисление липидов, т. е. усиливать окислительный стресс [28, 358, 387].

По причине изложенного выше, даже без последующего развития эклампсии, поздний гестоз представляет существенный риск для матери и плода. До сих пор роды являются единственным эффективным мероприятием, устраняющим данную патологию. Поэтому значительный процент перинатальной смертности при гестозах обусловлен преждевременными родами, инициированными с целью сохранения жизни матери. До 15 % от общего количества преждевременных родов являются результатом существенных осложнений течения беременности при поздних гестозах [307]. При этом важно подчеркнуть, что комбинация гипертензии и протеинурии заметно увеличивает вероятность перинатальной заболеваемости и смертности по сравнению с теми случаями, когда основным клиническим проявлением гестоза является гипертензия [333, 431, 501].

Кровеносные сосуды организма женщин с поздними гестозами характеризуются повышенной капиллярной проницаемостью на фоне чрезмерной ответной реакции на ангиотензин II [478]. Усиленная чувствительность к сосудосуживающим агентам приводит к обширному вазоспазму и последующим изменениям вследствие пониженной перфузии органов, что весьма типично для данного заболевания [575]. Гестоз связан с отчетливым патологическим повреждением децидуальных артериол — процесс, известный как острый атероз — жировое перерождение артериальной стенки. Эта патология чаще всего поражает стенки спиральных артерий и артерий миометрия, в которых физиологический процесс ремоделирования не получает логического завершения [294]. Острый атероз весьма сильно напоминает атеросклеротические повреждения коронарных артерий: оба процесса характеризуются некрозом сосудистой стенки, разрушением эндотелия, увеличением агрегационной способности тромбоцитов и накоплением макрофагов, заполненных липидами, так называемых «пенных» клеток. По этой причине атероз миометрия относят к истинным атеросклеротическим процессам [508, 511].

В настоящее время очевидно, что неблагоприятные изменения структуры и функций сосудистого эндотелия матери при поздних гестозах объясняются нарушением реактивности сосудов, активацией каскада коагуляции и повреждением различных функциональных систем организма [41, 311]. Нормально протекающая беременность характеризуется выраженными изменениями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что, в частности, проявляется в снижении тонуса сосудов в целом и их реактивности на действие вазоконстрикторов. При гестозах, напротив, реактивность сосудов на вазоконстрикторы увеличивается, а их способность к расслаблению снижается [311, 323]. В частности, изолированные подкожные артерии беременных характеризуются повышенным по сравнению с сосудами небеременных расслаблением при действии эндотелий-зависимого вазодилататора брадикинина. Подобные изменения реактивности сосудов на брадикинин при поздних гестозах не характерны. На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что при поздних гестозах снижается образование эндотелиального вазодилататора NO [497]. Установлено, что при гестозе поток-опосредованное высвобождение NO уменьшается, что может способствовать вазоконстрикции и увеличению сосудистого сопротивления [447, 490, 505, 506].

При нарушении дилататорных влияний эндотелия может страдать не только NO-зависимый, но и NO-независимый компонент [447]. В частности, немаловажная роль в патогенезе позднего гестоза отводится простаглицлину PGI₂. Было установлено, что при гестозе концентрация метаболитов PGI₂ в моче и плазме крови существенно снижается. Синтез PGI₂ угнетается уже во время I триместра беременности [416, 426].

Известно, что в плаценте синтезируется предсердный натрийуретический пептид, который оказывает выраженное вазодилататорное действие. При позднем гестозе концентрация этого пептида увеличивается [308]. Он ингибирует констрикторные эффекты ангиотензина II и эндотелина, обеспечивая, таким образом, вазодилатацию маточно-плацентарного кровообращения [308]. Установлено, что инфузия фармакологических доз предсердного натрийуретического пептида в норме и при гипертензии, а также беременным животным вызывает быстрое и устойчивое падение артериального давления [287, 424].

Недавно было высказано предположение, что эндотелиальный фактор роста (VEGF) также вовлечен в патогенез гестоза. VEGF не только участвует в регуляции роста элементов сосудистой стенки, но и оказывает вазоактивные эффекты и увеличивает проницаемость сосудов. Концентрация VEGF при гестозе повышается и коррелирует с уровнем артериального давления. Данный агент может способствовать выходу протеинов из плазмы и, следовательно, развитию протеинурии. Кроме того, VEGF вызывает повреждения эндотелий-зависимой вазодилатации, схожие с таковыми у беременных с поздними гестозами [502, 505, 506].

Наряду с нарушением эндотелиальной дилататорной функции при поздних гестозах усиливается и эндотелийзависимая вазоконстрикция. В частности, концентрация эндотелина в венах матки при поздних гестозах в три раза превышает таковую при нормально протекающей беременности [507]. Следовательно, эндотелин при гестозах может вносить вклад в снижение маточно-плацентарного кровотока.

Таким образом, очевидно, что эндотелиальная функция при поздних гестозах существенно изменяется. Кроме вышеприведенных фактов в пользу развития дисфункции эндотелия при этой патологии можно рассматривать гипертензию, возникающую вследствие повышения реактивности на вазоконстрикторы [142], проявляющуюся, в частности, вазоспазмом артериол сетчатки глаз. В крови и моче беременных с поздними гестозами увеличивается концентрация веществ, указывающих на развитие дисфункции эндотелия. Содержание некоторых из них — клеточного фибронектина и молекул адгезии клеток сосудов [508] — повышается за неделю до появления первых клинических признаков гестоза. В целом, в крови женщин с ПГ повышается концентрация ряда веществ, провоцирующих развитие эндотелиальной дисфункции, в частности окисленных липопротеинов [512]. Кроме того, упомянутые вещества в крови и сыворотке беременных с гестозами существенно изменяют функции эндотелиоцитов в культуре [301, 521].

В целом, изменения функций эндотелия при гестозе более правильно описывать как дисфункцию или активацию, но не повреждение. В самом деле,

структурно-функциональные сдвиги эндотелиоцитов при поздних гестозах исчезают после родов, что свидетельствует об их обратимости после устранения характерных для данной патологии неблагоприятных влияний на эндотелий [520].

В настоящее время очевидно, что плацента является основным источником разнообразных факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия материнского организма при позднем гестозе [577]. Данное предположение вытекает из ряда наблюдений. Прежде всего, как уже упоминалось, клинические симптомы и повреждения, характерные для гестоза, исчезают в течение нескольких дней после прерывания беременности. Кроме того, в редких случаях поздний гестоз может развиваться при пузырьном заносе, когда беременность не сопровождается формированием плода. Этот факт позволяет предположить, что присутствие плода не является строго необходимым условием для развития гестоза [70, 576].

В соответствии с одной из многочисленных гипотез развития сердечно-сосудистых осложнений при поздних гестозах дисфункция эндотелия является следствием окислительного стресса, который определяется как дисбаланс между анти- и прооксидантными механизмами в пользу последних [155, 324, 512].

При поздних гестозах была отмечена дисфункция эндотелия, приводящая к снижению количества продуцируемого в сосудистом русле простациклина [68, 308]. Остальные маркеры нарушения эндотелия при гестозах включают в себя повышенные уровни фактора Вилленбранда и фибронектина [333]. В крови женщин с гестозом увеличивается концентрация разнообразных факторов, активирующих нейтрофилы, в частности, повышается количество цитокинов и, прежде всего, фактора некроза опухоли, который может прямо и косвенно инициировать окислительный стресс [63]. В результате этого ксантиноксидаза может циркулировать в крови и связываться с эндотелиоцитами с образованием супероксиданионов в эндотелии, что имеет место при гестозе. Таким образом, установлено, что в организме беременных с поздними гестозами происходит усиленное формирование свободных радикалов, что, в свою очередь, может ускорить нарушения эндотелия и обострить патологический процесс [81, 155].

В дополнение к роли ксантиноксидазы в генерации реактивных форм кислорода в тканях плаценты при гестозе не менее показательны свидетельства о снижении экспрессии и активности супероксиддисмутазы. В норме общая активность СОД в плацентарном гомогенате увеличивается в соответствии со сроком беременности. При поздних гестозах общая активность СОД снижается как в целом плацентарном гомогенате, так и в митохондриальных и цитоплазматических его фракциях [63, 512].

Увеличение концентрации супероксиданиона на фоне повышенной концентрации NO у беременных создает условия для повышения вероятности образования мощного оксиданта пероксинитританиона. Это установлено относительно недавно, когда была обнаружена повышенная концентрация пероксинитританиона в плаценте при позднем гестозе [148, 512], в результате чего снижается функциональная роль NO как вазодилататора, а пероксинитрит и продукты его метаболизма могут инициировать повреждение клеток.

Другим важным последствием увеличения концентрации свободных радикалов при позднем гестозе является их взаимодействие с мембранными полиненасыщенными жирными кислотами или липопротеинами. В частности, в плазме беременных с гестозом растет содержание перекисей липидов и их метаболитов [538, 550].

Хотя беременность сопровождается вазодилатацией, отчасти обусловленной увеличением синтеза NO, его роль в развитии гестоза до конца не ясна. Данные о синтезе NO при поздних гестозах исключительно противоречивы: наряду с сообщениями о снижении или неизменности уровня NO есть сведения об увеличении метаболитов NO в крови (Н. И. Киселева, 2006). Предполагается, что низкие концентрации окисленных ЛПНП могут увеличивать синтез NO эндотелием. В частности, показано, что низкие концентрации ЛПНП (1–10 мкг/мл) повышают продукцию мРНК для NO-синтазы в культуре эндотелиальных клеток. На основании этого предполагается, что увеличение концентрации NO на фоне окислительного стресса содействует образованию пероксинитританиона [570].

В физиологических условиях существует мощная система инактивации свободных радикалов за счет большого числа внутри- и внеклеточных антиоксидантов [79, 148].

Таким образом, очевидно, что в тканях плаценты при поздних гестозах увеличивается образование активных форм кислорода.

Гипертензия является ранним предвестником гестоза, и отчасти такое состояние может оказаться следствием сужения кровеносных сосудов. Имеет место ненормальное повышение восприимчивости к циркулирующему в крови адреналину и норадреналину. Усиливается также реактивность изолированных сосудов на норадреналин, вазопрессин и простагландин F_{2α} [568, 571]. Если у здоровых беременных отмечается снижение чувствительности к ангиотензину II, то у больных с гестозом формируется повышенная восприимчивость к этому биологически активному полипептиду. При этом необходимо подчеркнуть, что происходит это на фоне снижения концентраций ангиотензина II, ренина и альдостерона. Резистентность к ангиотензину II при позднем гестозе существенно снижается или утрачивается вовсе к 23-й неделе гестации, и в последующем чувствительность к его действию может даже превышать таковую у небеременных [298, 333, 540].

Повышение тонуса кровеносных сосудов при позднем гестозе обусловлено не только увеличением чувствительности к действию вазоконстрикторов и развитием дисфункции эндотелия, но и усиленной активностью симпатической нервной системы или изменением чувствительности сократительного аппарата ГМК к кальцию [451]. В частности, была оценена активность симпатических нервных волокон, иннервирующих кровеносные сосуды скелетной мускулатуры, и обнаружено ее увеличение при этой патологии. Механизмы, лежащие в основе усиления активности симпатической нервной системы при позднем гестозе не ясны. Что касается повышения чувствительности сократительного аппарата ГМК к кальцию, то установлена связь между увеличением тонуса сосудов при гестозе с ростом чувствительности подкожных артерий к внутриклеточ-

точному кальцию. Эти сведения открывают перспективу дальнейших исследований в данном направлении с целью апробации эффективности модуляторов кальциевой чувствительности при терапии гестозов [320, 496].

Таким образом, как свидетельствуют представленные данные, эндотелий — не инертная выстилка сосудистой стенки. С помощью мембранных рецепторов он взаимодействует с тромбоцитами, лейкоцитами, гуморальными компонентами систем свертывания крови и фибринолиза. В эндотелии и, в меньшей степени, в гладкомышечных и адвентициальных клетках сосудов образуются вещества как активирующие, так и тормозящие все этапы гемокоагуляции, фибринолиз, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Кроме того, на поверхности эндотелия происходит активация и инактивация плазменных про- и антикоагулянтов [23, 24, 25, 118]. Многие из механизмов регуляции и взаимодействия клеток крови и эндотелия стали более понятными после того, как выяснилось их общее мезенхимальное происхождение [24].

При нормальном функционировании эндотелия достигается равновесие между констрикторными и дилатирующими механизмами, свертывающими и противосвертывающими системами крови, воспалительными и противовоспалительными, репаративными и повреждающими факторами, ответственными за возникновение и проявление данной патологии. При позднем гестозе происходит изменение этого равновесия, что приводит к повышению или снижению выработки тех или иных субстанций, определяющих функциональное состояние эндотелия. Однако представленные данные о первичности возникновения нарушений в тромбоцитарно-сосудистой системе при поздних сочетанных гестозах остаются противоречивыми, что вызывает дополнительный интерес к изучению еще во многом неясной проблемы этиопатогенеза этого тяжелого осложнения беременности, имеющего выраженное медико-социальное значение.

1.5. СОСТОЯНИЕ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ ПОЗДНИХ СОЧЕТАННЫХ ГЕСТОЗАХ

Регуляция всех биологических процессов в организме осуществляется универсальными внутриклеточными гормонами — циклическими нуклеотидами (циклический аденозинмонофосфат — цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат — цГМФ), по отношению к которым «нейроэндокринная система представляет собой эволюционную надстройку» [98]. В настоящее время не вызывает сомнений, что в формировании быстрого ответа клеток на действие факторов внешней среды принимают участие системы циклических нуклеотидов (ЦН), которые реализуют свое действие посредством модификации структурных и ферментативных белков с помощью циклонуклеотидзависимых протеинкиназ. Принято считать, что биологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны. Однако некоторые исследователи полагают, что такая закономерность наблюдается не всегда [98].

В настоящее время цАМФ отводят роль медиатора адренергических нейрогормональных влияний, цГМФ — холинергических, а величину соотношения цАМФ и цГМФ рассматривают в качестве интегрального биохимического по-

казателя превалирования той или иной фазы регуляции. Для раннего периода стрессовой ситуации характерна активация адренергической регуляции с последующим переключением на холинергическую. Обнаруживается обратная зависимость между степенью нарушения проницаемости мембран и уровнем цАМФ. Повышение содержания цАМФ в органах и тканях является выражением адаптации организма к условиям стрессорных ситуаций и экстремальных воздействий [355]. Циклические нуклеотиды (ЦН) вместе с другими факторами контролируют проницаемость лизосомальных мембран. При дефиците ЦН активируются гидролитические ферменты лизосом в тканях. Передача сигнала о внешнем воздействии с рецепторов клетки на исполнительные молекулярные системы мембран осуществляется через разные факторы, в том числе, через систему вторичных посредников (мессенджеров) — ионы кальция (Ca^{2+}), ЦН инозитолтрифосфат, ферменты различных систем метаболизма. В доступной литературе сведения о состоянии аденилатциклазной системы (АЦС) при беременности, осложненной гестозом, немногочисленны и противоречивы [120].

1.5.1. Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной поздним гестозом

О важной роли аденилатциклазной системы (АЦС) в функционировании трофобластов плацентарных сосудов свидетельствуют данные об участии цАМФ в синтезе и выделении прогестерона, который способствует дозозависимой релаксации гладкомышечных клеток плацентарных артерий и вен, и играет важную роль в регуляции тонуса плацентарных сосудов. Эта релаксация опосредована рецептор-зависимым цАМФ-механизмом и является физиологически необходимой составляющей процесса снижения резистентности сосудов и нормализации циркуляции крови через плаценту (J. P. Neilson, L. J. Cloherty, 2000). Увеличение уровня цАМФ в клетке можно вызвать применением ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ). Таким образом, рецептор-зависимая активация АЦ и/или ингибирование фосфодиэстеразы цАМФ могут составлять один из физиологически важных механизмов, благодаря которому создаются условия для снижения резистентности сосудов плаценты и обеспечения в ней нормального кровотока. Следует отметить, что адренергическая регуляция АЦ снижена в сосудах плаценты значительно. В мембранах клеток плаценты большую роль в процессах активации АЦ приобретают рецепторы пептидных гормонов. Плацента, вероятно, представляет собой ауторегулируемую систему, в которой ведущую значимость для АЦС приобретают различные пептидные биологически активные вещества [535, 354, 561].

Известно, что в активацию фосфоинозитольного пути проведения сигнала извне в клетку вовлекается Gq-субтип G-белков, регулирующий поступление Ca^{2+} в цитозоль. Можно полагать, что нарушение вазодилатации при позднем гестозе может быть обусловлено изменениями в обмене ионов Ca^{2+} [35].

Большое значение в регуляции релаксации сосудов плаценты имеет растворимая форма гуанилатциклазы (ГЦ), гемсодержащего энзима, активность которого регулируется NO и CO. Эти газообразные мессенджеры продуцируются в плаценте человека и являются регуляторами вазодилатации и процесса

внедрения в сосуды трофобластов. Взаимоотношения между внутриклеточной концентрацией цГМФ и сосудистым тонусом изолированных сегментов артерий хориона человека хорошо прослежены в экспериментах *in vitro*. Обнаружено дозозависимое расслабление сосудов при действии серотонина и аналога тромбоксана U46619. При этом показан и биохимический механизм: артерии хориона расслаблялись под влиянием NO с сопутствующим значительным увеличением цГМФ по сравнению с базальным уровнем [245, 535].

В отличие от синциотрофобластов, где важную роль в регуляции гуанилатциклазы играет NO, в интермедиальных трофобластах обнаружена гемоксигеназа, продуцирующая CO-молекулы, также влияющие на активность ГЦ. Локализация α -субъединицы гуанилатциклазы практически во всех клетках и тканях сосудов плаценты свидетельствует о ее важной роли в проведении эффектов как NO, так и CO [209, 254, 561].

По цГМФ-зависимому механизму расслабление сосудов плаценты человека вызывается и лактатом. Существуют предположения, что в процесс регуляции лактатом может включаться также пероксид, так как метаболизм аргинина и образование NO могут не изменяться. Лактатзависимая дилатация особенно важна в ситуациях острой и хронической гипоксии плода [226]. Следует отметить, что при тяжелых формах позднего сочетанного гестоза лактатиндуцированная дилатация плацентарных сосудов отсутствует, что обуславливает осложнения беременности, ассоциированные с нарушениями тока крови и вазоспазмом.

Концентрационно-зависимое расслабление в сегментах артерий и вен человеческого хориона в присутствии K^+ (75 ммоль) и 1-метил-3-изоксибутилксантина вызывает аденозин. В сосудах хориона, обнаружено существование двух популяций аденозиновых рецепторов (A1 и A2), которые опосредуют аденозиновую релаксацию. Однако, по мнению и J. Reviriego с соавт. (1990), такие релаксационные эффекты аденозина скорее связаны с ингибированием вхождения кальция в клетки, а не с цАМФ-зависимыми механизмами [514]. Хотя в этих же условиях активаторы АЦ и дибутирилциклический АМФ могут вызывать концентрационно-зависимую вазодилатацию [328].

Из представленных данных следует, что в развитии позднего гестоза могут участвовать различные клеточные системы, продуцирующие внутриклеточные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , продукты фосфоинозитольного обмена), изменяющие метаболизм клеток плаценты. Практическую ценность в этом отношении имеют данные о методах регистрации (прямо или опосредованно) изменений в АЦС, ГЦС, обмене Ca^{2+} и фосфоинозитолов. Определить содержание цАМФ или цГМФ в сосудах плаценты беременных невозможно. Поэтому очень важным показателем для диагностики позднего сочетанного гестоза является исследование содержания цАМФ и цГМФ, выделившихся в кровь [328].

1.5.2. Роль циклических нуклеотидов в регуляции функционального состояния тромбоцитов у беременных

В механизмах активации тромбоцитов общим результатом действия всех известных агрегантов является увеличение в цитоплазме концентрации свободных ионов кальция. Реальное осуществление процесса агрегации-деагрегации тромбоцитов во многом определяется уровнями цАМФ и цГМФ [535].

Уровень цАМФ в тромбоцитах контролируется ферментами аденилатциклазой и фосфодиэстеразой. Активированная аденилатциклаза катализирует образование цАМФ из АТФ, фосфодиэстераза осуществляет гидролиз этого циклического нуклеотида, превращая цАМФ в 5'-АМФ. Аденилатциклаза тромбоцитов локализована на внутренней стороне плазматической мембраны, мембранах плотной тубулярной системы и системы открытых каналов, фосфодиэстераза — в цитоплазме [120, 181, 561].

Стимуляция активности аденилатциклазы определяется присоединением пептида к рецептору. Это вызывает ряд последовательных и обратимых взаимодействий между мембранными компонентами, в результате чего увеличивается синтез циклического аденозинмонофосфата.

Компонентами аденилатциклазной системы являются ее каталитическая субъединица, гормональные рецепторы, а также регуляторные белки. Но активность этого фермента существенно модулируется фосфолипидными веществами.

Рецепторы, не будучи связанными с гормонами, свободно перемещаются по поверхности мембраны и не взаимодействуют с каталитической субъединицей. Рецепторы и регуляторные белки содержатся в избыточном количестве по отношению к каталитической субъединице АЦ. Чувствительность этого фермента к гормонам определяется не только числом гормональных рецепторов, но и сродством гормона к рецептору, а также гуаниловыми нуклеотидами, индуцирующими образование комплекса между регуляторным белком и каталитической субъединицей [535].

Каталитическая субъединица АЦС представляет собой в большинстве клеток и тканей мембраносвязанный энзим [532]. Каталитической субъединице принадлежит специфическая функция синтеза цАМФ из АТФ в присутствии ионов Mg^{2+} . Образовавшийся при помощи цАМФ-зависимых протеинкиназ цАМФ реализует в клетке ряд эффектов [189, 561]

Процесс активации АЦ, регулируемый Gs-белками, осуществляется следующим образом. Действие агониста стабилизирует взаимосвязь рецептора с β_s -субъединицей. Происходящие при этом конформационные изменения в структуре закрепляются в γ_s -субъединице. Такие перестройки в структуре приводят к ускорению обмена ГДФ (гуанозиндифосфат) на ГТФ (гуанозинтрифосфат) в нуклеотидсвязывающем центре α_s -субъединице. Это, в свою очередь, стимулирует выход активированной α_s -субъединицы из комплекса и ассоциацию последней с каталитическим компонентом. В этих условиях α -субъединица активирует АЦ путем повышения ее сродства к Mg^{2+} , что позволяет аденилатциклазе значительно увеличить свои каталитические возможности и **обеспечить значительный прирост цАМФ** [354, 189].

Снижение активности АЦ обуславливается гидролизом ГТФ до ГДФ под влиянием специфической ГТФ-азы, принадлежащей α s-субъединице.

Эффективное замещение ГДФ на ГТФ в регуляторном белке происходит только при его взаимодействии с гормонорецепторным комплексом. Одна молекула этого комплекса может активировать несколько молекул каталитической субъединицы АЦ. Количество цАМФ и скорость его синтеза зависят от числа активированных каталитических субъединиц АЦ, т. е. находящихся в комплексе с G_s-белком, а также от ГТФ-азной активности последних. Однако активность АЦ может изменяться под влиянием таких негормональных агентов, как Na, F, Ca²⁺, аденозин и адениловые нуклеотиды.

В мембранах тромбоцитов выявлено 3 типа высокомолекулярных ГТФ-связывающих белков и группа низкомолекулярных G-белков с молекулярной массой 20–30 кДа. Высокомолекулярные белки представлены в тромбоцитах активаторным (G_s-) и ингибиторным (G₁₂- и G₁₃-) белками аденилатциклазного комплекса и нечувствительным к бактериальным токсинам G_z-белком. Для агонистов, вызывающих повышение [Ca²⁺]_{цит} (тромбин, ФАТ, вазопрессин, АДФ), логично предположить, что их рецепторы сопряжены с ингибиторным белком G_i. Эффект цАМФ в тромбоцитах связан с активацией цАМФ-зависимых специфических ферментов, называемых протеинкиназами. Эти ферменты катализируют фосфорилирование небольшой группы клеточных белков. цАМФ-зависимое фосфорилирование тромбоцитарных белков наблюдается при активации клеток тромбином, коллагеном, ионофором А23187. В тромбоцитах АЦ активируется под действием простаглицина (простагландин F₂), простагландинов E₁, E₂, D₂, аденозина. В целом катехоламины оказывают ингибирующее действие на АЦ тромбоцитов [333, 565].

Активаторы аденилатциклазы тромбоцитов подавляют рецепторозависимое увеличение концентрации кальция. Причиной ингибирования аденилатциклазой рецепторозависимого входа кальция в тромбоцитах служит фосфорилирование белка gar-1B, который наряду с гетеротримерным G-белком может участвовать в сопряжении рецепторов с фосфолипазой C. Еще одной причиной снижения под действием АЦ рецепторозависимого подъема [Ca²⁺]_{цит} может быть фосфорилирование протеинкиназой A рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата в саркоплазматическом ретикулуме [565, 568].

Циклический ГМФ играет значимую роль в процессе дезагрегации тромбоцитов. Обнаружено, что активность растворимой формы гуанилатциклазы возрастает под влиянием эндотелиального расслабляющего фактора, представляющего собой оксид азота — NO. Путем образования эндогенного NO действуют широко применяемые лекарства — нитроглицерин, нитропруссид и нитросорбид. NO и другие нитросоединения активируют цитозольную форму ГЦ. Действие цГМФ является однонаправленным: через реакции фосфорилирования цГМФ активирует Ca-АТФ-азу и вызывает снижение [Ca²⁺]_{цит} [209, 355, 561, 579]. За образование циклического гуанозинмонофосфата в клетке ответственна гуанилатциклаза. Субстратом для этого фермента является комплекс ГТФ с двухвалентными металлами Mg²⁺ и Mn²⁺. Различают две формы гуанилатциклазы — растворимую и мембраносвязанную. В тромбоцитах млекопи-

тающих ГЦ представлена более чем на 90 % растворимой формой фермента [181]. Тромбоциты характеризуются высокой активностью гуанилатциклазы, в несколько раз превышающей активность фермента в других тканях, за исключением наружных сегментов палочек сетчатки глаза [535].

Растворимая гуанилатциклаза является гемсодержащим белком. Роль гема в функционировании гуанилатциклазы связывают с активацией фермента оксидом азота, являющимся эндогенным активатором гуанилатциклазы, а также соединениями, содержащими или образующими свободнорадикальную группу NO [463].

Гуанилатциклаза обладает лабильными сульфгидрильными группами, легко окисляемыми *in vitro* кислородом воздуха, окисью азота, нитро- и нитрозосоединениями, перекисями ненасыщенных жирных кислот и др. [459].

Ранее было выдвинуто предположение, что активирующее действие нитропруссид натрия складывается из двух эффектов: 1) неспецифического, не связанного с гемом повышения активности, возможно, за счет окисления сульфгидрильных групп фермента; 2) стимулирования гуанилатциклазы благодаря специфическому взаимодействию NO нитропруссид натрия с гемом фермента. Однако однозначного мнения о роли сульфгидрильных групп гуанилатциклазы в процессе ее активации NO и NO-соединениями в литературе нет. По-видимому, стимулирующий эффект этих соединений — это комплексный процесс, зависящий от присутствия в пробе тиолов, от степени окисленности гуанилатциклазы и наличия в ферменте гема [529].

Обнаружено, что активность гуанилатциклазы в присутствии Mn^{2+} выше, чем в присутствии Mg^{2+} [571]. Предполагается, что марганец как металл переменной валентности способен в отличие от магния участвовать в окислении сульфгидрильных групп гуанилатциклазы, повышая тем самым активность фермента [128]. Защита сульфгидрильных групп тиолвосстанавливающим агентом должна в таком случае уменьшать активность фермента, определяемую в присутствии Mn^{2+} . Действительно, добавление 0,2 ммоль ДТТ к препарату гуанилатциклазы, полученному в отсутствие ДТТ, либо использование 2 ммоль ДТТ при озвучивании тромбоцитов приводило к значительному уменьшению активности гуанилатциклазы в присутствии Mn^{2+} . В результате этого отношение активности фермента в присутствии Mn^{2+} к активности в присутствии Mg^{2+} уменьшалось в 2 раза относительно величин, регистрируемых для препаратов фермента, получаемых при меньших концентрациях ДТТ (0,2 ммоль и 2 мкмоль или без него) [354].

ФДЭ цГМФ является ферментом, расщепляющим цГМФ. Изменение ее активности также способно регулировать уровень цГМФ [535].

В настоящее время остается открытым вопрос о путях передачи сигнала, поступающего в клетку извне к гуанилатциклазе, поскольку еще не установлена информационная связь между растворимой ГЦ и плазматической мембраной клетки. Серьезным препятствием при изучении ГЦ является высокая ее лабильность, что обуславливает противоречивость публикуемых результатов и не позволяет выработать единую точку зрения на функционирование этого фермента и его активацию.

Недостаточно изучена природа связи гема с белковой молекулой гуанилатциклазы, но известно, что она лабильна. Гем удаляется из препарата фермента в результате хранения последнего, снижения рН и при использовании некоторых методов очистки [194], обуславливая тем самым определенную степень гемдефицитности гуанилатциклазы.

Таким образом, изучение состояния гуанилатциклазной системы позволит не только глубже раскрыть механизм регуляции процессов агрегации-деагрегации тромбоцитов, но и открыть возможности для клинической диагностики и направленных воздействий на функциональное состояние тромбоцитов при ряде патологий, в том числе при позднем гестозе.

1.6. ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность является чрезвычайно сильным эмоциональным фактором в жизни женщины, оказывающим особое влияние на ее психосоматическую деятельность, что, безусловно, требует более углубленного изучения [199, 200].

На значимость оценки психического и психологического состояния женщин при беременности указывали многие отечественные клиницисты. Согласно исследованиям [4, 5, 6, 274] психическое напряжение, утомление, тревога, депрессия являются этиологическими факторами возникновения акушерских [75, 76].

Одной из наиболее важных особенностей репродуктивной системы является влияние эмоционального состояния матери на плод. В связи с чем, многие отечественные и зарубежные авторы указывают на необходимость оценки эмоционального состояния беременной женщины с самых ранних сроков беременности, с момента постановки на учет в женской консультации [76].

Уровень тревоги при нормальном течении беременности может быть слегка повышенным; за 6 недель до родов он снижается и вновь повышается накануне родов. При наличии акушерских осложнений у женщин выявляется высокий уровень тревоги с 16 недель беременности. В связи с чем, некоторые авторы рекомендуют оценивать взаимосвязь между тревогой, эмоциональным состоянием женщин в различные периоды беременности при наличии акушерских осложнений [40, 49, 50].

Изучение психологических особенностей и учет их наряду с другими традиционными показателями здоровья беременной позволяет повлиять, изменить отношение женщины к беременности, предстоящим родам, материнству [38, 72]. Как указывают [75] к психологическим факторам, способствующим возникновению эмоциональных нарушений, стрессовых ситуаций при беременности следует относить: эгоцентризм, нежелание приносить какие-либо жертвы во имя ребенка; поведение, когда превыше всего ставятся успех и профессиональные интересы; повышенная эмоциональная чувствительность, впечатлительность, ранимость, повышенная тревожность; повышенная мнительность, заниженная самооценка; наличие нерешенных проблем в семье; ожидание родов как страшного, опасного события с невероятно сильной болью [49].

На течение беременности отрицательно сказываются такие личностные характеристики женщины, как эмоциональная нестабильность, самоуверенность, консерватизм, недисциплинированность, безразличие к удачам и неудачам [6, 564].

Значительным стрессовым фактором при беременности является госпитализация женщин ввиду акушерских осложнений, в том числе гестоза.

Ведущим звеном осознанной саморегуляции является самооценки, определяющая направление и уровень активности человека, его отношение к миру, к людям, к самому себе [6, 272].

Оценивая себя, человек опирается на разносторонние знания об окружающем мире и самом себе. Результаты самооценивания представлены в сознании человека в виде определенной системы ранжированных характеристик своих физических и психических качеств, возможностей и способностей, отношений с окружающими, социальный статус. Самооценка выражает фундаментальные свойства личности, ее направленность. Она является показателем уровня психологического развития личности, «зеркалом» личностных качеств. В формировании самооценки всегда присутствует сопоставление себя с определенным эталоном, с некоторым идеальным уровнем выраженности того или другого качества [430].

В реальной жизнедеятельности человека самооценка присутствует на осознанном и на неосознанном уровне. Осознание своего «я» является результатом становления человека как личности. Но человек не отдает себе отчета во всех своих свойствах, которые определяют его действия и поступки. К неосознанным относятся такие, которые человек не замечает в себе потому, что они не значимы для него: человек может осознавать какое-то свойство, но не понимать его внутренних и внешних причин; неосознаваемыми бывают психические автоматизмы, привычные действия, некоторые свойства не осознаются, так как они не приемлемы для личности и самоуважения [350, 472].

От согласованности между осознаваемыми и неосознанными психическими компонентами зависит гармоничность развития личности. Противоречия между ними приводят к психологическим конфликтам и различным нарушениям психической деятельности. Знания о себе, приобретаемые человеком в социальном контексте, неизбежно обрастают эмоциями, сила и напряженность которых определяются значимостью их содержания [472].

К когнитивным процессам, влияющим на самооценку, относят оценку актуальной ситуации, оценку последовательности совершаемых действий, оценку достигнутых результатов.

Самооценка — это многокомпонентное образование. Объектом самооценивания могут быть: умственные, физические, моральные качества, социальное положение, профессиональные навыки.

При завышенной самооценке реализуется, как правило, функция психологической защиты, так как именно в этих случаях возникает резкое рассогласование между самооценкой и реальными успехами субъекта. Защитная функция реализуется посредством возникновения эмоциональных барьеров, внутренних конфликтов, подъема самооценки в доступных сферах и снижении в менее значимых и недоступных сферах [4, 40].

Психические и психосоматические осложнения беременности, по мнению И. Харди (1974), зависят от преморбидных свойств личности, от условий жизни, от социальных и семейных проблем, от переживаний и впечатлений. Первая беременность обычно переносится более тяжело, чем последующие. Особенно, если беременность нежелательная, внебрачная, в трудной психологической ситуации, у женщины может сформироваться враждебное отношение к беременности, отрицание ее вопреки фактам, что является проявлением психологической защиты от жизненных неприятностей [578].

На психологическом уровне в первые месяцы беременности отмечается амбивалентное отношение к будущему ребенку и материнству, что выражается в подавленности настроения. Имеют место два противоборствующих качества – инфантильность и взрослость. К середине беременности отмечается некоторое спокойствие. Последние месяцы перед родами характерно «погружение» в ребенка, который становится средоточием интересов и занятий будущей матери. Перед родами нарастает тревога, которая может проявиться гиперактивностью беременной. Частота психологических расстройств достигает 60–80 % [4, 6].

На поздних сроках беременности у женщин отмечается интровертированность, пассивная зависимость, депрессивность, отсутствие уверенности в своих силах, страх перед будущим материнством [40]. Волнение за ребенка и исход родов усиливается к окончанию беременности. Среди причин тревоги автор выделяет страх за ребенка, страх перед родами и общую тревогу [85].

М. М. Кочнева с соавт. (1990), исследуя состояние беременных, выявили три основные группы жалоб, свидетельствующие о нарушениях психофизиологического характера, эмоциональных расстройствах, значительном снижении работоспособности, особенно в начале и конце беременности. Отмечены инертность психических процессов, ослабление внимания в эти периоды. [200].

Оценивая личностные особенности беременных с помощью методики СМИЛ авторы выделяют компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный тип реагирования. Для первого типа характерны нормальные показатели; для 2 типа характерна невротическая триада (снижение настроения, обилие жалоб, затруднение адаптации, концентрация внимания на своем состоянии, эмоциональная неустойчивость); для 3 типа — заострение личностных черт, ипохондрические проявления, аффективные вспышки, трудности адаптации [4, 6, 40].

Исследование самооценки позволило выявить, что у большинства здоровых беременных женщин уровень самооценки несколько завышенный. Завышение самооценки беременными является своеобразной психологической защитой, связанной с важностью происходящих событий, а также повышенными внушаемостью и самовнушаемостью в этот период [6, 578].

Оценка интеллектуальных возможностей позволила выявить у беременных женщин некоторую интеллектуальную недостаточность. Ошибки в отсчитывании по Крепелину были связаны со снижением интеллектуальной деятельности ввиду повышенной утомляемости. Характерна неустойчивость внимания, трудность его сосредоточения за счет быстрого истощения психических функ-

ций и утомления. Эти данные согласуются с клиническими жалобами беременных, особенно к окончанию срока беременности: на повышенную утомляемость, сонливость, снижение работоспособности [85, 200].

Родовая боль всегда привлекала к себе внимание людей. В прежние времена даже существовала точка зрения, что боль в родах необходима для формирования материнского инстинкта. В конце XIX века применение гипноза и внушения для обезболивания родов перестало быть редкостью. Приоритет создания целой системы психопрофилактических мероприятий, направленной на обезболивание родов, принадлежит психоневрологу И. В. Вельвовскому, однако для массового применения такое обезболивание было неприемлемо. Позже им были разработаны профилактические подходы к обезболиванию путем планомерного обучения беременных женщин физическим и психическим приемам, повышающим болевой порог. Психологическое воздействие на боль — одно из важнейших звеньев в системе родовспоможения, оно может оказать влияние на весь процесс родов [6].

Боль — сложная интегративная функция, возникает при многих повреждающих воздействиях и включает психические компоненты [50, 578]. Боль определяется не только повреждающим (ноцицептивным) раздражителем, но зависит от ряда психологических факторов, на фоне которых развивается действие (обстановка, память, мотивация). Известно, что усилиями воли человека можно уменьшить и даже подавить болевое ощущение [40]. Боль роженицы зависит от особенностей ее личности, от эмоционального фона, обстановки, от отношения общества к боли при родах. Женщины в слаборазвитых странах, где рожают часто и к родам относятся как к обычному явлению, меньше страдают при родах, поскольку психологически не настроены на страдания.

Количественная оценка боли — важная и трудная клиническая проблема, актуальная для научных исследований и практического здравоохранения. Единственным критерием болевого ощущения являются ощущения самой женщиной. Поэтому основу современной количественной оценки боли составляют психологические и психофизиологические методы, основанные на субъективной оценке обследуемых [50, 350]. Именно особенности личности определяют реакцию человека на боль и особенности его болевого поведения. Степень болевого поведения коррелирует с субъективной оценкой пациентами интенсивности испытываемой боли: чем выше субъективная интенсивность боли, тем ярче выражено болевое поведение [274, 350]. Женщины, ожидающие в родах сильные болевые ощущения, обладают более конкретным мышлением, менее собранные, эмоционально неустойчивы, зависимы, пассивны, пессимистичны, тревожны, депрессивны, ипохондричны, дезадаптированы по сравнению с женщинами, ожидающими в родах незначительные болевые ощущения [274]. Количество и характер осложнений в родах тесно связаны с психологическим состоянием беременных женщин, с уровнем их тревожности и чувствительности к стрессовым воздействиям [75, 76].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения о психоэмоциональном состоянии беременных, особенно при наличии сочетанного гестоза, противоречивы, что требует дальнейшего изучения указанной проблемы.

1.7. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЗДНЕГО СОЧЕТАННОГО ГЕСТОЗА

В настоящее время поздний гестоз можно диагностировать на доклинической стадии, поскольку доказано, что основы заболевания закладываются в ранние сроки гестации [187, 284, 295]. За счет многочисленных внешних и внутренних факторов у беременных в момент имплантации наблюдаются торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя в спиральных маточных артериях, что предрасполагает к спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. Согласно исследованиям И. С. Сидоровой (2003), З. Б. Венцовского с соавт. (2005) и др., главными звеньями патогенеза позднего гестоза являются генерализованный вазоспазм, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, гиповолемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гипоперфузия тканей, сдвиги структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов. Поэтому диагностика позднего сочетанного гестоза на доклинической стадии в I–II триместрах беременности осуществляется на основе следующих показателей:

- прогрессирующего по мере развития беременности снижения числа тромбоцитов в крови (до $160 \times 10^9/\text{л}$ и менее);
- гиперкоагуляции в клеточном и плазменном звеньях гемостаза:
 - а) повышения агрегации тромбоцитов до 76 %;
 - б) снижения АЧТВ менее 20 с;
 - в) гиперфибриногенемии до 4,5 г/л;
- снижения уровней антикоагулянтов:
 - а) эндогенного гепарина до 0,07 ед.;
 - б) антитромбина III до 63 %;
- лимфопении (18 % и менее);
- активации перекисного окисления липидов (выше нормы в зависимости от метода определения);
- снижения антиоксидантной активности крови (выше нормы в зависимости от метода исследования);
- нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла.

О возможности наличия доклинической стадии заболевания свидетельствует обнаружение у беременной 2–3 из перечисленных признаков.

Согласно исследованиям Л. М. Мурадовой с соавт. (1983), своевременное выявление начальных (доклинических) признаков позднего гестоза с последующим проведением профилактических мероприятий, позволило уменьшить частоту осложнений гестации в 2,5 раза, снизив количество осложнений для матери в 1,8 раза, для детей — в 4 раза. По данным Г. М. Савельевой и Р. И. Шалиной (1998), при проведении профилактических мероприятий в группах риска частота гестоза составила 12,4 %, перинатальная заболеваемость составила 195 ‰, а при отсутствии профилактики соответственно 53,5 % и 535 ‰.

Сложность и важность диагностики позднего гестоза на доклиническом этапе его возникновения состоит в том, что при ее проведении акушеры-гинекологи должны активно привлекать специалистов смежных дисциплин для оценки функционального состояния различных систем организма на всех этапах гестационного процесса [42, 43, 384].

Безусловно, многочисленные неспецифические факторы в определенных условиях могут приводить к развитию сочетанного гестоза, что подтверждает многофакторность его патогенеза. Однако истинная этиология позднего гестоза до сих пор окончательно не установлена. Поэтому лечебно-профилактические мероприятия во время беременности с учетом только известных звеньев его этиопатогенеза не всегда бывают эффективными. Вместе с тем общепризнана необходимость проведения беременным первичной профилактики гестоза, которая заключается в сохранении здоровья и общем оздоровлении девочек, девушек и женщин до беременности. Она включает своевременную коррекцию имеющихся в организме гормональных нарушений, профилактику и лечение соматической патологии, воспалительных заболеваний и гемостазиологических отклонений от нормы еще до наступления беременности [28, 29, 92, 186].

Вторичная лечебно-профилактическая тактика заключается в полноценном диспансерном наблюдении за беременными в женской консультации, своевременном выявлении факторов риска возникновения гестоза и дифференцированном проведении лечебно-профилактических мероприятий [260, 333].

До настоящего времени продолжают оставаться актуальными вопросы, касающиеся основных компонентов комплексной терапии позднего гестоза, которые были разработаны еще в 1928 г. В. В. Строгановым и усовершенствованы в последние десятилетия [28, 29, 30, 31, 526].

Несомненно, что лечение должно быть патогенетически обоснованным с учетом степени вовлечения в патологический процесс печени, почек, системы гемостаза, легких, головного мозга, что зависит от тяжести и длительности гестоза, исходного фонового заболевания, а также от срока беременности, состояния плода, индивидуальных особенностей пациентки (непереносимость некоторых лекарственных препаратов). Надеяться на эффективность лечения можно только на начальных стадиях развития болезни, причем терапия должна проводиться практически непрерывно, так как трудно предусмотреть скорость прогрессирования гестоза. Этот вопрос также требует дальнейшего изучения и подтверждения. Согласно мнения большинства исследователей, главными задачами лечения являются: предупреждение развития тяжелых форм, перехода начальных нарушений в системе гемодинамики и гемостаза (гиповолемия, гемоконцентрация) в более выраженные изменения (ДВС-синдром), а также коррекция дисфункции почек (гломерулоэндотелиоз), печени (гипопротеинемия, повышение активности печеночных ферментов) и далее — церебральных структур (преэклампсия, эклампсия) [312, 333, 540].

Для профилактики и лечения позднего гестоза предложено большое количество фармакологических препаратов, разработаны различные методы медикаментозного и немедикаментозного воздействия, однако эта проблема еще

далека от окончательного решения [3, 32, 184, 186, 305, 469]. Наиболее сложно найти ответы на следующие вопросы.

1. Когда физиологическое состояние переходит в патологическое?
2. Существует ли определенная грань между этими состояниями?
3. Можно ли выделить среди физиологических изменений такие, которые являются переходной стадией к истинному патологическому процессу?
4. Какие критерии могут служить для определения нового качественного состояния организма беременных, страдающих этой патологией?

Дальнейшее уточнение особенностей проявления позднего гестоза, выявление новых звеньев его патогенеза, несомненно, позволит оптимизировать мероприятия по его профилактике и лечению и ответить на все поставленные выше вопросы.

В заключение следует отметить, что анализ данных литературы по изучению существующих взглядов на этиологию позднего гестоза, а также выяснению основных патогенетических звеньев его развития, возможностей ранней диагностики, профилактики и эффективного лечения, является исключительно важной проблемой современного акушерства. Решение ее в значительной степени зависит от учета в повседневной клинической практике происходящих при поздних сочетанных гестозах тонких биохимических сдвигов, являющихся объективными маркерами нарушений гомеостаза организма беременных.

Ранняя диагностика и выбор оптимальных терапевтических воздействий при сочетанных гестозах невозможен без знания возникших в организме изменений на клеточном и субклеточном уровнях: в тромбоцитах, эндотелиоцитах, клеточных мембранах, кальциевом обмене, системах гемостаза и циклических нуклеотидов. Дальнейшее выявление и уточнение этих параметров является насущной задачей акушерской науки.

Для формирования комплексного подхода к поздним сочетанным гестозам, разработке современной научной концепции, объединяющей различные сведения об этой патологии в единый алгоритм, координирующий стратегию и тактику поведения врача на различных этапах оказания акушерско-гинекологической помощи и посвящена настоящая монография.

ГЛАВА 2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЗДНЕГО ГЕСТОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 1996–2005 гг.

Поздний гестоз продолжает оставаться одним из наиболее частых и серьезных осложнений в процессе развития беременности, в родах и в послеродовой период не только в нашей стране, но и за ее пределами. Частота этих гестозов постоянно растет. Так, согласно данным научных исследований, в 1970–1973 гг. гестозы наблюдались в 3,5–7,5 % случаев, в 90-е гг. их частота увеличилась в 2 раза и составляла в 1991 г. 7–16 %, в 1998 г. — 16–17,2 % [28, 307, 308, 333], в РФ частота гестозов также увеличивается от 7 до 20 %. Б. М. Венцовский и соавт. (2005) выявили, что частота поздних гестозов достигает 23,2 %, из них тяжелые формы отмечаются в 8–10 % случаев. В последние годы часта сочетанных гестозов на фоне экстрагенитальной патологии составляет вплоть до 70 % среди всех беременных женщин [69, 199, 200, 548, 739].

Общепризнано, что гестоз является одной из основных причин материнской летальности (МЛ) и во многом определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре заболеваемости беременных гестоз занимает седьмое место после анемии, угрозы невынашивания, патологии щитовидной железы, болезней мочеполовой системы, инфекционных заболеваний и болезней системы кровообращения [195, 205, 391].

Показатель перинатальной заболеваемости при этом грозном осложнении беременности находится в пределах от 163,0 до 780 ‰, смертности — от 10 до 30 ‰ [140, 285, 391, 526].

Нами проведен анализ распространенности позднего гестоза в Республике Беларусь за 10 лет с 1996 по 2005 гг. на основании данных ежегодных статистических отчетов (форма № 32) учреждений здравоохранения всех ее регионов.

Как следует из данных рисунка 2.1, с 1996 по 2003 гг. в РБ отмечена четкая тенденция к увеличению частоты выявления гестозов с 7,7 до 10,3 % к числу женщин, закончивших беременность, т. е. рост составил 3,1 %.

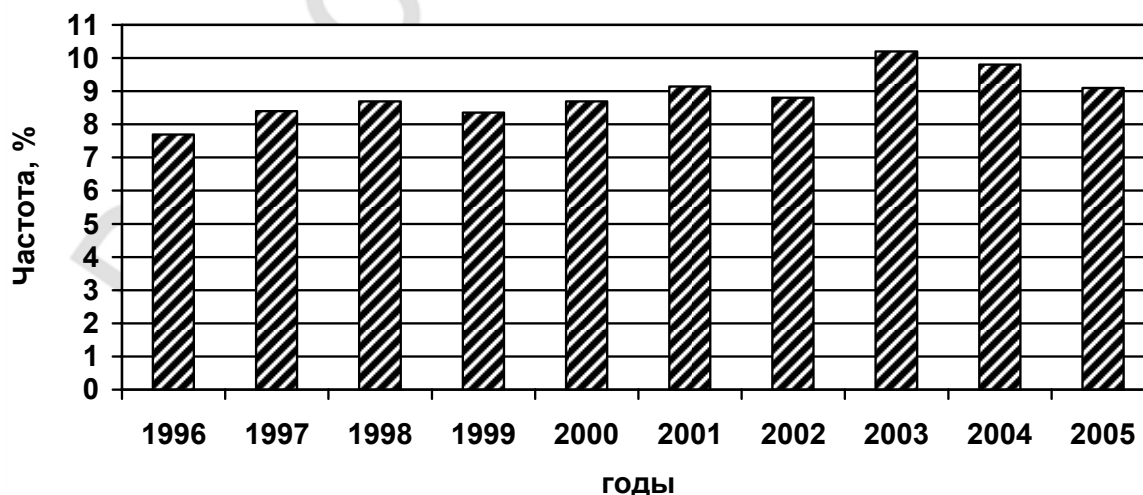


Рис. 2.1. Динамика частоты выявления поздних гестозов беременности в Республике Беларусь

Начиная с 2004 г. в республике наметилась тенденция к снижению частоты этого осложнения беременности до 9,9 %, в 2005 г. — до 9,1 %. При этом высокая частота поздних гестозов в структуре заболеваний, осложнивших роды, преимущественно наблюдалась в Гомельской (11,4 %) и Гродненской (10,2 %) областях.

Частота тяжелых форм позднего сочетанного гестоза за указанный период также имеет тенденцию к снижению, наиболее выраженную в последние три года.

Как следует из данных рисунка 2.2, наиболее высокая частота тяжелых форм поздних гестозов наблюдалась в 1997 г. — 2,1 случая на 1000 родов, к 2005 г. отмечено ее снижение почти в 2 раза, что составило 1,1 случая на 1000 родов и является самой низкой за последние десять лет.

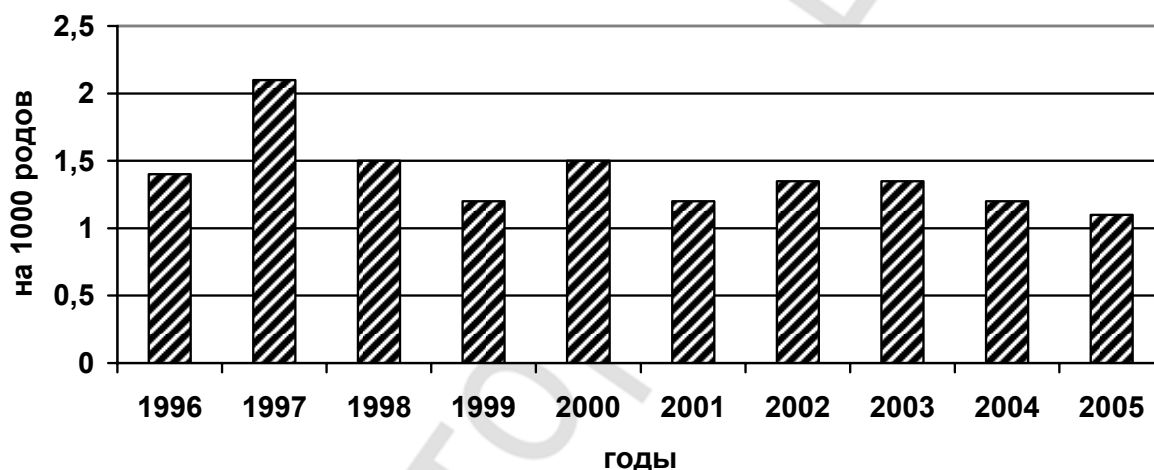


Рис. 2.2. Динамика частоты выявления тяжелых форм позднего гестоза в Республике Беларусь

Представляется важным изучение распространенности поздних гестозов по данным женских консультаций г. Минска (рис. 2.3). Так, в процессе гестации наибольшая частота этого осложнения выявлена в 1997 г. — 9,7 %, начиная с 2003 года отмечена стабилизация частоты выявления поздних гестозов в пределах 6,2–6,1 % с последующим ее снижением до 5,1 % в 2005 г. Частота тяжелых форм позднего гестоза у беременных г. Минска за анализируемый период времени находилась в пределах от 0,6 % в 1997 г. до 1,4 % в 2005 г. Согласно данным акушерских стационаров г. Минска, гестоз осложнял течение родов и послеродовый период в 12 % случаев в 1996 г. с тенденцией к росту этого показателя в 1,5 раза к 2001 г., когда он достигал 18,5 %. С 2002 по 2005 гг. отмечено снижение частоты этого осложнения до первоначально наблюдавшегося нами уровня (13 %).

Следует отметить, что наиболее часто встречались сочетанные формы гестоза в 89,2 % и лишь в 10,8 % случаев наблюдались «чистые» гестозы. Поздний гестоз развивался на фоне патологии сердечно-сосудистой системы (29,4 %),

эндокринной системы (27,6 %) и болезней мочевыделительной системы (23,9 %). Обращает на себя внимание тот факт, что почти у каждой третьей (31,6 %) беременной с поздним гестозом наблюдалось 2 и более соматических заболевания, что согласуется с результатами исследований других авторов [164, 391].

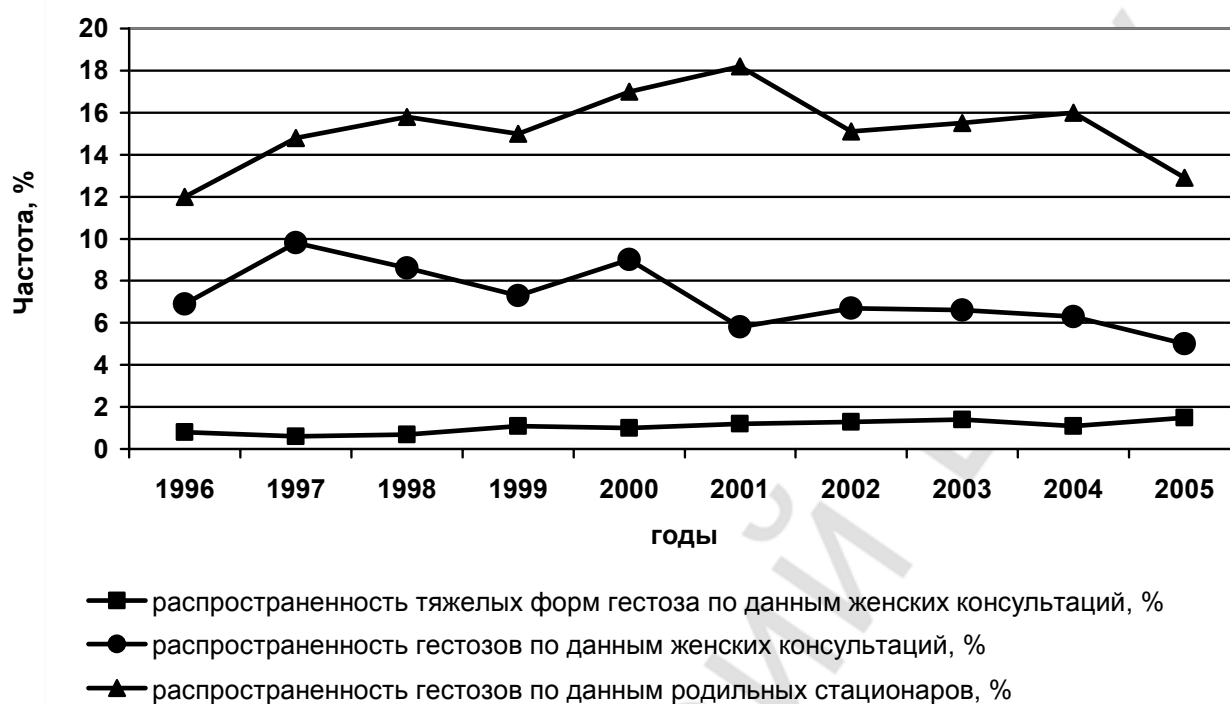


Рис. 2.3. Распространенность поздних гестозов во время беременности, в родах и в послеродовой период в г. Минске

Гестоз, являясь тяжелым осложнением беременности, существенно влияет на материнскую заболеваемость и смертность. Согласно данным Министерства статистики РФ, в структуре материнской летальности (МЛ) гестоз занимает третье место, уступая экстрагенитальным заболеваниям и акушерским кровотечениям [294, 305, 333], В. И. Кулакова и соавт. (2004), в странах с относительно высокой рождаемостью гестоз как причина материнской смертности составляет 11,5–24 %.

Анализ наших исследований свидетельствует о том, что в РБ за период с 1996 по 2005 гг. умерли 22 женщины, беременность у которых была осложнена гестозом, что составило 18,3 % среди всех случаев материнской смертности, произошедших в этот временной период. Причем чаще не удавалось спасти беременных, родоразрешавшихся в экстренном порядке по сравнению с пациентками, родоразрешение которых осуществлялось в плановом порядке $58,3 \pm 7,12$ %, $p < 0,001$). В послеродовой период на фоне гестоза умерло 12 (24 %) родильниц из 50, вошедших в число умерших от всех причин. Следует отметить, что случаи МЛ от тяжелых форм гестоза регистрировались во всех областных центрах республики. Причем в Витебской, Гомельской и Могилевской областях материнская летальность отмечалась наиболее часто и составляла 22,6 %, 21,8 % и 15,8 % соответственно. Наиболее низкий показатель МЛ

от тяжелых сочетанных форм позднего гестоза (8,8%) регистрировался в г. Минске.

Анализируя случаи материнской летальности в Республике Беларусь за 10-летний период, мы установили, что умершие женщины находились в возрасте от 17 до 39 лет, средний их возраст составлял $24,3 \pm 0,84$ года. Первобеременных было 14 (63,6 %), первородящих — 16 (72,7 %). Поздний гестоз развился в сроке 24–32 недели гестации на фоне экстрагенитальной патологии в 19 (86,3 %) наблюдениях. При этом только 14 (63,6 %) женщин в период гестации были обследованы в полном объеме.

Плановая госпитализация в акушерский стационар в сроке беременности 32–37 недель была осуществлена в 16 (72,7 %) случаях, причем 9 (40,9 %) из этих пациенток были родоразрешены в экстренном порядке путем операции кесарева сечения ввиду имевшейся у них преэклампсии. Шесть умерших женщин госпитализировались в экстренном порядке в сроке 34–36 недель гестации, причем тяжелые формы гестоза наблюдались у 9 (40,9 %). Родоразрешение путем кесарева сечения имело место у 19 (86,3 %) из 22 беременных.

Согласно данным патологоанатомических заключений, основными причинами МЛ при гестозах были: отек головного мозга в сочетании с полиорганной недостаточностью (26,8 %), субарахноидальное кровоизлияние (12,6 %), острая почечная недостаточность (11,5 %), отек легких (8,9 %).

С 2002 г. в республике отчетливо наметилась тенденция к снижению материнской летальности от тяжелых форм поздних гестозов. Так, если в 2001 г. Было зарегистрировано 5 случаев МЛ, то в дальнейшем, с 2002 по 2004 гг. наблюдалось только по 1 случаю смерти женщин от тяжелых форм позднего гестоза.

Вышеизложенное указывает:

- на необходимость совершенствования методов прогнозирования развития гестоза с целью своевременного выявления беременных групп риска по развитию при беременности позднего гестоза и проведения комплексных патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению этой тяжелой патологии;

- на своевременную диагностику этого грозного осложнения с ранних сроков гестации, плановую госпитализацию беременных в акушерский стационар III уровня оказания медицинской помощи, рациональное родоразрешение — один из основных резервов дальнейшего снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в современной Беларуси.

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ

В соответствии с целью и задачами исследования автором с 1996 по 2005 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 1408 женщин в возрасте 16–39 лет. Основную группу наблюдения составили 1346 беременных, которые были распределены на две подгруппы: без клинических проявлений позднего гестоза, но при наличии факторов риска его развития (265 женщин) и с клиническими признаками сочетанного гестоза (1081 женщина). В контрольную группу вошли 62 обследованные женщины с нормально протекавшей беременностью (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Распределение обследованных женщин по группам

Группы обследования		Число
I	Беременные с факторами риска развития позднего гестоза	265
II	Беременные с клиническими признаками позднего сочетанного гестоза Всего	1081
	В том числе:	
1)	– гестоз легкой степени;	786
2)	– гестоз средней степени;	214
3)	– гестоз тяжелой степени	81
III	Беременные с физиологически протекавшей гестацией (контрольная группа)	62
ВСЕГО		1408

Первая группа представлена беременными, у которых отсутствовали классические проявления гестоза, однако все они имели преморбидный фон, проявляющийся лабильностью артериального давления (АД) в 87 % случаев; сосудистой асимметрией при измерении АД на обеих руках, превышающей 10–15 мм рт. ст, в 79 %; снижением пульсового артериального давления до 30 мм рт.ст. при норме 40–50 мм рт. ст. в 61 %; увеличением АД на 15–20 % в сравнении с начальным уровнем в 52,5 %; патологической прибавкой массы тела в 41,1 % случаев. Кроме того, при оценке системы гемостаза практически у каждой третьей беременной этой группы наблюдалась тенденция к снижению количества тромбоцитов в пределах 10–15 %, увеличению показателя гематокрита на 10–15 %, гипопроотеинемии ($62 \pm 0,5$ г/л) на фоне снижения суточного диуреза до 890 ± 53 мл.

Во вторую группу были включены 1081 беременных с сочетанными формами позднего гестоза на фоне соматической патологии. Так, в структуре экстрагенитальных заболеваний с наибольшей частотой встречались болезни сердечно-сосудистой системы (49,1 %), эндокринной системы (31,2 %), органов

дыхания (23 %), а также пищеварительной (22,4 %) и мочеполовой систем (11,2 %).

Для определения степени тяжести гестоза нами использовалась шкала, предложенная Г. М. Савельевой и Joeк (2001), согласно которой при 7 и менее баллах течение гестоза соответствовало легкой степени (786 беременных), при 8–11 баллах — средней степени тяжести (214 беременных), при 12 и более течение гестоза относили к тяжелой степени (81 беременная).

Учитывая, что риск развития гестоза в разные возрастные периоды жизни неодинаков, нами проанализирован возрастной состав обследованных женщин. Как видно из таблицы 3.2, средний возраст в I группе составил $28,9 \pm 1,17$ года, во II — $29,5 \pm 1,72$ и в III — $30,2 \pm 1,61$ года.

Таблица 3.2

Распределение обследованных женщин по возрасту

Возраст, годы	Группы обследования				Контрольная группа
	Беременные с факторами риска развития гестоза	Беременные с клиническими признаками гестоза			
		легкой степени	средней степени	тяжелой степени	
16–20	32 (12,1 %)	69 (8,8 %)	19 (8,9 %)	9 (11,1 %)	5 (8,1 %)
21–25	56 (21,1 %)	111 (14,1 %)	62 (29,0 %)	22 (27,2 %)	12 (19,4 %)
26–30	85 (32,1 %)	225 (28,6 %)	84 (39,2 %)	27 (33,3 %)	17 (27,4 %)
31–35	64 (24,2 %)	256 (32,6 %)	31 (14,5 %)*	14 (17,3 %)	17 (27,4 %)
36 и более	28 (10,5 %)	125 (15,9 %)	18 (8,4 %)	9 (11,1 %)	11 (17,7 %)
ВСЕГО	265 (100 %)	786 (100 %)	214 (100 %)	81 (100 %)	62 (100 %)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к контролю.

Следует отметить, что более половины всех обследованных нами женщин находились в возрасте старше 25 лет. Причем в группах беременных с наличием факторов риска и клиническими проявлениями гестоза преобладали возрастные первородящие (50,3 и 51,7 % соответственно).

У всех беременных тщательно собирали анамнез. С целью раннего прогнозирования развития гестозов особое внимание уделялось выявлению факторов риска.

С учетом, что к факторам риска относится избыточная масса тела, нами был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) у обследованных женщин при постановке их на диспансерный учет по беременности. Так, индекс массы тела у беременных с факторами риска и с клиническими проявлениями гестоза составил $29,7 \pm 1,14$ и $30,1 \pm 1,13$ кг/м² соответственно, что достоверно указывает на наличие избыточной массы у обследованных основных групп ($p < 0,05$), в сравнении со здоровыми беременными контрольной группы ($25,9 \pm 1,41$ кг/м²) и подтверждает мнение других авторов о высоком риске развития поздних гестозов у женщин с метаболическими нарушениями на фоне соматической патологии (В. И. Кулакова, 2000; А. Ф. Добротина и др., 2005; А. Л. Верткин и др., 2006; А. Н. Андреева и др., 2004).

Общая прибавка массы тела за период гестации у здоровых беременных составила в среднем $10,55 \pm 2,14$ кг, причем лишь у 3 женщин она была более 15 кг. У беременных с факторами риска развития гестозов общая прибавка массы тела составила $18,54 \pm 2,15$ кг ($p < 0,05$). В то же время у обследованных женщин с клиническими признаками гестоза прирост массы тела был равен $21,77 \pm 1,89$ кг ($p < 0,05$).

В таблице 3.3 представлены данные акушерско-гинекологического анамнеза у обследованных женщин.

Таблица 3.3

Данные акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

Группы обследованных женщин	Первобеременные	Повторнобеременные	Первородящие	Повторнородящие	Самопроизвольные выкидыши	Неразвивающаяся беременность	Искусственный аборт	Вакуум-аспирация	Внематочная беременность
Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 265)	128 48,3 %*	137 51,7 %	171 64,5 %*	94 35,5 %*	34 12,8 %	16 6,0 %	41 15,5 %	52 19,6 %	—
Беременные с клиническими признаками позднего гестоза (n = 1081)	573 53,0 %*	508 46,9 %*	675 62,4 %*	406 37,6 %*	89 8,2 %	34 3,1 %	215 19,9 %	260 24,1 %	2 0,2 %
– легкой степени (n = 786)	392 49,9 %*	394 50,1 %	477 60,7 %*	309 39,3 %*	69 8,8 %	19 2,4 %	166 21,1 %	207 26,3 %	1 0,1 %
– средней степени (n = 214)	147 68,7 %*	67 31,3 %*	158 73,8 %*	56 26,2 %*	14 6,5 %*	10 4,7 %	39 18,2 %	41 19,2 %	—
– тяжелой степени (n = 81)	34 41,9 %	47 58,1 %	40 49,4 %	41 50,6 %	6 7,4 %*	5 6,1 %	10 12,3 %*	12 14,8 %	1 1,2 %
Здоровые беременные (n = 62)	19 30,6 %	43 69,4 %	23 37,1 %	39 62,9 %	11 17,7 %	5 8,0 %	17 27,4 %	9 14,5 %	1 1,6 %

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к контролю.

Как следует из таблицы, в I группе большинство женщин были повторнобеременными (51,7 %) и первородящими (64,5 %). Среди пациенток с клиническими проявлениями позднего гестоза чаще встречались первобеременные (30,6 %, $p < 0,05$) и первородящие (37,1 %, $p < 0,05$). Причем обследованные с легкой степенью гестоза преимущественно были повторнобеременными (50,1 %) и первородящими (37,1 %, $p < 0,05$). Средняя степень тяжести гестоза в основном наблюдалась у первобеременных (30,6 %, $p < 0,05$) и первородящих (37,1 %, $p < 0,05$) женщин, в то время как тяжелая степень чаще отмечалась у повторнобеременных (58,1 %) и повторнородящих (50,6 %). Из представленной таблицы следует, что 1/3 женщин контрольной группы были первобеременными (30,6 %) и первородящими (37,1 %). Самопроизвольные выкидыши в анам-

незе отмечали 12,8 % пациенток I группы, 8,2 % — II группы и 17,7 % здоровых беременных. На искусственное прерывание беременности указали 35,1 % обследованных I группы, 44 % — II группы и 41,9 % — контрольной группы.

Преждевременное прерывание беременности достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечали женщины основных групп наблюдения (16,1 %) в сравнении с контрольной группой (6,6 %).

Согласно данным общеклинического обследования беременных, наличие экстрагенитальной патологии выявлено у 123 (46,4 %) женщин I группы, у 955 (88,3 %) — II группы и у 19 (30,6 %) — III группы ($p < 0,05$).

Подробная характеристика нозологических форм экстрагенитальной патологии у обследованных беременных представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Экстрагенитальная патология у обследованных женщин

Нозологические формы болезней	Группы обследованных женщин		
	Беременные с факторами риска развития гестоза	Беременные с клиническими признаками гестоза	Здоровые беременные
Болезни органов дыхания:			
– трахеит;	11 (4,2 %)	83 (7,7 %)	5 (8,0 %)
– тонзиллит;	16 (6,0 %)	127 (11,7 %)	9 (14,5 %)
– бронхит;	7 (2,6 %)	39 (3,6 %)	4 (6,5 %)
– ОРВИ	14 (5,3 %)	41 (3,8 %)	3 (4,8 %)
Болезни сердечно-сосудистой системы:			
– гипертоническая болезнь I–II ст.;	23 (8,7 %)	231 (21,4 %) ^V	–
– вегетососудистая дистония по гипертоническому типу;	39 (14,7 %)	187 (17,3 %)	–
– вегетососудистая дистония по смешанному типу	17 (6,4 %)	112 (10,4 %)	–
Болезни эндокринной системы:			
– нарушения жирового обмена I–II ст.	67 (25,3 %)	338 (31,2 %)	–
Болезни мочеполовой системы:			
– гестационный пиелонефрит;	11 (4,2 %)	83 (7,7 %)*	1 (1,6 %)
– мочекаменная болезнь	2 (0,8 %)	38 (3,5 %)	–
Болезни пищеварительной системы:			
– холецистит;	5 (1,9 %)	41 (3,8 %)	1 (1,6 %)
– гастрит;	9 (3,4 %)	162 (14,9 %)*	3 (4,8 %)
– язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;	5 (1,9 %)	21 (1,9 %)	1 (1,6 %)
– колит	4 (1,5 %)	19 (1,8 %)	–
Болезни органов зрения:			
– миопия	32 (12,1 %)*	94 (8,7 %)	2 (3,2 %)
Болезни нервной системы:			
– травма головного мозга;	1 (0,4 %)	5 (0,5 %)	–
– заболевания позвоночника	1 (0,4 %)	–	–
Болезни кожи:			
– псориаз;	5 (1,9 %)	16 (1,5 %)	1 (1,6 %)
– нейродермит	4 (1,5 %)	21 (1,9 %)	1 (1,6 %)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к контролю;
^v $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к показателю в группе риска развития гестоза.

Из таблицы видно, что в структуре экстрагенитальной патологии с наибольшей частотой у женщин с клиническими проявлениями гестоза встречались болезни сердечно-сосудистой системы (49,1 %) ($p < 0,05$), эндокринной системы (31,2 %) ($p < 0,05$) и органов дыхания (26,8 %). Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных этой группы были представлены достоверно чаще гипертонической болезнью I–IIa ст. в сравнении с группой беременных с факторами риска (8,7 %, $p < 0,05$), вегетососудистой дистонией по гипертоническому (17,3 %) и смешанному типу (10,4 %). Среди беременных с прегестозом патология сердечно-сосудистой системы наблюдалась в 29,8 % случаев, проявляясь вегетососудистой дистонией (21,1 %) и гипертонической болезнью I–IIa ст. (8,7 %). Заболевания органов дыхания у беременных всех 3 групп наблюдения в основном были представлены хроническими болезнями верхних дыхательных путей (тонзиллит, трахеит, бронхит, ОРВИ). Каждая пятая беременная (20,5 %) основных групп имела патологию пищеварительной системы (гастрит, холецистит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, колит). Следует отметить, что достоверно чаще гастрит встречался у беременных с гестозом в сравнении с группой риска его развития и с контрольной (14,9 %, 3,4 %; 4,8 %, $p < 0,05$). Болезни органов зрения чаще встречались у беременных с преморбидным фоном (12,1 %), а среди женщин с поздним гестозом и группы контроля в 8,7 и 8,1 % случаев соответственно. Практически с одинаковой частотой у женщин всех 3 групп наблюдения отмечены болезни кожи (псориаз, нейродермит). Оперативные вмешательства в анамнезе отмечены у 9,7 % здоровых женщин, у 7,2 % беременных с факторами риска и у 10,4 % с поздним гестозом. Безусловно, сопутствующие заболевания жизненно важных органов и систем осложняли течение беременности и процесс родоразрешения.

Таким образом, достоверно чаще сочетанный поздний гестоз развивался на фоне экстрагенитальной патологии (88,3 %), в то время как чистые формы гестоза имели место лишь в 11,7 % случаев ($p < 0,05$).

Следует отметить, что 6,6 % женщин контрольной, 7,8 % с наличием факторов риска и 8,3 % с клиническими проявлениями гестоза указали на вредные привычки (курение, употребление алкоголя) с $16 \pm 2,5$ лет.

Установлено, что гинекологический анамнез в группе женщин с физиологическим течением беременности был отягощен только в 12 (20 %) случаях в виде дисфункции яичников, эрозии шейки матки, аднексита. В то время как более 1/3 беременных с поздним гестозом — 395 (36,5 %) указывали на воспалительные заболевания половых органов, 130 (12 %) — на дисфункцию яичников и 103 (9,5 %) лечились по поводу бесплодия (табл. 3.5). У беременных с преморбидным фоном наиболее часто выявлялись дисфункция яичников (8,7 %), хронический аднексит (7,2 %), эрозия шейки матки (6,0 %), вторичное бесплодие (4,2 %). Доброкачественные опухоли тела матки отмечены у 4 (5 %) бере-

менных с тяжелой степенью гестоза, у 2 (3,2 %) группы контроля и у 5 (1,9 %) — с факторами риска.

Таблица 3.5

Гинекологические заболевания у обследованных женщин

Гинекологические заболевания	Группы обследованных женщин				
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими признаками гестоза			Здоровые беременные (n=62)
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Воспалительные заболевания:					
– аднексит;	19 (7,2 %)	205 (26,1 %)	65 (30,4 %)	27 (33,3 %)	6 (9,7 %)
– эндометрит;	–	27 (3,4 %)	42 (5,6 %)	6 (7,4 %)	–
– бартолинит	5 (1,9 %)	13 (1,7 %)	7 (3,3 %)	3 (3,7 %)	2 (3,2 %)
Эрозия шейки матки	16 (6,0 %)	63 (8,0 %)	22 (10,3 %)	9 (11,1 %)	9 (14,5 %)
Дисфункция яичников	23 (8,7 %)	87 (11,1 %)	31 (14,5 %)	12 (14,8 %)	11(17,7 %)
Бесплодие I	9 (3,4 %)	34 (4,3 %)	16 (7,5 %)	2 (2,5 %)	4 (6,5 %)
Бесплодие II	11 (4,2 %)	17 (2,2 %)	25 (11,7 %)	9 (11,1 %)	4 (6,5 %)
Киста яичника	2 (0,8 %)	10 (1,3 %)	–	2 (2,5 %)	–
Миома матки	5 (1,9 %)	7 (0,9 %)	2 (0,9 %)	4 (5,0 %)	2 (3,2 %)

Изменений в становлении и характере менструальной функции у 72 % здоровых женщин отмечено не было. В то же время беременные I и II групп наблюдения указывали на нарушения характера менструального цикла в 54,1 % ($p < 0,05$) и 59,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Большинство женщин контрольной группы (83,9 %), беременных с пре-морбидным фоном (78,5 %) и с клиническими признаками гестоза (67,2 %) состояли в браке.

Анализ профессиональной деятельности среди беременных свидетельствует, что преимущественно они были служащими. Так, в группе здоровых беременных их было 51 %, среди беременных с факторами риска развития гестоза — 66,6 %, в группе беременных с клиническими признаками гестоза — 44 %. Гораздо реже было учащейся молодежи: в I группе — 15,2 %, во II группе — 12,7 % и в III группе — 22,8 %. Остальные беременные женщины (17,2 %) были рабочими.

При изучении гематологических показателей (табл. 3.6), начиная с I триместра беременности, отмечена тенденция к увеличению показателей гематокрита, гемоглобина и количества эритроцитов в основных группах обследованных женщин в сравнении с контролем.

В динамике наблюдения и обследования в 16–18 недель, 28–30 недель сохранялась указанная тенденция среди обследованных групп. Вместе с тем обращает внимание то, что по сравнению с показателями тромбоцитов в I триместре беременности в дальнейшем их уровень продолжал снижаться, особенно заметно при наличии у беременных тяжелого гестоза. Согласно нашим иссле-

дованиям, при сроках беременности 36–38 недель у женщин с факторами риска развития гестоза наблюдалось увеличение числа эритроцитов и снижение количества тромбоцитов по отношению к контролю. У беременных с гестозом легкой степени также выявлены продолжающийся рост эритроцитов и дальнейшее снижение тромбоцитов, уровень которых при гестозе средней и тяжелой степени статистически достоверно ($p < 0,05$) был ниже, чем у здоровых беременных. Наиболее значимые изменения обнаружены у женщин с средне-тяжелым течением гестоза: достоверное увеличение гематокрита, гемоглобина и количества эритроцитов на фоне достоверного снижения тромбоцитов ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено достоверное различие в количестве тромбоцитов при тяжелом течении патологического процесса в I и III триместрах.

Таблица 3.6

Некоторые гематологические показатели у обследованных женщин

Показатели общего анализа крови	Группы обследованных женщин				
	Беременные с факторами риска разви- тия гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими проявлениями гестозов			Здоровые беременные (n = 62)
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
до 12 недель					
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,85 ± 0,66	4,04 ± 0,29	4,15 ± 0,32	4,44 ± 0,14	3,66 ± 0,41
Гемоглобин, г/л	115,69 ± 10,71	116,41 ± 7,19	120,63 ± 6,44	122,97 ± 8,22	114,32 ± 9,08
Гематокрит	34,40 ± 2,65	34,69 ± 3,17	34,97 ± 2,33	35,21 ± 1,89	34,17 ± 2,19
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	177,31 ± 14,41	172,14 ± 12,09	171,71 ± 12,26	170,66 ± 8,27	218,74 ± 22,06
16–18 недель					
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,62 ± 0,43	3,73 ± 0,28	3,72 ± 0,31	3,96 ± 0,17	3,61 ± 0,27
Гемоглобин, г/л	116,05 ± 9,71	116,94 ± 6,15	118,03 ± 7,01	119,21 ± 7,17	115,31 ± 6,16
Гематокрит	35,01 ± 1,66	35,12 ± 0,82	34,99 ± 1,17	35,50 ± 1,22	33,18 ± 1,56
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	180,15 ± 12,17	180,07 ± 9,19	177,24 ± 5,14*	162,00 ± 6,09*	191,62 ± 4,72 ^V
28–30 недель					
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,70 ± 0,12	3,71 ± 0,20	3,76 ± 0,31	3,89 ± 0,23	3,66 ± 0,35
Гемоглобин, г/л	114,05 ± 3,15	116,11 ± 3,20	118,26 ± 2,10	121,15 ± 3,61	115,8 ± 4,27
Гематокрит	34,15 ± 1,01	34,74 ± 1,62	35,23 ± 1,70	35,91 ± 1,16*	34,01 ± 0,85
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	189,14 ± 10,05	187,23 ± 9,05	170,09 ± 8,07*	158,10 ± 4,07*	201,14 ± 3,34 ^V
36–38 недель					
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,71 ± 0,22	3,81 ± 0,27	3,90 ± 0,19*	3,96 ± 0,31*	3,56 ± 0,13
Гемоглобин, г/л	113,11 ± 2,01	114,20 ± 1,76	119,16 ± 2,03	132,04 ± 1,10*	110,67 ± 2,12
Гематокрит	34,06 ± 0,72	34,13 ± 0,65	35,62 ± 0,58*	37,90 ± 0,95*	33,13 ± 0,53

Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	176,15 ± 17,42	174,82 ± 18,61	158,22 ± 14,11*	151,67 ± 3,77* ^v	209,17 ± 5,17
-------------------------------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------------------	---------------

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю;
^v $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к показателю в I триместре беременности.

Все беременные подвергались общему осмотру, исследованию по системам и органам согласно общепринятым методикам. В 10–12 недель, 16–18 недель, 28–30 недель и в 36–38 недель гестации беременным женщинам проводилось углубленное обследование (общие анализы крови и мочи, биохимическое, гемостазиологическое исследование крови, при необходимости — консультации профильных специалистов и др.)

При изучении основных биохимических показателей крови (табл. 3.7) было установлено, что у беременных с наличием факторов риска развития гестоза имела тенденция к увеличению активности ферментов печени: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также общего содержания билирубина в крови по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин. В то же время при наличии средней и тяжелой степени гестоза отмечено достоверное повышение содержания АЛТ, АСТ, а также общего билирубина и ЛДГ при снижении уровня общего белка ($p < 0,05$).

Таблица 3.7

Некоторые показатели биохимического исследования крови у обследованных женщин

Показатели	Группы обследованных женщин				
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n=265)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			Здоровые беременные (n = 62)
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Общий белок, г/л	71,09 ± 4,02	62,35 ± 3,60	61,02 ± 4,19	54,26 ± 4,87*	69,37 ± 2,95
Альбумины, г/л	39,63 ± 4,70	38,44 ± 3,62	37,09 ± 3,15	36,61 ± 4,28	39,17 ± 2,19
АЛТ, мЕ/л	32,26 ± 5,16	34,22 ± 5,15	59,67 ± 4,74*	77,24 ± 4,78*	24,31 ± 4,10
АСТ, мЕ/л	38,17 ± 4,47	44,07 ± 4,72	47,17 ± 4,33*	69,63 ± 3,68*	29,67 ± 4,50
Билирубин общий, ммоль/л	13,44 ± 3,54	16,12 ± 3,05	18,27 ± 2,19*	19,14 ± 2,37*	10,96 ± 2,63
ЛДГ, мЕ/л	320,06 ± 34,46	360,27 ± 36,12	377,67 ± 18,24*	390,24 ± 26,29*	308,11 ± 16,17
Щелочная фосфатаза, мЕ/л	195,32 ± 38,27	215,74 ± 42,16	220,60 ± 39,65	235,21 ± 44,65	180,27 ± 41,04
Кальций, ммоль/л	2,20 ± 0,06	2,31 ± 0,50	2,07 ± 0,67	2,10 ± 0,24	2,03 ± 0,13
Мочевина, ммоль/л	5,08 ± 0,12	5,26 ± 0,36	5,85 ± 0,71	6,07 ± 0,34	4,96 ± 0,85
Креатинин, ммоль/л	0,07 ± 0,03	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,02
Калий, ммоль/л	4,50 ± 0,12	3,96 ± 0,15	4,26 ± 0,16	4,91 ± 0,14	4,10 ± 0,13
Натрий, ммоль/л	142 ± 6,4	138 ± 6,0	140 ± 4,6	144 ± 5,5	136 ± 8,3
Хлориды, ммоль/л	105 ± 6,1	104 ± 5,7	102 ± 6,9	105 ± 4,8	98 ± 4,6

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю.

При легкой степени патологического процесса вышеперечисленные показатели, в том числе и уровень щелочной фосфатазы, имели четкую тенденцию к увеличению. В показателях креатинина и электролитного состава крови достоверных изменений у женщин обследованных групп не было выявлено. Следует отметить, что с увеличением степени тяжести гестоза происходило некоторое повышение содержания мочевины на фоне тенденции к снижению уровня альбуминов в сыворотке крови.

Анализ показателей системы гемостаза в 36–38 недель гестации (табл. 3.8) свидетельствует о том, что с прогрессированием гестоза у беременных со средней и тяжелой степенью его проявлений достоверно увеличивалось содержание фибриногена при значительном уменьшении уровня антитромбина III и АЧТВ ($p < 0,05$), в то время как у женщин с клиническими признаками гестоза легкой степени или только с наличием факторов риска в указанных изменениях прослеживалась лишь тенденция.

Таблица 3.8

Некоторые показатели коагулограммы у обследованных женщин

Показатели коагулограммы	Группы обследованных				Здоровые беременные (n = 62)
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Протромбиновый индекс, %	98,68 ± 2,99	103,07 ± 3,24	102,33 ± 3,68	105,11 ± 5,16	103,17 ± 3,95
АЧТВ	30,29 ± 2,25	30,05 ± 2,34	26,10 ± 2,01*	26,01 ± 1,98*	34,06 ± 2,09
Фибриноген, г/л	3,35 ± 0,10	3,56 ± 0,29	4,42 ± 0,18*	4,96 ± 0,28*	2,94 ± 0,19
Фибриноген В	±	+	+	++	–
Спонтанный фибринолиз, %	15,07 ± 3,20	12,65 ± 2,36	14,64 ± 1,27	9,04 ± 0,34*	19,12 ± 1,18
Антитромбин III, %	77,04 ± 4,25	69,36 ± 4,02	58,22 ± 5,46*	45,24 ± 4,97*	84,23 ± 7,17
МНО	0,88 ± 0,06	0,90 ± 0,06	0,92 ± 0,04	0,93 ± 0,02	0,85 ± 0,09
Д-димеры	472 ± 34,2	501 ± 32,0	523 ± 24,4	639 ± 46,4*	437 ± 54,6

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю.

Кроме того, у беременных с наличием факторов риска, а также с клиническими проявлениями гестоза в сравнении с группой здоровых, отмечалась выраженная тенденция к повышению содержания фибриногена В, Д-димеров и МНО с утяжелением течения гестоза. В то же время уровень спонтанного фибринолиза у женщин основных групп в сравнении с контролем при прогрессировании гестоза имел выраженную тенденцию к снижению с достоверными изменениями значений ($p < ,05$) при тяжелом течении патологического процесса.

Таким образом, у беременных с клиническими признаками сочетанного гестоза, в особенности при средней и тяжелой степенях его выраженности процесса, отмечается активация системы свертывания крови, что следует рассматривать как фактор повышенного риска развития тромботических осложнений или хронического ДВС синдрома (фаза гиперкоагуляции, гиперагрегации), в

отличие от группы здоровых беременных, где тенденция к гиперкоагуляции является компенсаторной реакцией на предстоящую кровопотерю в родах.

С целью динамической оценки состояния фетоплацентарной системы в сроке 26–28, 32–34 и 36–38 недель гестации выполнялись ультразвуковое исследование, доплерометрия и кардиотокография плода.

Анализируя данные доплерометрии накануне родоразрешения, нами установлено, что у женщин с преморбидным фоном в сравнении с группой здоровых беременных отмечалась тенденция к увеличению показателей систолического диастолического отношения (СДО) в маточных артериях и в артериях пуповины. При нарастании степени тяжести гестоза имело место достоверное повышение СДО как в маточных артериях ($p < 0,05$), так и в артериях пуповины ($p < 0,05$) и даже в аорте плода (табл. 3.9). Параллельно с увеличением СДО отмечено повышение индекса резистентности (ИР) как в маточных артериях, так и в артериях пуповины плода, а также изменение пульсационного индекса (ПИ) в средней мозговой артерии и аорте плода в сторону его роста. Причем наиболее выраженные изменения наблюдались у беременных с сочетанным гестозом средней и тяжелой степени ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушениях не только маточного, но и фетоплацентарного кровотока. Среди обследованных нами женщин в 4 случаях (средняя степень тяжести гестоза — 2 и тяжелая степень — 2) были диагностированы критические показатели функционирования фетоплацентарного комплекса, что выражалось в увеличении в аорте плода СДО до 7,0; ПИ — 2,2; ИР — 0,84 и потребовало досрочного экстренного абдоминального родоразрешения женщин в интересах плода.

Таблица 3.9

Показатели доплерометрии у обследованных групп женщин

Некоторые показатели доплерометрии	Группы обследованных женщин				
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 256)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			Здоровые беременные (n = 62)
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
СДО в правой маточной артерии	2,40 ± 0,03	2,55 ± 0,36	3,50 ± 0,22*	3,93 ± 0,70*	2,13 ± 0,18
СДО в левой маточной артерии	2,59 ± 0,23	2,62 ± 0,47	3,04 ± 0,26*	4,21 ± 0,56*	2,20 ± 0,06
СДО в артериях пуповины	2,61 ± 0,26	2,85 ± 0,34*	3,60 ± 0,41*	3,91 ± 0,61*	2,32 ± 0,02
СДО в аорте плода	3,62 ± 0,01	3,93 ± 0,01*	4,42 ± 0,02*	4,44 ± 0,01*	3,42 ± 0,02
Пульсационный индекс в средней мозговой артерии плода	2,13 ± 0,01	2,23 ± 0,02	2,41 ± 0,19*	2,63 ± 0,10*	2,04 ± 0,08
Пульсационный индекс аорты плода	2,21 ± 0,07	2,91 ± 0,03*	3,22 ± 0,03*	3,21 ± 0,04*	2,07 ± 0,08
Индекс резистентности маточных артерий	0,40 ± 0,04	0,51 ± 0,06	0,54 ± 0,03*	0,60 ± 0,06*	0,39 ± 0,05
Индекс резистентности артерий пуповины	0,57 ± 0,01	0,59 ± 0,02	0,68 ± 0,01*	0,72 ± 0,02*	0,56 ± 0,05

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы плода согласно данным кардиотокографии (КТГ) позволила выявить прямую корреляционную зависимость усугубления фетоплацентарной недостаточности (ФПН) с нарастанием тяжести сочетанного гестоза. Так, у 24 женщин на фоне тяжелого гестоза были выявлены выраженные изменения на КТГ: вариабельность базального ритма плода с амплитудой менее 5 ударов в минуту (4), синусоидальный ритм с пролонгированными осцилляциями с амплитудой 5–15 ударов в минуту (6), поздние децелерации (9). Указанные изменения свидетельствовали о развитии острой внутриматочной гипоксии, что явилось показанием к экстренному родоразрешению беременных путем кесарева сечения в $36,2 \pm 0,4$ недели гестации.

Как следует из таблицы 3.10, у женщин с наличием факторов риска развития гестоза наиболее частыми другими осложнениями беременности были угроза ее прерывания (11,7 %), несвоевременное излитие околоплодных вод (6,8 %), анемии (7,7 %) и кольпиты (6,4 %).

Таблица 3.10

Осложнения течения беременности у обследованных женщин

Течение беременности	Группы обследованных женщин				Здоровые беременные (n = 62)
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Ранний токсикоз	13 (4,9 %)	27 (3,4 %)	12 (5,6 %)	6 (7,4 %)	3 (4,8 %)
Анемия беременных: – легкой степени – средней степени	17 (6,6 %) 3 (1,1 %)	20 (2,5 %) 3 (0,4 %)	19 (8,9 %) 10 (4,7 %)	8 (9,9 %) 4 (4,9 %)	4 (6,5 %) –
Угроза прерывания беременности	3 (11,7 %)	46 (5,9 %)	31 (14,5 %)	13 (16,0 %)	5 (8,1 %)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	–	1 (0,1 %)	2 (0,9 %)	3 (2,5 %)	–
Несвоевременное излитие околоплодных вод	18 (6,8 %)	61 (7,8 %)	18 (8,4 %)	10 (12,3 %)	3 (4,8 %)
Кольпит	17 (6,4 %)	29 (3,7 %)	23 (10,7 %)	12 (4,8 %)	4 (6,5 %)
Многоводие	3 (1,1 %)	7 (0,9 %)	9 (4,2 %)	3 (3,7 %)	1 (1,6 %)
Фетоплацентарная недостаточность	7 (2,6 %)	19 (2,4 %)	10 (4,7 %)	9 (11,1 %)	1 (1,6 %)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю.

У женщин с клиническими признаками гестоза легкой степени наиболее частыми осложнениями являлись несвоевременное излитие околоплодных вод (7,8 %) и угроза прерывания беременности (5,9 %). Следует отметить, что у женщин с гестозом легкой степени анемия диагностировалась в 2–2,5 раза реже в сравнении со здоровыми беременными и в группе пациенток с наличием преморбидного фона к развитию гестоза ($p < 0,05$). При нарастании тяжести гестоза

за чаще выявлялись такие осложнения, как ранний токсикоз (7,4 %), угроза прерывания беременности (16,0 %), несвоевременное излитие околоплодных вод (12,3 %), кольпит (14,8 %) и достоверно чаще фетоплацентарная недостаточность (1,6 %, $p < 0,05$). В группе здоровых беременных женщин наиболее часто наблюдались угроза прерывания беременности (8,1 %), анемия легкой степени (6,5 %), кольпит (6,5 %) и значительно реже — многоводие (1,6 %) и фетоплацентарная недостаточность (1,6 %). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты диагностирована в сроке гестации 37 недель у 2 женщин при средней и у 3 — при тяжелой степени гестоза, что явилось основанием для их экстренного абдоминального родоразрешения.

Анализ особенностей течения родов у обследованных показал, что без осложнений роды не протекали ни у одной беременной основных групп наблюдений (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Особенности течения родов у обследованных женщин

Основные показатели	Группы обследованных женщин				
	Беременные с факторами риска развития позднего гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			Здоровые беременные (n = 62)
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Продолжительность родов, ч	10,4 ± 1,5	9,4 ± 1,1	8,7 ± 1,2	10,2 ± 0,8	9,6 ± 1,2
Несвоевременное излитие околоплодных вод	36 (13,6 %)	213 (27,1 %)*	72 (33,6 %)*	28 (34,6 %)*	5 (8,1 %)
Объем кровопотери, мл	328 ± 17	290 ± 23	340 ± 28	427 ± 14	240 ± 20
Прогрессирование гестоза	20 (7,5 %)	106 (13,5 %)	13 (6,1 %)	8 (9,9 %)	—
Слабость родовой деятельности	9 (3,4 %)	38 (4,8 %)	19 (8,9 %)	6 (7,4 %)	4 (6,5 %)
Дискоординация родовой деятельности	7 (2,6 %)	75 (9,6 %)	8 (3,7 %)	10 (12,3 %) ^v	—
Ручное обследование полости матки	12 (4,6 %)	34 (4,3 %)	—	12 (14,8 %) ^v	—
Кютераж полости матки	16 (6,0 %)	23 (2,9 %)	48 (22,4 %)*	59 (72,8 %)*	1 (1,6 %)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контролю; ^v $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к группе риска развития гестоза.

Если в группе здоровых женщин несвоевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в 8,1% случаев, слабость родовой деятельности в 6,5 %, а кютераж полости матки лишь в 1 (1,6 %) случае ввиду задержки частей плаценты, то при наличии факторов риска развития гестоза в 6 % случаев роды осложнялись аномалиями родовой деятельности, в 3,4 % слабостью родовой деятельности и в 2,6 % — дискоординацией родовой деятельности. Кроме того, среди пациенток этой группы прогрессирование гестоза отмечено у 20 (7,5 %).

Среди рожениц с клиническими проявлениями гестоза осложнения в родах наблюдались значительно чаще ($p < 0,05$) и проявлялись: несвоевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в виде слабости и дискоординации родовой деятельности даже на фоне легкой степени тяжести гестоза. В родах, несмотря на интенсивное лечение отмечено прогрессирование гестоза у 13,5 % рожениц с легкой степенью, у 6,1 % со средней и у 9,9 % с тяжелой степенью патологического процесса.

В основных группах обследованных отмечена наиболее высокая частота инструментального опорожнения полости матки ввиду ее гипотонии (26,2 %) и дефекта последа (8,5 %). У 65,3 % женщин на фоне средней и тяжелой степени гестоза с целью профилактики послеродового инфицирования проводился лечебный кюретаж полости матки.

Оперативному родоразрешению подвергались 21 (7,9 %) женщина с наличием преморбидного фона для развития гестоза, 88 (11,2 %) с гестозом легкой степени и 40 (18,7 %) — со средней степенью тяжести заболевания при наличии у них 2–3 к этому показаний. Каждая третья беременная с тяжелой степенью гестоза родоразreshалась путем операции кесарева сечения (35,8 %), преимущественно в экстренном порядке. В основных группах наблюдения в 4,9 % случаев были наложены акушерские щипцы, а в 6,2 % производилась вакуум-экстракция плода. Причем частота плановых операций кесарева сечения составила 62 %, экстренных — 38 %.

Фетоплацентарная недостаточность, проявлявшаяся в виде острой и хронической внутриматочной гипоксии, диагностирована в 3 случаях в I группе и в 62 (5,7 %) у беременных с клиническими проявлениями гестоза, причем при легкой степени — у 13 (1,7 %), при средней — у 30 (14 %) и при тяжелой — у 19 (23,5 %) пациенток. Следует отметить, что в группе здоровых беременных операции кесарева сечения подвергалась лишь одна женщина при наличии первичной слабости родовой деятельности и угрожающей гипоксии плода. Безусловно, все родильницы с сочетанным гестозом тяжелой и средней степени тяжести продолжали интенсивное лечение и наблюдались не только акушерами-гинекологами, но реаниматологами и другими профильными специалистами.

Течение послеродового периода достоверно чаще осложнялось анемией (17,0 %), гипотоническим кровотечением, послеродовым эндометритом у родильниц с наличием факторов риска. В группе контроля в послеродовой период осложнения наблюдались лишь у 2 женщин и проявлялись анемией легкой степени (1) и лохиометрой (1).

Оценка состояния новорожденных представлена в таблице 3.12. Масса новорожденных в группе контроля составила 3420 ± 242 г, в группе женщин с наличием преморбидного фона — 3050 ± 470 г. У родильниц с клиническими признаками гестоза прослеживалась тенденция к уменьшению массы тела новорожденных (2885 ± 536 г), что, по-видимому, было связано с развитием у пациенток в процессе гестации фетоплацентарной недостаточности. У этих же детей имело место снижение оценки в баллах по шкале Апгар как на первой, так и на пятой минуте после рождения, наиболее выраженное при среднетяжелом те-

чении гестоза. Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 24 (2,2 %) новорожденных, причем при наличии у матери гестоза легкой степени — у 4 (0,5 %) детей, средней степени — у 9 (4,2 %) тяжелой степени — у 11 (13,6 %). Установлена прямая связь тяжести гестоза с частотой и степенью задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Так, при позднем гестозе легкой степени ЗВУР I степени отмечена в 1,9 %, средней степени — в 4,7 %, тяжелой степени — в 8,6 % наблюдений. ЗВУР II степени выявлена в 10 (3,4 %) случаях при среднетяжелом течении позднего гестоза.

Таблица 3.12

Состояние новорожденных у женщин обследованных групп

Исследованные показатели	Группы женщин				Здоровые беременные (n = 62)
	Беременные с факторами риска развития гестоза (n = 265)	Беременные с клиническими проявлениями поздних гестозов			
		легкой степени (n = 786)	средней степени (n = 214)	тяжелой степени (n = 81)	
Масса новорожденных, г	3150 ± 470	3100 ± 665	3020 ± 561	2885 ± 536	3420 ± 242
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	8,0 ± 0,4	8,0 ± 0,8	7,7 ± 0,6	6,3 ± 0,5*	8,6 ± 0,3
Оценка по шкале Апгар на 5 мин	8,1 ± 0,3	7,9 ± 0,4	7,4 ± 0,3*	7,0 ± 0,3*	8,9 ± 0,2

Примечание: * p < 0,05 — разница достоверна по отношению к контролю.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

– Беременность, осложненная поздним гестозом, чаще встречалась среди первобеременных и первородящих женщин в возрасте 25 лет и старше, особенно при наличии у них избыточной массы тела (ИМТ $30,1 \pm 1,13$ кг/м²).

– Достоверно чаще (p < 0,05) наблюдался сочетанный гестоз (88,3 %) на фоне экстрагенитальной патологии: сердечно-сосудистой системы — в 49,1 %, эндокринной системы — в 31,2 %, органов дыхания — в 26,8 %, в то же время чистые формы позднего гестоза отмечены в 11,7 % случаях.

– Согласно данным гематологических исследований к маркерам сочетанного гестоза относятся: количество тромбоцитов, содержание общего белка, антитромбина III, АЧТВ на фоне увеличения уровня фибриногена, Д-димеров и биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ).

– Беременность при наличии клинических проявлений сочетанного гестоза достоверно чаще протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности. Течение родов при этом достоверно чаще осложнялось преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности, инструментальным опорожнением полости матки.

– При прогрессировании позднего гестоза происходят нарушения в маточноплацентарном и фетоплацентарном кровотоках, приводящие к развитию хронической или острой внутриматочной гипоксии плода, синдрома внутриут-

робной задержки его развития, что обусловило высокую частоту оперативного родоразрешения и ухудшение состояния новорожденных.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СОЧЕТАННОМ ГЕСТОЗЕ

В сложной системе гемостаза особое место принадлежит тромбоцитам — универсальным клеточным регуляторам изменения агрегатного состояния крови. От их морфофункционального состояния зависит степень адаптации системы гемокоагуляции к течению беременности, предстоящим родам и возникновению такого осложнения гестации как гестоз [321].

4.1. АГРЕГАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Агрегацию тромбоцитов исследовали с применением компьютеризированного анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 научно-производственного центра Солар-2000 (Минск, РБ). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрациях $2,4 \times 10^{-5}$; $2,4 \times 10^{-6}$; $1,2 \times 10^{-6}$ и $2,4 \times 10^{-7}$ моль.

Для исследования агрегационной способности тромбоцитов и определения в них содержания цАМФ и цГМФ кровь у беременных брали из вены утром натощак с 8 до 9 часов утра при ее свободном истечении из иглы в пластмассовые пробирки с обязательным контролированием отсутствия в течение месяца приема препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении объемов 9:1.

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали методом центрифугирования цитратной крови при 200g в течение 5 мин при температуре 18 °С. Бестромбоцитарную плазму (БТП) получали после отбора из пробирок ОТП и последующего их центрифугирования при 650g в течение 15 мин. Количество тромбоцитов в ОТП довели до 2×10^8 кл/мл добавлением бестромбоцитарной плазмы. На агрегатограммах определяли степень агрегации и скорость агрегации тромбоцитов [118].

Исследовать агрегационную способность тромбоцитов возможно различными активаторами, в том числе добавляя в обогащенную тромбоцитами плазму АДФ в различных концентрациях (инструкция). Низкие концентрации АДФ (10^{-7} М) используются для оценки повышенной агрегационной способности тромбоцитов, а более высокие концентрации АДФ (10^{-6} М) позволяют обнаружить бифазные процессы (первичную и вторичную стадии агрегации тромбоцитов). Ответные реакции тромбоцитов на более высокие концентрации АДФ (10^{-5} М) позволяют диагностировать состояния, угрожающие кровотечениями.

Данные наших исследований свидетельствуют, о том, что в ответ на действие высоких концентраций АДФ ($2,4 \times 10^{-5} \text{M}$) агрегационная способность тромбоцитов у здоровых беременных женщин, имевших факторы риска развития гестоза и у женщин с клиническими признаками гестоза достоверно не различалась (рис. 4.1)

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий агрегационной способности тромбоцитов при действии АДФ в высоких концентрациях у беременных женщин независимо от особенностей течения у них беременности. Поэтому высокие концентрации АДФ не могут быть применены для диагностики гестоза.

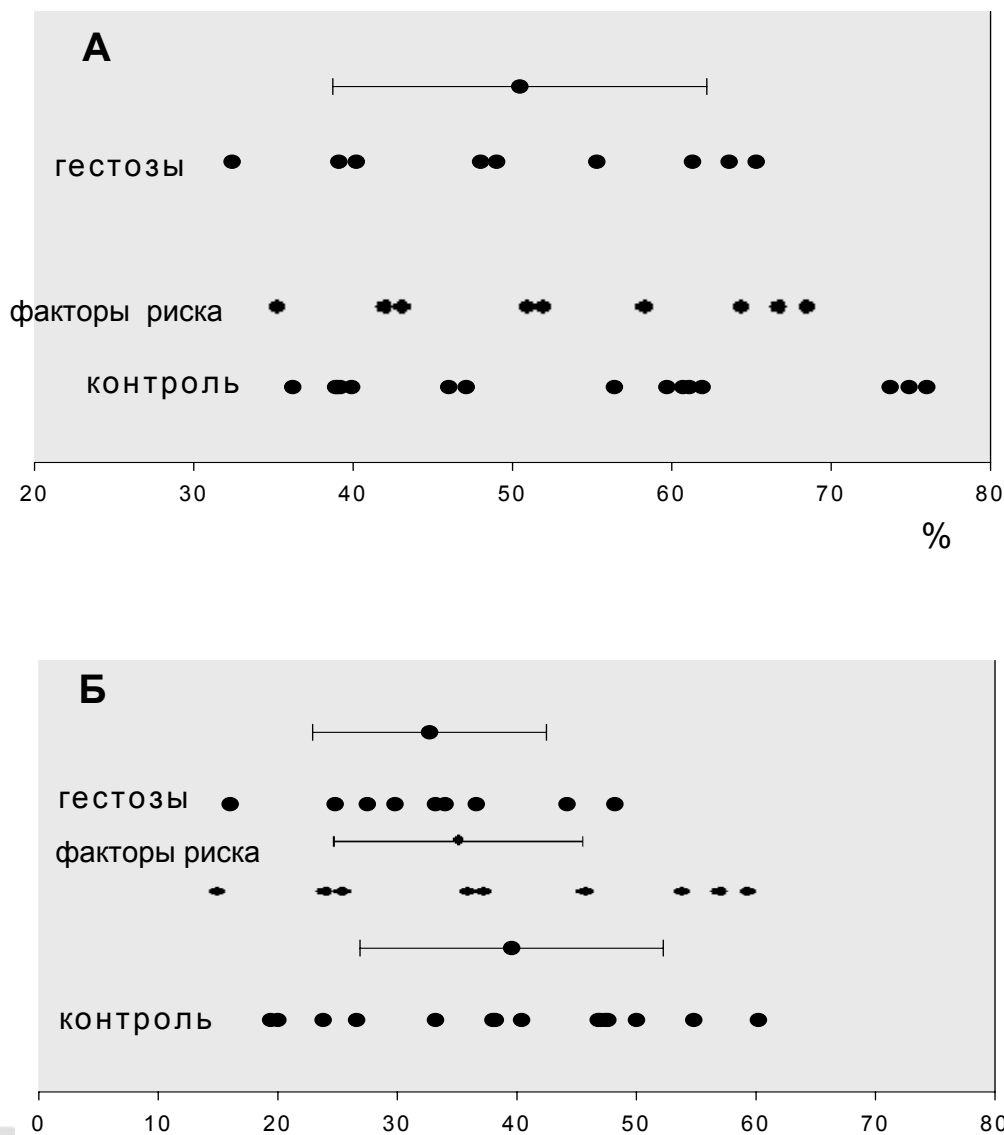


Рис. 4.1. Степень агрегации (А) и скорость агрегации (Б) тромбоцитов у обследованных женщин при стимуляции АДФ в концентрации ($2,4 \times 10^{-5} \text{M}$)

У женщин с нормально протекавшей беременностью в ответ на действие АДФ в концентрации $2,4 \times 10^{-6} \text{M}$ чаще была отмечена агрегация тромбоцитов необратимого характера (87 %) и реже — обратимого (13 %). В то же время у беременных с наличием факторов риска развития гестоза агрегация тромбоци-

При воздействии АДФ в низких концентрациях ($2,4 \times 10^{-7}$ М) на тромбоциты женщин с физиологически протекавшей беременностью степень и скорость их агрегации были относительно низкими: $1,40 \pm 0,21$ % и $2,60 \pm 0,44$ %/мин, соответственно. В группе беременных с факторами риска развития гестоза при индукции агрегации АДФ в указанной концентрации достоверно увеличивалась скорость и степень агрегации: $3,26 \pm 0,47$ % и $4,38 \pm 0,51$ %/мин, соответственно. При появлении клинических признаков гестоза, соответствовавших их лёгкой и средней степени, имело место достоверное увеличение как степени, так и скорости агрегации. Причем, при легком течении гестоза степень агрегации увеличивалась в 3,7 раза, скорость агрегации — в 2,9 раза, а при средней степени — в 5,3 раза и 3,5 раза, соответственно. Вместе с тем нами выявлено снижение агрегационной активности тромбоцитов у беременных женщин с тяжелым течением гестоза, причем и степень, и скорость агрегации были ниже, чем у беременных с физиологическим течением гестации ($p > 0,05$), что свидетельствует о наступлении декомпенсации системы гемостаза вследствие перехода приспособительных механизмов регуляции в патологические. Следует отметить, что при использовании низких концентраций АДФ агрегация была обратимой в 98,2 % случаев.

Однако в другой группе беременных женщин с гестозами, в которой отмечались необратимые агрегационные процессы, отмечены более высокие показатели агрегации в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях $2,4 \times 10^{-6}$ и $2,4 \times 10^{-7}$ М по сравнению с этими показателями агрегации тромбоцитов у женщин с нормально протекавшей беременностью (табл. 4.1)

Таблица 4.1

Показатели агрегационной способности тромбоцитов у беременных женщин при действии АДФ в концентрации $2,4 \times 10^{-7}$ М

Концентрация АДФ, М	Группы обследования	Степень агрегации, %	Скорость агрегации, %/мин
$2,4 \cdot 10^{-7}$	Беременные с факторами риска (n = 63)	$3,26 \pm 0,47^*$	$4,38 \pm 0,51^*$
	Беременные с гестозом:		
	а) легкой степени (n = 58)	$5,22 \pm 0,81^*$	$7,57 \pm 0,66^*$
	б) средней степени (n = 45)	$7,39 \pm 1,01^*$	$9,07 \pm 1,98^*$
	в) тяжелый гестоз (n = 32)	$1,12 \pm 0,19^{\vee}$	$2,24 \pm 0,31^{\vee}$
	Беременные с нормально протекавшей беременностью (n = 58)	$1,40 \pm 0,21$	$2,60 \pm 0,44$

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверные различия по отношению к контролю;
 $\vee p < 0,05$ — достоверные различия по отношению к данным у женщин с легкой и средней степенью тяжести гестоза.

Каковы же причины столь разнородных реакций тромбоцитов беременных женщин с гестозами на действие низких концентраций АДФ? Данные литературы [474] свидетельствуют о том, что различия в ответных реакциях тромбоцитов на низкие концентрации АДФ при гестозах могут возникать, во-первых, из-за разницы в сроках беременности. Обнаружено, что повышенная агрегация тромбоцитов под влиянием коллагена, АДФ, ФАТ может иметь место

у женщин на ранних сроках беременности [206]. В таких случаях у большинства обследованных женщин впоследствии проявлялись симптомы гестоза. Характер реактивности тромбоцитов на АДФ на поздних сроках беременности может определяться тяжестью гестоза [402, 405]. Следовательно, тестирование функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин низкими концентрациями АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$ М) позволяет не только диагностировать гестозы на доклинической стадии, но и дифференцировать их тяжесть. При этом необходимо обращать внимание на сезон, в период которого проводится обследование женщин и анализируется состояние тромбоцитарной активности. В летний период, особенно в жаркие дни, как правило, тромбоциты имеют низкую активность, как в норме, так и при патологических состояниях [107].

Следует также отметить случаи абсолютно нетипичных (индивидуальных) реакций тромбоцитов на действие АДФ в разных концентрациях: у двух из общего числа обследованных нами пациенток с гестозами не обнаружено зависимости степени агрегации от концентрации АДФ.

Таким образом, использование низких концентраций АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$ М) для тестирования функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин позволяет на доклинической стадии обследования женщин выделить группу риска развития гестоза.

4.2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

С целью установления роли циклических нуклеотидов в трансформации функциональных свойств тромбоцитов при сочетанном гестозе нами определено содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах и сосудах ворсин плаценты.

Для определения содержания циклических нуклеотидов в тромбоцитах суспензию тромбоцитов (ОТП) (2×10^8 кл/мл) инкубировали в течение 3 мин при температуре 37 °С и постоянном перемешивании. Разрушение тромбоцитов осуществляли после добавления этанола в соотношении 1:9 нагреванием на водяной бане (90 °С) в течение 2 мин. Полученный после центрифугирования супернатант выпаривали в вакуумном испарителе при температуре 50 °С. Сухие образцы использовали для определения количества цАМФ и цГМФ с помощью радиоизотопных методов, специфических для каждого вида нуклеотида (наборы реактивов РИОцАМФ-йод125-М-ИБОХ и РИОцГМФ-йод125-М-ИБОХ НАН РБ). Содержание циклических нуклеотидов, а также базальную и стимулированную АДФ активности аденилат- и гуанилатциклазы рассчитывали на 10^8 кл. Время активации АДФ аденилат- и гуанилатциклазы выбирали исходя из данных агрегационных кривых для каждого образца (в пределах 1–2 мин) [131].

Регуляция большинства биологических процессов в клетке осуществляется универсальными внутриклеточными мессенджерами: циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ).

Для объяснения изменений агрегационной способности тромбоцитов при гестозе важными являются сведения о внутриклеточном уровне в них цАМФ и

цГМФ, от содержания которых в цитоплазме тромбоцитов зависит и их реакция на индукторы агрегации.

Наши исследования показали, что у здоровых беременных женщин и беременных с факторами риска развития гестоза различия в показателях содержания цАМФ в тромбоцитах оказались статистически недостоверными (табл. 4.2).

При развитии клинических признаков гестоза и с утяжелением степени его тяжести имеют место достоверное увеличение содержания цАМФ в тромбоцитах ($p < 0,05$). Вместе с тем следует отметить, что у женщин группы риска развития гестоза достоверно повышалось содержание цГМФ в тромбоцитах, уровень которого еще больше увеличивался при развитии гестоза и утяжелении его течения (табл. 4.3). Наряду с увеличением количества циклических нуклеотидов нами выявлен также достоверный рост базальной и АДФ индуцированной активности как аденилатциклазы, так и гуанилатциклазы (табл. 4.2, 4.3).

Таблица 4.2

Содержание цАМФ и активность аденилатциклазы в тромбоцитах обследованных женщин

Состояние женщин	Содержание цАМФ, пМоль/108 кл	Активность АЦ, пМоль/мин·10 ⁸ кл		
		Базальная	АДФ (2,4 × 0-6М)	АДФ (2,4 × 10-7М)
Беременные с факторами риска (n = 52)	0,24 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,16 ± 0,03*	0,17 ± 0,04*
Беременные с гестозом легкой степени (n = 49)	0,51 ± 0,01*	0,34 ± 0,02*	0,48 ± 0,02*	0,40 ± 0,03*
Беременные с гестозом средней степени (n = 42)	0,62 ± 0,02*	0,46 ± 0,02*	0,57 ± 0,03*	0,51 ± 0,03*
Беременные с тяжелым гестозом (n = 29)	0,70 ± 0,03*	0,52 ± 0,04*	0,64 ± 0,06*	0,69 ± 0,04*
Здоровые беременные (n = 56)	0,19 ± 0,05	0,081 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01

Примечания: * $p < 0,05$ — достоверные различия по отношению к контрольной группе.

Сравнительный анализ этих данных с результатами исследования агрегационной способности тромбоцитов подводит к выводу о том, что отсутствие различий в реакциях тромбоцитов на АДФ в высоких концентрациях у женщин обследованных групп, определяется сходными значениями базальной и АДФ-стимулированной активностей и, следовательно, близкими величинами содержания в них циклических нуклеотидов — основных модуляторов агрегации. Нами также прослежена активность аденилатциклазной системы тромбоцитов женщин обследованных групп в родах. Выявлено, что у беременных с физиологически протекавшей беременностью в родах аденилатциклазная активность в тромбоцитах повышалась, достигая $0,25 \pm 0,03$ и достоверно не отличалась от ее активности в тромбоцитах рожениц с факторами риска развития гестоза ($0,21 \pm 0,03$). Также установлено, что при наличии гестоза в родах у женщин активность АЦ повышается еще больше и достигает величины $0,69 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Таким образом, уменьшение функциональной активности тромбоцитов при течении беременности и родов является физиологически необходимым. У рожениц с признаками гестоза внутриклеточные уровни цАМФ и цГМФ достоверно повышены ($p < 0,05$) в сравнении с их значениями у женщин без патологии, что, вероятно, указывает на превышение необходимого уровня снижения агрегационной способности тромбоцитов и возникновение угрозы кровотечения. Очевидно, при гестозе механизмы, контролирующие физиологические пределы снижения активности тромбоцитов, нарушаются [319, 320].

Причиной повышения базальных уровней цАМФ и цГМФ в тромбоцитах беременных женщин без патологии и с гестозом может быть снижение активности фосфодиэстераз и/или повышение активности ферментов, синтезирующих эти циклические нуклеотиды [481, 535]. Исследования аденилат- и гуанилатциклазной активности тромбоцитов у здоровых беременных и с гестозом свидетельствуют о значительном повышении ферментативного синтеза цАМФ и цГМФ. У женщин с гестозом активность ферментов АЦ и ГЦ в тромбоцитах были достоверно выше, чем у беременных без патологии (табл. 4.2, 4.3) [328].

Таблица 4.3

**Содержание цГМФ и активность гуанилатциклазы
в тромбоцитах беременных женщин**

Состояние женщин	Содержание цГМФ, пМоль/108 кл	Активность ГЦ, пМоль/мин·108 кл
Беременные с факторами риска (n = 52)	0,017 ± 0,002*	0,018 ± 0,001
Беременные с гестозом легкой степени (n = 49)	0,048 ± 0,003*	0,036 ± 0,003*
Беременные с гестозом средней степени (n = 42)	0,055 ± 0,003*	0,046 ± 0,004*
Беременные с тяжелым гестозом (n = 29)	0,064 ± 0,004*	0,057 ± 0,003*
Здоровые беременные (n = 56)	0,011 ± 0,001	0,014 ± 0,001

Примечания: * $p < 0,05$ — достоверные различия по отношению к данным здоровых беременных женщин.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении при гестозах как нестимулированной, так и стимулированной активности АЦ тромбоцитов, возможно, вследствие произошедших модификаций рецепторов и G-белков.

Проведенные исследования указывают на необходимость учитывать при лечении гестоза характер индивидуальных реакций тромбоцитов на АДФ, тенденции и динамику изменений исследованных показателей. Для принятия решения по методам лечения тяжелых форм гестоза принимать во внимание также данные о количественном содержании тромбоцитов в крови у беременных женщин с гестозами, поскольку утяжеление процесса происходит при постепенном, но значительном снижении числа тромбоцитов [284, 321].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при физиологически протекавшей беременности главным регуляторным механизмом, ответственным за снижение агрегационной способности тромбоцитов является аденилатциклазная система, а при наличии факторов риска или клинических признаков гестоза в этот процесс дополнительно вовлекается гуанилат-

цикловая система (ГЦС). В тромбоцитах женщин с тяжелым течением гестоза снижению агрегационной способности тромбоцитов способствует значительный рост активности системы аденилат- и гуанилатциклазы. Это может указывать на нарушение приспособительных механизмов системы гемостаза, реализующихся с участием тромбоцитов.

4.3. КОНЦЕНТРАЦИЯ КАТИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ЦИТОПЛАЗМЕ ТРОМБОЦИТОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Определение концентрации кальция в цитоплазме тромбоцитов проводили с применением зонда fura-2/AM (Calbiochem, США, 2001) на спектрофлуориметре LSF 222, 2000 производства «Солар-2000» (Минск, РБ). Для нагрузки тромбоцитов флуоресцентным зондом 5 мкл 1 ммоль fura-2/AM, растворенного в диметилсульфоксиде, добавляли к 2 мл обогащенной тромбоцитами плазмы и помещали в термостатируемую при 37 °С кювету на 45 мин.

Затем тромбоциты отмывали от плазмы, суспендировали в конечной концентрации $2,5 \times 10^9$ кл/мл в среде, содержащей 10 ммоль буфера HEPES, 135 ммоль NaCl, 5 ммоль KCl, 1 ммоль Na_2HPO_4 , 0,1 % бычьего сывороточного альбумина, 5 ммоль глюкозы (pH 7,4). В термостатируемую при 37 °С кювету спектрофлуориметра вносили 1,8 мл буферной среды описанного выше состава, дополнительно содержащей 1 ммоль CaCl_2 и 200 мкл приготовленной суспензии тромбоцитов (конечная концентрация $2,5 \times 10^8$ кл/мл), и регистрировали интенсивность флуоресценции пробы при 510 нм (возбуждение при 340 и 380 нм) в течение 4 мин с температурным режимом 37 °С и при перемешивании. После этого для расчета концентрации внутриклеточного Ca^{2+} определяли максимальную интенсивность флуоресценции пробы: к образцам добавляли дигитонин в конечной концентрации 50 мкмоль. Далее определяли минимальную интенсивность флуоресценции пробы, добавляя к образцам тромбоцитов MnCl_2 в конечной концентрации 3 ммоль. По полученным значениям интенсивности вычисляли базовую концентрацию кальция в цитоплазме тромбоцитов.

С целью изучения влияния циклических нуклеотидов на содержание катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов в термостатируемую при 37 °С кювету спектрофлуориметра вносили 1,8 мл буферной среды, дополнительно содержащей 1 ммоль CaCl_2 и 200 мкл приготовленной суспензии тромбоцитов, и регистрировали интенсивность флуоресценции пробы при 510 нм (возбуждение при 340 и 380 нм) в течение 4 мин при температуре 37 °С и перемешивании. Затем в суспензию клеток вносили 20 мкм дибутирильного аналога цАМФ (дБ-цАМФ), цАМФ или цГМФ в конечной концентрации 0,1 ммоль, регистрируя интенсивность флуоресценции пробы в течение 4 мин при температуре 37 °С и перемешивании. В дальнейшем для расчета концентрации внутриклеточного Ca^{2+} определяли: максимальную интенсивность флуоресценции пробы, добавляя к образцам тромбоцитов дигитонин в конечной концентрации 50 мкмоль, и минимальную интенсивность флуоресценции пробы, добавляя к

образцам тромбоцитов $MnCl_2$ в конечной концентрации 3 ммоль. По полученным значениям интенсивности пробы определяли концентрацию катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов на фоне действия циклических нуклеотидов (В. Н. Титова, 2004).

Концентрацию цитоплазматического кальция в тромбоцитах рассчитывали по формуле:

$$[Ca^{2+}]_{вн} = K_d \cdot (F - F_{мин}) / (F_{макс} - F) \cdot (I_{своб} / I_{связ}),$$

где K_d — константа диссоциации комплексов зонда fura-2 с кальцием, равная 224 нмоль; F — отношение значений базовых интенсивностей флуоресценции пробы, измеренных при двух длинах волн возбуждения — 340 и 380 нм; $F_{мин}$ — отношение минимальных значений интенсивности флуоресценции пробы, измеренных при 340 и 380 нм; $F_{макс}$ — отношение максимальных значений интенсивности флуоресценции пробы, измеренных при 340 и 380 нм; $I_{своб}$ и $I_{связ}$ — интенсивности флуоресценции свободного (не связанного с кальцием) и связанного с кальцием зонда fura-2 при длине волны возбуждения 380 нм.

Как отмечалось выше, развитие гестоза сопряжено с выраженными повреждениями в организме системы гемостаза, в том числе со сдвигами агрегационной активности тромбоцитов. Учитывая участие катионов кальция в контроле агрегационной активности клеток, при выполнении настоящей работы нами исследовано содержание катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов женщин с неосложненной беременностью, гестозами на доклинической стадии развития и клиническими их проявлениями.

На рисунке 4.3 представлены результаты содержания цитоплазматических катионов кальция в тромбоцитах, выделенных из крови обследованных женщин в сроке 36–38 недель беременности. Из рисунка следует, что концентрация кальция в цитоплазме тромбоцитов женщин с нормально протекавшей беременностью составляла $80,1 \pm 3,3$ нМ. Концентрация цитоплазматического кальция в тромбоцитах женщин с гестозами на доклинической стадии его развития выше на 16 % по сравнению с неосложненной беременностью и составляла $95,2 \pm 5,2$ нМ ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения концентрации кальция в тромбоцитах у беременных с поздними сочетанными гестозами, вероятно, наступает раньше, чем развиваются основные симптомы этого осложнения беременности.

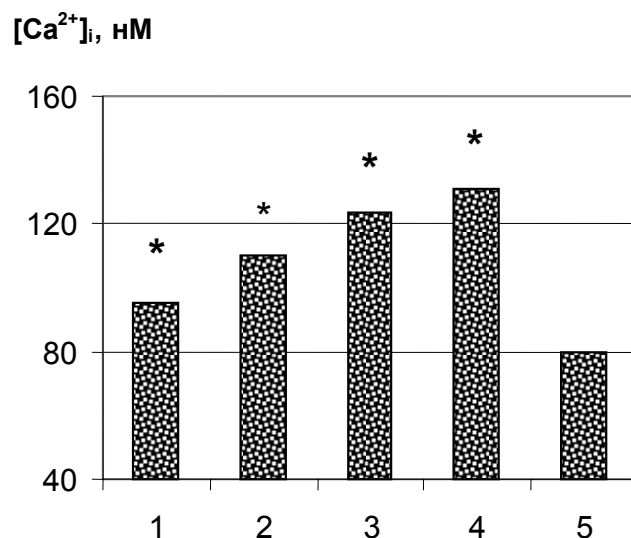


Рис. 4.3. Базовая концентрация катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов беременных женщин с факторами риска развития гестоза (1) и гестозами с клиническими проявлениями: легкой степени (2), средней степени (3) и тяжелой степени (4) и с нормально протекавшей беременностью (5)

Примечание: $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к контролю.

При гестозе с клиническими проявлениями, соответствующими легкой степени тяжести болезни, содержание катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов составляло $109,8 \pm 6,4$ нМ, что больше на 28 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. С утяжелением степени гестоза пропорционально увеличивался уровень цитозольного кальция: при средней степени — $123,7 \pm 7,7$ нМ, при тяжелом течении — $131,2 \pm 7,9$ нМ ($p < 0,05$) [347].

Проведенные параллельно исследования по определению содержания ионизированного кальция в плазме крови у обследованных групп женщин не выявило существенных сдвигов в их уровне: в группе беременных с факторами риска уровень кальция в плазме крови составил $2,03 \pm 0,13$, наличия гестоза — $2,20 \pm 0,06$, а при физиологически протекавшей беременности — от $2,36 \pm 0,15$ до $2,10 \pm 0,24$ ($p > 0,05$), что свидетельствует о постоянстве этого показателя внутренней среды организма.

Следовательно, содержание катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов беременных женщин с гестозом на доклинической стадии и с клиническими проявлениями было достоверно выше по сравнению с этими показателями у женщин контрольной группы. Наблюдавшийся эффект можно объяснить увеличением уровня цАМФ, который приводит к мобилизации Ca^{2+} в цитоплазму клеток. Наши исследования согласуются с мнением D. Felferming-Borhm et al. (2000), что в тромбоцитах женщин с гестозом образуется больше тромбоксана A_2 , который активизирует аденилатциклазу и повышает таким образом уровень цАМФ [535]. Кроме того, в стенках кровеносных сосудов при позднем гестозе снижается образование простаглицлина, являющегося природным антагонистом тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов, а в крови отмечается повышенный уровень тромбина, который ингибирует аденилатциклазу тромбоцитов, а одновременное увеличение концентрации цАМФ индуцирует их агрегацию. Взаимодействие тромбоцитов с агрегирующими агентами на рецепторном

уровне в результате каскада биохимических реакций может также приводить к повышению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и изменению функциональной активности тромбоцитов [193, 194, 539, 565].

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено: уровень цитозольного кальция в тромбоцитах наступает еще на доклинической стадии развития гестоза и увеличивается пропорционально тяжести прогрессирования гестоза (при легкой степени в 1,4 раза, при средней — в 1,5 раза, при тяжелой — в 1,6 раза по сравнению с физиологически протекавшей беременностью) [347].

4.4. ПРОТЕАЗОИНДУЦИРОВАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Протеазоиндуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью автоматизированного агрегометра AP 2110 (Солар-2000, Минск, РБ).

Перед регистрацией агрегатограммы в термостатируемую при 37 °С пластиковую кювету агрегометра вносили 450 мкл обогащенной тромбоцитами плазмы и фосфатно-солевого буфера, рН 7,35 в модификации Дюльбеко (137 ммоль NaCl; 2,68 ммоль KCl; 1,48 ммоль KH_2PO_4 ; 8,06 ммоль $\text{Na}_2\text{PO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 1 ммоль CaCl_2) в такой пропорции, чтобы конечная концентрация тромбоцитов в пробе составляла $2,5 \times 10^8$ кл/мл. Затем в кювету добавляли 50 мкл трипсина в различных конечных концентрациях.

Степень протеазоиндуцированной агрегации тромбоцитов оценивали по возрастанию светопропускания суспензии с помощью спектрофлуориметра [503].

С началом гестации (в I триместре) в результате перестройки организма женщины к вынашиванию плода наступает период кратковременной тромбоцитопении, а затем наблюдается активация системы гемостаза, являющаяся физиологической реакцией организма на беременность. При позднем гестозе эти процессы значительно активизируются и сопровождаются нарушениями функциональных способностей тромбоцитов, в первую очередь это касается изменений их агрегационной активности [283].

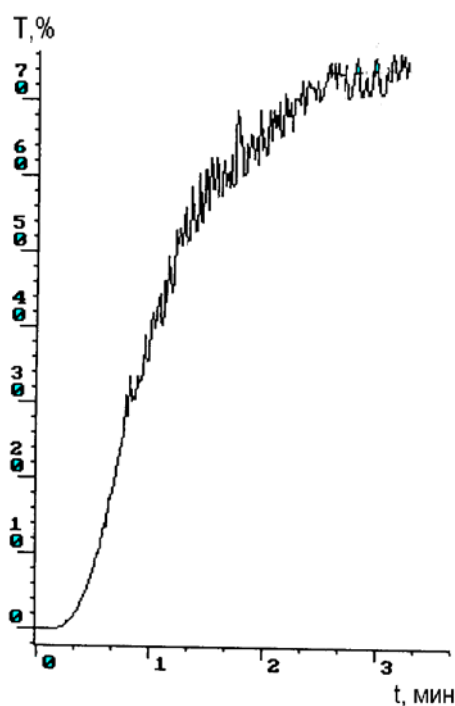
Нами исследованы закономерности индуцированной трипсином агрегации тромбоцитов у женщин с физиологической беременностью, при наличии факторов риска и при гестозе различной степени тяжести. После внесения в суспензию тромбоцитов трипсина в низких концентрациях (100 мкг/мл) следовала короткая лаг-фаза, а затем быстро развивалась агрегация клеток крови. Степень протеазо-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивалась нами по возрастанию светопропускания субстрата на агрегометре.

Как видно из рисунка 4.4, при активации тромбоцитов здоровых беременных женщин трипсином значение степени агрегации клеток было максимальным и составляло 78 %. Полученные в наших экспериментах результаты согласуются с данными литературы [287, 401, 404], согласно которым состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненной беременностью характеризуется достаточно высоким гемостатическим потенциалом. Изучение активации тромбоцитов беременных женщин с прегестозом трипсином в

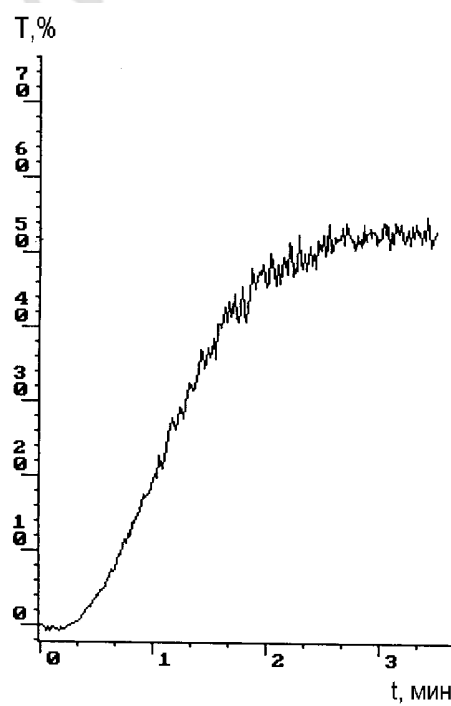
указанной концентрации свидетельствует о тенденции к снижению степени агрегации клеток и соответствовало 77–70 % значений светопропускания. При исследовании агрегации тромбоцитов беременных женщин с гестозами различной степени тяжести обнаружено, что агрегация, индуцированная трипсином, снижалась по сравнению с ее показателями у женщин с неосложненной беременностью. Причем степень тяжести гестозов коррелировала с величиной светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы женщин. При гестозе легкой степени способность к агрегации под действием протеаз снижалась и соответствовала 50–69 % значений светопропускания [201].

Как следует из рисунка 4.4, гестоз средней степени характеризовался существенно сниженной способностью тромбоцитов к протеазо-индуцированной агрегации и соответствовал 35–49 % значений светопропускания при нормальной беременности.

Агрегационная способность тромбоцитов под действием протеаз при гестозе тяжелой степени была слабо выражена или вовсе отсутствовала (рис. 3.4), при этом величины светопропускания имели наиболее низкие или близкие к нулевым значениям.



1



2

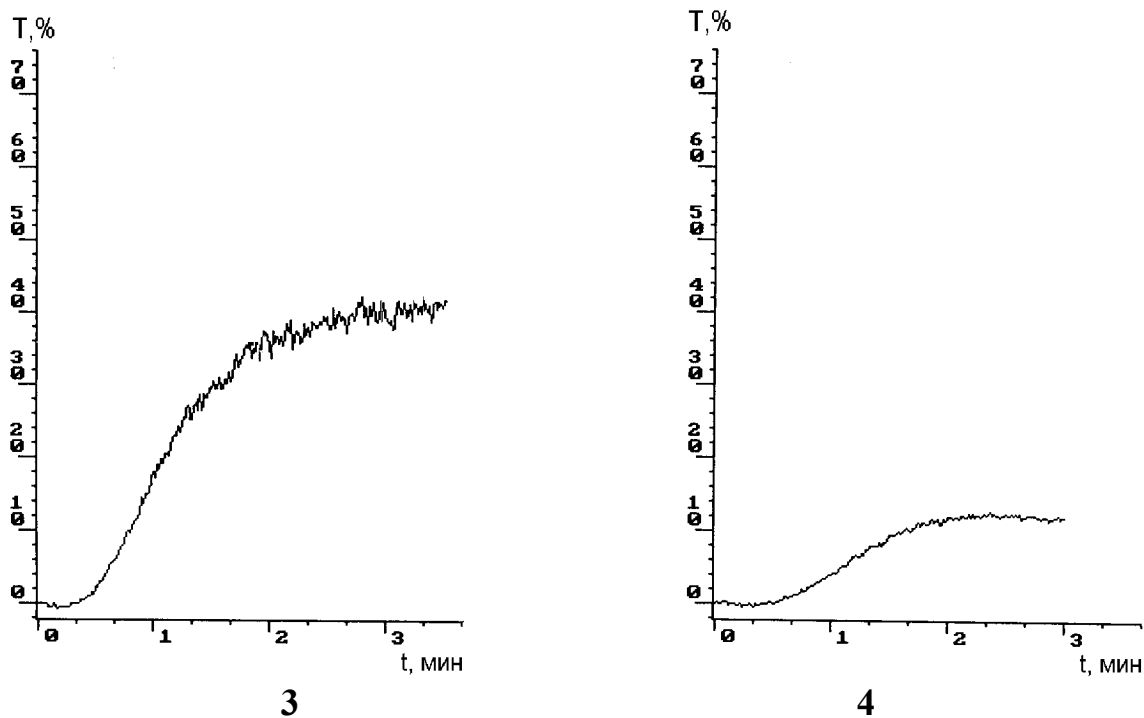


Рис. 4.4. Кинетики трипсининдуцированной агрегации тромбоцитов беременных женщин: 1 — здоровые беременные; 2 — беременные с гестозом легкой степени; 3 — беременные с гестозом средней степени; 4 — беременные с гестозом тяжелой степени

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что для беременных женщин с гестозом характерны нарушения функциональной активности тромбоцитов, что, вероятно, связано с повышенной активацией у них системы гемостаза, прежде всего активации его тромбоцитарного звена [321].

Причины снижения способности тромбоцитов к протеазоиндуцированной агрегации вероятно могут быть связаны с нарушениями в системе рецепторного аппарата клетки, процессов внутриклеточной трансдукции сигнала, изменениями структурно-динамического состояния мембранных белков, индуцированной секрецией нуклеотидов [203, 503].

Согласно современным представлениям, сериновые протеазы регулируют функциональную активность посредством специфических протеазоактивируемых рецепторов клеточной поверхности (PARs) [456, 524]. В настоящее время известно, что на плазматической мембране тромбоцитов экспонированы рецепторы тромбина — PAR-1 и PAR-4 [525]. После взаимодействия протеазы с этими рецепторами запускаются процессы передачи сигнала внутрь клетки и его преобразования, которые ведут к формированию межклеточных контактов [547], т. е. к агрегации. Известно, что трансдукция внешнего сигнала при активации тромбоцитов осуществляется с участием сложной системы вторичных мессенджеров (циклических мононуклеотидов и катионов кальция [435, 547].

Таким образом, показатели светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы после обработки трипсином, отражают способность тромбоцитов к протеазо-индуцированной агрегации и имеют диагностическую ценность. Регистрируемые агрегометром значения светопропускания в пределах 78–100 %

свидетельствуют об отсутствии у беременной гестоза, при значениях светопропускания 70–77 % следует заподозрить доклиническое развитие гестоза, при 50–69 % диагностируется легкая степень гестоза, при снижении показателя до 35–49 % — средняя степень, а при его величине от 34 % до 0 — тяжелая степень позднего гестоза.

4.5. МОЛЕКУЛЯРНО-МЕМБРАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Для определения функциональной активности тромбоцитов использован новый метод, основанный на измерении кинетики затухания триптофановой фосфоресценции, осуществлявшийся с помощью созданной в лаборатории протеомики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси автоматизированной системы для люминесцентных исследований [202, 203].

В ходе фосфоресцентных исследований 500 мкл тромбоцитов в суспензии вносили в кварцевую кювету и после удаления кислорода помещали в кюветное отделение прибора. Возбуждение триптофановой фосфоресценции осуществляли светом с длиной волны 297 нм, регистрацию проводили при 446 нм.

Кинетику затухания фосфоресценции тромбоцитов анализировали в биэкспоненциальном приближении с помощью программы Origin 7.0 по формуле:

$$I(t) = I_0 \left(\alpha_1 \exp^{-t/\tau_1} + \alpha_2 \exp^{-t/\tau_2} \right),$$

где $I(t)$ — интенсивность фосфоресценции; I_0 — интенсивность фосфоресценции в начальный момент времени; τ_1 и τ_2 — время жизни быстрого и медленного компонентов фосфоресценции; α_1 и α_2 — вклады быстрого и медленного компонентов затухания фосфоресценции (Мажуль, 1,2,3).

Для оценки адекватности выбранной модели экспериментальным данным использовали критерий χ^2 .

Согласно результатам наших исследований, развитие поздних гестозов сопряжено с выраженными повреждениями системы гемостаза, в том числе с нарушениями агрегационной активности тромбоцитов [201]. Способность клеток к агрегации во многом определяется конформацией и внутримолекулярной динамикой (ВМД) мембранных белков тромбоцитов. Несмотря на многочисленные исследования, механизмы развития гестозов на молекулярном, мембранном и клеточном уровнях до сих пор остаются во многом не выясненными.

В настоящем разделе представлены результаты фосфоресцентного анализа медленной ВМД структуры мембранных белков тромбоцитов здоровых беременных, беременных с факторами риска развития гестоза и начальными признаками гестоза. Полученные результаты сопоставлены с данными изучения трипсин-индуцированной агрегации тромбоцитов здоровых беременных.

Кинетики затухания ТФКТ тромбоцитов беременных хорошо аппроксимируются суммой двух экспонент: быстрой и медленной. Биэкспоненциальность кинетических кривых затухания ТФКТ отражает существование в мембранных

белках тромбоцитов структур, дискретно различающихся по жесткости. Триптофанилы, фосфоресцирующие с временем жизни t_1 (около 200–170 мс) включены в состав участков структуры мембранных белков с умеренно лабильзированной ВМД. С временем жизни t_2 (580–750 мс) фосфоресцируют триптофанилы, локализованные в тех местах, где ВМД белков заторможена в наибольшей степени. Обычно участки с такой жесткой структурой находятся в глубине жесткого гидрофобного ядра глобулы [202, 203, 204].

Как видно из рисунка 4.5 значения времени жизни быстрого компонента ТФКТ (t_1) тромбоцитов здоровых беременных составляет $170 \pm 9,8$ мс, а значение времени жизни медленного компонента ТФКТ (t_2) — $750 \pm 20,1$ мс.

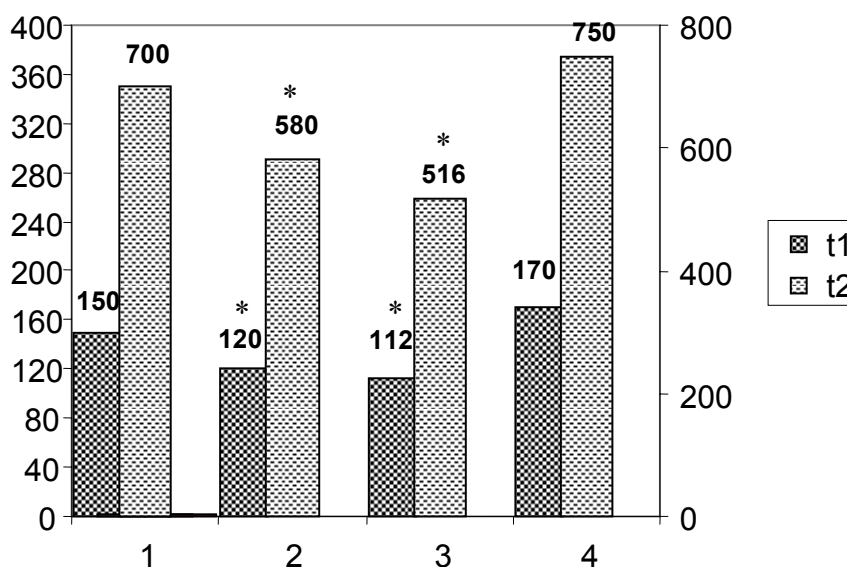


Рис. 4.5. Время жизни (мс) быстрого t_1 и медленного t_2 компонентов ТФКТ суспензии тромбоцитов наличием факторов риска (1), при легкой степени (2), при средней степени гестоза (3) и здоровых беременных (4)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие показателя по сравнению с контролем.

При наличии преморбидного фона для развития гестоза значение t_1 ТФКТ снижалось до величины $150 \pm 8,4$ мс, а t_2 — до $700 \pm 24,3$ мс. При наличии гестоза легкой степени значение t_1 ТФКТ тромбоцитов составляло $120 \pm 8,7$ мс, а t_2 — $580 \pm 19,6$ мс ($p < 0,05$), при гестозе средней степени тяжести соответственно t_1 — $112 \pm 7,9$ мс, t_2 — $516 \pm 18,7$ мс ($p < 0,05$). Вместе с тем при тяжелом течении гестоза ввиду перехода приспособительных реакций в патофизиологические не выявлена определенная зависимость t_1 и t_2 . Таким образом, в ходе выполненных исследований, установлено достоверное значение t_1 и t_2 ТФКТ тромбоцитов крови беременных женщин с клиническими признаками позднего гестоза легко — средней степени течения. При наличии преморбидного фона развития гестоза имелась тенденция к снижению t_1 и t_2 ТФКТ в 1,2 раза.

Эти результаты свидетельствуют о выраженной лабильзации структурно-динамического состояния мембранных белков тромбоцитов при развитии гестоза, которая по-видимому нарушает нормальное функционирование клеток.

Агрегационная активность является одной из основных функций тромбоцитов. Способность клеток к установлению взаимных адгезионных контактов во многом определяется конформацией и ВМД мембранных белков. Такой вы-

вод был получен ранее [202] на основании изучения механизмов протеазоиндуцированной агрегации различных клеток животного происхождения. Согласно результатам наших исследований, изложенных выше при развитии у беременных гестоза, происходит существенное снижение способности тромбоцитов к протеазоиндуцированной агрегации. Учитывая зависимость способности клеток к агрегации от структурно-динамического состояния мембранных белков, можно предположить, что чрезмерное усиление медленной ВМД белков мембран тромбоцитов при гестозе приводит к нарушению их способности к протеазоиндуцированной агрегации. Известно, что при действии на тромбоциты сериновых протеаз в низких концентрациях инициируется последующая передача сигнала внутрь клетки с участием эффекторных белков и вторичных посредников [503]. Конечным результатом этих событий являются быстроразвивающиеся физиологические ответы клетки, в том числе агрегация тромбоцитов. Причины наблюдаемого снижения способности тромбоцитов к агрегации могут быть связаны с нарушениями процессов внутриклеточной трансдукции сигнала, вызванными чрезмерной лабильностью медленной ВМД мембранных белков.

Таким образом, нарушение функциональной активности тромбоцитов при гестозе может быть связано с усилением медленного компонента ВМД мембранных белков. Выраженная лабильность структурно-динамического состояния мембранных белков тромбоцитов нарушает нормальное функционирование клеток (прежде всего их агрегационную способность), что свидетельствует о развитии патологического процесса.

4.6. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОЦИТОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Для изучения морфометрических свойств тромбоцитов использовали гематологический анализатор GM-DVN 1700 (2000 г.). Определяли количество тромбоцитов (PLT); общий объем тромбоцитов (PST); средний объем тромбоцитов (MPV), характеризующий размер тромбоцита и измеряемый по амплитуде импульсов, возникающих при прохождении пластинок через апертуру. При этом учитывали, что средний объем тромбоцитов не дает полного представления об их размерах, особенно при выраженном анизоцитозе, когда в крови присутствуют их макро- и микроформы [118]. В связи с этим рассчитывали показатель анизоцитоза (PDW), который является коэффициентом вариации MPV и вычисляется по формуле:

$$PDW = SD / MPV \times 100 \%,$$

где SD — стандартное среднеквадратичное отклонение объема тромбоцитов от их среднего значения (при норме 10–18 %).

Для определения размеров тромбоцита этот показатель считается более достоверным, чем визуальная оценка диаметра пластинки в мазках периферической крови, который зависит от формы клетки [23, 24, 25].

Изменения в системе гемостаза во время беременности являются физиологическими, относятся к числу типичных проявлений синдрома циркуляторной адаптации организма женщины к гестационному процессу, связанному с возникновением маточно-плацентарного круга кровообращения.

В процессе циркуляции тромбоцитов происходят их морфологические и функциональные изменения. Подобные изменения имеют место как при физиологически протекающей беременности так и при патологических ее состояниях, однако степень их выраженности различная. Известно, что наибольшей функциональной активностью обладают молодые, более крупные тромбоциты, имеющие размеры более 2,5 мкм. Молодые тромбоциты характеризуются повышенной адгезивностью, агрегационной способностью, тромбопластической активностью, высоким уровнем окислительного фосфорилирования. Такие тромбоциты с возрастом уменьшаются в размерах [158].

Исследование морфофункциональных свойств тромбоцитов проводили у обследованных женщин в сроке 37–39 недель гестации. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 4.4 в группе здоровых беременных общее количество тромбоцитов соответствовало $204,32 \pm 15,42$, что было значительно выше, в сравнении с беременными основных групп. При развитии позднего гестоза нами выявлено дальнейшее снижение данного показателя при начальных признаках указанного осложнения гестации, а при средне-тяжелой степени — статистически значимое его различие ($p < 0,05$).

Наиболее показательными были изменения в среднем объеме (MPV) и степени анизоцитоза тромбоцитов по объему (PDW), что проявилось в достоверном увеличении указанных параметров при среднетяжелых формах гестоза у 76,6 % беременных основных групп, а у беременных с факторами риска развития гестоза и при гестозе легкой степени — тенденция к увеличению исследованных показателей. Обнаруженные нами изменения степени вариации тромбоцитов, от мелких до более крупных форм, с увеличением тяжести гестоза, свидетельствуют о вовлеченности тромбоцитарного звена гемостаза в развитие данной патологии [321].

Таблица 4.4

Морфометрические параметры тромбоцитов у обследованных беременных женщин

Показатели	Беременные с факторами риска, n = 54	Беременные с клиническими признаками гестоза			Здоровые беременные, n = 59
		легкой степени, n = 52	средней степени, n = 49	тяжелой степени, n = 38	
PLT ($10^9/\text{л}$)	$171,04 \pm 11,07$	$162,14 \pm 12,09$	$159,71 \pm 12,26^*$	$141,15 \pm 8,27^*$	$204,32 \pm 15,42$
MPV (fl)	$7,13 \pm 0,18$	$8,02 \pm 0,24$	$8,24 \pm 0,20^*$	$8,30 \pm 0,24^*$	$7,56 \pm 0,12$
PST (%)	$0,15 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$
PDW	$16,93 \pm 2,15$	$17,08 \pm 2,23$	$18,99 \pm 0,75^*$	$19,97 \pm 0,84^*$	$16,29 \pm 0,21$

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны по отношению к показателям контрольной группы.

Таким образом, морфометрические показатели тромбоцитов при гестозе изменяются, что может способствовать росту их функциональной активности. На это, в частности указывает увеличение среднего объема тромбоцитарных кровяных пластинок при снижении их общего количества. В процессе утяжеле-

ния гестоза происходит рост анизоцитоза тромбоцитов, о чем свидетельствует увеличение показателя разброса их размеров. Выявленные нами закономерности количественных и качественных изменений со стороны тромбоцитов у беременных женщин с гестозом различной степени тяжести можно объяснить активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза. Полученные данные указывают на целесообразность использования в комплексной оценке тяжести гестоза динамику показателей периферической крови, определяемых с помощью гематологического анализатора.

4.7. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

В работах последних лет большое внимание уделяется изучению процессов свободнорадикального окисления липидов, их роли в патогенезе заболеваний, а также состоянию факторов системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Для оценки этих процессов в плазме крови определяли основной продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малоновый диальдегид (МДА). О состоянии ПОЛ судили по содержанию МДА и гидроперекисей липидов (ГПЛ) на основании данных спектрофотометрического метода в реакции с тиобарбитуровой кислотой (предложен Т. Asakawa, S. Matsushina, 1980). Полученные результаты выражали в моль/л плазмы крови. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) (табл. 4.5).

У здоровых беременных женщин в процессе гестации устанавливалось физиологическое равновесие между состоянием ПОЛ и антиоксидантной защитой. Вместе с тем, исходя из полученных нами результатов, при наличии факторов риска развития гестоза отмечалась тенденция к активации ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение концентрации как гидроперекисей липидов, так в большей степени — малонового диальдегида ($p < 0,05$), на фоне повышения показателя антиоксидантной защиты (СОД).

Таблица 4.5

Показатели активности ПОЛ и состояния антиоксидантной системы плазмы крови обследованных беременных женщин

Показатели ПОЛ и АОЗ	Беременные с факторами риска, n=58	Группы обследования			
		Беременные с гестозом легкой степени, n=49	Беременные с гестозом средней степени, n=47	Беременные с гестозом тяжелой степени, n=41	Здоровые беременные, n = 56
ГПЛ (ед/мл)	53,1 ± 2,7	65,0 ± 2,1*	85,0 ± 2,5*	87,3 ± 2,3*	48,8 ± 2,9
МДА (нмоль/мл)	14,7 ± 2,16	21,15 ± 1,32*	25,07 ± 1,47*	27,12 ± 1,62*	10,01 ± 1,12
СОД (ед/мл)	413 ± 18,1	397 ± 15	247 ± 11*	204 ± 10*	390 ± 19

Примечание: * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю здоровых беременных.

При гестозе легкой степени тяжести усиливается ПОЛ. Так, в плазме беременных имело место достоверное возрастание уровня ГПЛ и МДА по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых беременных, причем МДА в 2,1 раза. Избыточное накопление продуктов липопероксидации, как известно, может быть обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью антиоксидантных систем. Параллельно проведено исследование уровня супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови обследованных нами беременных. Результаты позволили выявить компенсаторное увеличение СОД при наличии факторов риска или гестоза легкой степени. При нарастании степени тяжести гестоза наблюдалось дальнейшее повышение уровня промежуточных и конечных продуктов липопероксидации — содержания МДА и ГПЛ на фоне статистически достоверного снижения уровня активности СОД в плазме крови беременных женщин со среднетяжелой степенью течения позднего гестоза. Указанные сдвиги свидетельствуют о декомпенсации антиоксидантных механизмов защиты организма, что вероятно способствует дестабилизации биологических мембран клеток, а также усилению агрегационной активности тромбоцитов [402, 405].

Таким образом, результаты собственных исследований позволяют сделать заключение о том, что при беременности, осложненной сочетанным гестозом, имеет место активация ПОЛ и антиоксидантной системы еще на доклинической стадии развития данного осложнения беременности, с постепенным истощением антиоксидантной защиты при среднетяжелых формах позднего гестоза, которые ведут к дестабилизации клеточных мембран. Проведенные исследования позволяют предположить, что в патогенезе поздних гестозов существенную роль играет «оксидативный стресс» [324].

ГЛАВА 5

ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Патологические изменения в организме при гестозе начинаются с сосудисто-тромбоцитарного звена плацентарной площадки. Такие неблагоприятные перестройки структуры и функций сосудистого эндотелия у беременных большинство исследователей [305, 373, 490] связывают с изменением реактивности сосудов на вазоактивные вещества, нарушением их ремоделирования, что приводит к снижению локальной маточно-плацентарной перфузии, развитию очаговой гипоксии, ишемии плаценты с последующим генерализованным вазоспазмом и, в итоге, — к полиорганной недостаточности [305, 373, 490].

5.1. КОНСТРИКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Сократительные и дилататорные реакции изолированных сосудов плаценты в ответ на действие вазоактивных соединений (серотонина, гистамина, перекиси водорода, карбохолина, нитропруссиды натрия) изучали в первые 1–2 часа после родов.

В качестве объектов исследований использованы изолированные сегменты сосудов плаценты после первой дихотомии пупочных сосудов.

Выделяли участок кровеносного сосуда длиной 2–3 см, который немедленно помещали в охлажденный до 5–7 °С раствор Кребса следующего состава (mM): NaCl — 118; KCl — 4,8; NaHCO₃ — 24; KH₂PO₄ — 1,2; MgSO₄ — 1,2; CaCl₂ — 2,5; D-глюкоза. С особой осторожностью, очистив сосуд от соединительной ткани, эпителия амниона и мезенхимы хориона вырезали шесть кольцевых сегментов длиной 2,5–3 мм. У половины сегментов механическим способом удаляли внутренний слой стенки сосуда, вводя в просвет сегмента стеклянный капилляр и прокатывая его в течение 30–40 с. по смоченной физиологическим раствором фильтровальной бумаге.

Подготовленные препараты помещали в специальную экспериментальную камеру, изготовленную из плексигласа. В просвет каждого сегмента вводили два стержня из нержавеющей стали, изогнутых в L-форме, один из которых был неподвижно прикреплен к основанию камеры, а второй закреплен на штоке датчика силы. Датчиком силы служил механоэлектрический преобразователь 6МХ-2Б. Поступающий в экспериментальную камеру насыщенный смесью газов (95 % O₂ + 5 % CO₂) раствор Кребса нагревался до температуры 37 °С. При этом рН раствора Кребса поддерживался на уровне 7,4 путем дозированного поступления углекислоты через автоматический блок, управляемый рН-метром ЭВ-74 по принципу обратной связи. Из экспериментальной камеры раствор откачивался перистальтическим насосом. Изолированные сосудистые препараты крепились вертикально и растягивались посредством перемещения позиционера датчика силы с нагрузкой, равной 20 мН. До начала экспериментальных воздействий сосудистые препараты находились в состоянии покоя в течение 30–45 мин до полной адаптации к условиям *in vitro*.

Электрические сигналы от механотронов поступали через коммутирующее устройство на усилители биопотенциалов УБФ4-03. Регистрацию сосудистых реакций проводили на самописце Н3030-4 при скорости движения бумаги 0,2 мм/с. Регистрировали констрикторные реакции сегментов артериальных и венозных сосудов плаценты при действии серотонина, гистамина и перекиси водорода, а также дилататорные реакции при действии карбохолина и нитропруссиды натрия. Силу сократительной реакции сосуда измеряли в мН. Дилататорные реакции сосудов плаценты оценивали на фоне их предварительного сокращения и выражали в процентах от величины сокращения в ответ на действие вазоконстрикторов.

Количественное описание зависимости величины сосудистой реакции от концентрации агониста проводили на ПЭВМ по пакету программ «Enzpack» 3.0.

Рассчитывали максимальную величину сосудистой реакции агонистов (R_{\max}) и их концентрацию, приводящую к полумаксимальному эффекту (EC_{50}).

Среди известных вазоконстрикторов серотонин, вызывает устойчивое сокращение сосудов плаценты на поздних стадиях гестации физиологически протекавшей беременности. Выполненными исследованиями не установлено существенных различий в величинах констрикторного эффекта серотонина на сосудах плаценты с эндотелием и сосудах, подвергшихся механическому удалению эндотелия. Максимальная сила сокращения интактных сосудистых препаратов (R_{\max}) при действии серотонина в концентрации 10^{-5} составила $13,66 \pm 0,99$ мН, а после удаления эндотелия — $15,09 \pm 1,62$ мН ($p > 0,05$) (рис. 5.1а). Аналогичным образом удаление эндотелия не оказывало существенного влияния и на концентрацию серотонина, приводящую к полумаксимальному эффекту (EC_{50}) — $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л при интактном эндотелии и $0,75 \pm 0,1$ мкмоль/л после его удаления ($p > 0,05$). В группе высокого риска развития гестоза (беременность протекала без клинических проявлений данной патологии), отмечена тенденция к снижению сократительной способности сосудов плаценты как интактным эндотелием, так и после его удаления в ответ на действие серотонина в указанной концентрации, однако различия были недостоверны ($p > 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Так, максимальная сила сокращения интактных сосудистых препаратов составила $13,01 \pm 0,67$ мН, а после удаления эндотелия — $14,98 \pm 1,16$ мН (рис. 5.1б).

С целью изучения действия вклада оксида азота в модификацию констрикторных эффектов серотонина до введения агониста в раствор Кребса добавляли конкурентный ингибитор NO-синтазы — метиловый эфир N^oнитро-L-аргинина (N^onitro-L-arginine methyl ester, L-NAME, 10^{-5} моль/л). Сравнивая констрикторные эффекты серотонина на фоне L-NAME и без него, нами сделан вывод, что эндотелий не высвобождает достаточного количества NO для того, чтобы модифицировать констрикторные эффекты серотонина. Без блокады синтеза NO сила сокращения сегментов сосудов плаценты родильниц с нормально протекавшей беременностью составила $2,08 \pm 0,67$ мН при концентрации серотонина 10^{-7} моль/л: $9,28 \pm 0,92$ мН — при 10^{-6} моль/л ($p < 0,05$) и $12,84 \pm 0,99$ мН — при 10^{-5} моль/л ($p < 0,05$), в то время как на фоне предварительного введения L-NAME эти показатели соответствовали $2,01 \pm 0,21$; $9,52 \pm 0,62$ и $13,82 \pm 1,02$ мН ($p > 0,05$).

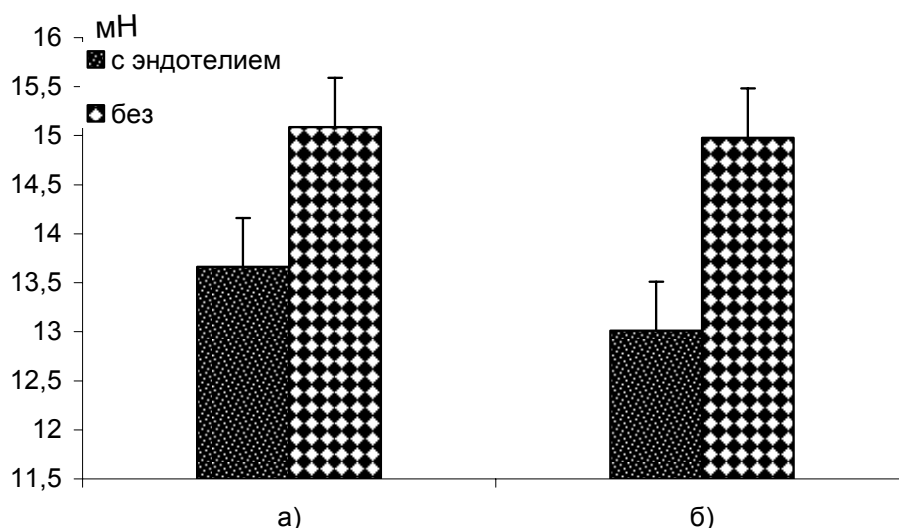


Рис. 5.1. Влияние деэндотелизации изолированных сосудов плаценты на величину их сократительной реакции в ответ на действие серотонина в концентрации 10^{-5} при физиологически протекавшей беременности (а) и при наличии факторов риска развития гестоза (б)

Полученные экспериментальные данные сложно интерпретировать однозначно, так как известно, что серотонин стимулирует эндотелиальные S_1 -рецепторы и вызывает высвобождение NO, который является мощным вазодилататором эндогенного происхождения и свободно диффундирует к низлежащим гладкомышечным клеткам (ГМК), снижая констрикторный эффект серотонина. Следовательно, отсутствие потенцирующего эффекта деэндотелизации на сократительные реакции изолированных сосудов плаценты при действии серотонина может свидетельствовать либо об отсутствии эндотелиальных серотонинергических рецепторов S_1 -типа, либо об ингибировании NO-синтезирующей функции эндотелия сосудов плаценты в ранний послеродовой период [483].

При гестозе реакции изолированных сосудов плаценты на серотонин существенно отличались от таковых при нормально протекавшей беременности. Прежде всего были выявлены различия в сократительной способности деэндотелизованных сегментов и сегментов с интактным эндотелием: удаление эндотелия приводило к существенному снижению констрикторных эффектов серотонина. Так, сила сокращения деэндотелизованных сегментов сосудов плаценты составила $1,53 \pm 0,4$ мН при концентрации серотонина 10^{-7} моль/л, $5,75 \pm 0,4$ мН — при 10^{-6} моль/л и $9,4 \pm 0,8$ мН — при 10^{-5} моль/л ($p < 0,05$), в то время как для сосудов с интактным эндотелием эти показатели соответственно были равны $2,29 \pm 0,5$; $8,0 \pm 0,8$ и $11,1 \pm 0,6$ мН ($p < 0,05$) (рис. 5.2).

С учетом обнаружения особенностей сократительных реакций, а также сравнения констрикторных эффектов сосудов плаценты при нормально протекавшей беременности, при наличии факторов риска и гестозе выдвигаются следующие представления. Во-первых, при гестозе снижаются констрикторные эффекты серотонина на деэндотелизованных сосудах плаценты (рис. 5.3), в то время как у женщин с факторами риска развития гестоза имеется лишь тенденция к снижению. Этот факт легко интерпретировать с учетом данных литерату-

ры о повышении концентрации серотонина в плазме крови беременных с гестозом, что может приводить к десенситизации S_2 -серотонинергических рецепторов ГМК [456].

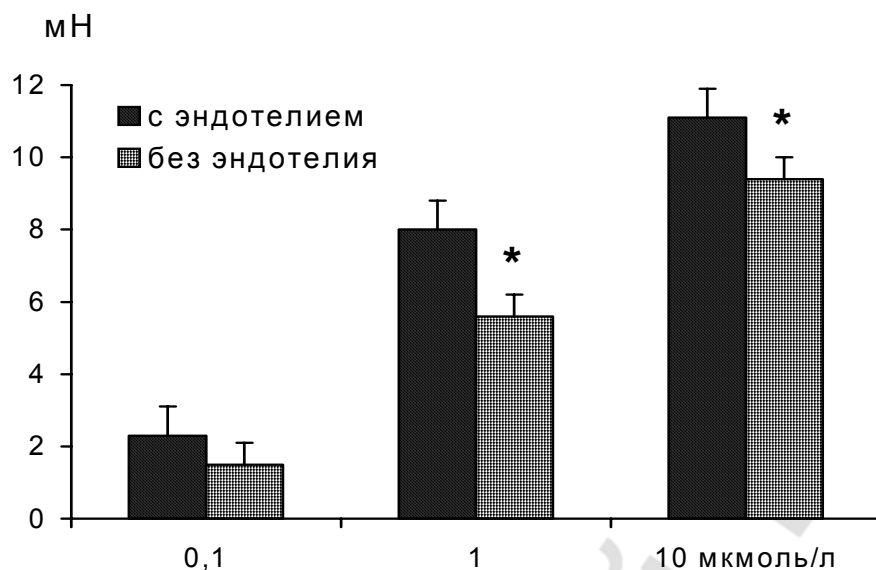


Рис. 5.2. Влияние деэндотелизации изолированных сосудов плаценты при гестозе на величину их сократительной реакции при действии серотонина в различных концентрациях

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к интактным сосудам.

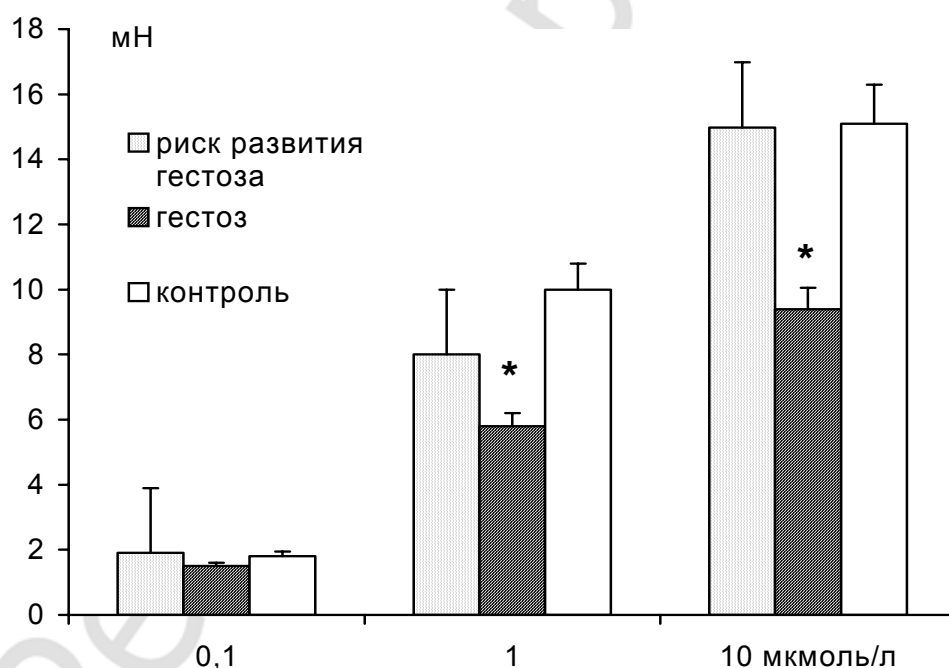


Рис. 5.3. Сократительные реакции деэндотелизованных сосудов плаценты при действии серотонина в различных концентрациях у обследованных женщин

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к интактным сосудам.

Во-вторых, при гестозе, а также при наличии факторов риска его возникновения на фоне снижения сократительных реакций деэндотелизованных сегментов сосудов на серотонин существенно не изменяются реакции сегментов с

интактным эндотелием по отношению к контролю (рис. 5.4). Следовательно, в патогенезе гестозов имеет место увеличение образования эндогенных вазоконстрикторов эндотелиального происхождения, которые потенцируют констрикторные эффекты серотонина. Среди последних в аспекте возможной патогенетической роли этого механизма необходимо, прежде всего, выделить эндотелин. В частности, концентрация эндотелина в венах матки при гестозе в три раза превышает контрольный уровень [517], что предположительно является следствием нарушения функции эндотелия при этом заболевании, которое сопровождается также повышенной продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других vasoактивных веществ. При гестозе существенное повышение концентрации эндотелина [505] в плазме крови имеет место лишь на поздних стадиях патологии и поэтому его роль в инициации гестоза нам представляется сомнительной. Возможно, эндотелин способствует развитию осложнений заболевания и его трансформации в форму, не поддающуюся лечению.

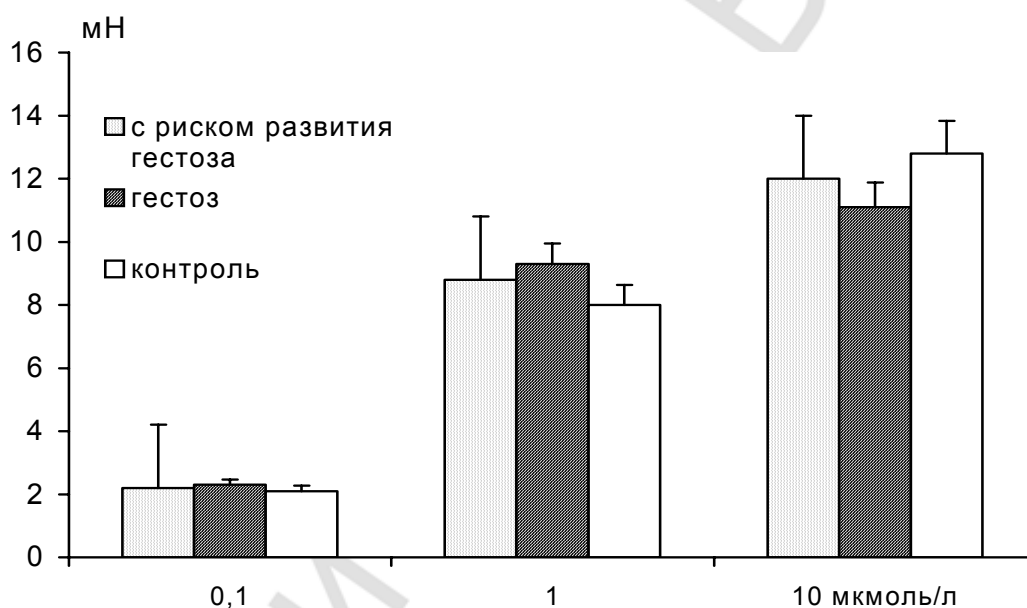


Рис. 5.4. Сократительные реакции сосудов плаценты с интактным эндотелием при действии серотонина в различных концентрациях у обследованных женщин

При обсуждении возможных модифицирующих факторов эндотелий-зависимой вазоконстрикции при действии серотонина на сосуды плаценты в условиях гестоза следует учитывать снижение синтеза простаглицлина и повышение продукции тромбксана A_2 , основным источником которых в сосудистой стенке является эндотелий. Известно, что тромбксан является вазоконстриктором [333, 428]. Он выделяется не только тромбоцитами, но и маточно-плацентарным комплексом. Повышенное высвобождение тромбксана при гестозе приводит к усилению чувствительности сосудов к вазопрессорным веществам. Его продукция плацентой при гестозе, по некоторым данным [550], превышает образование простаглицлина в 7 раз.

Нами исследовано воздействия гистамина в отношении сосудов плаценты у обследованных женщин. Как свидетельствуют полученные данные, эндотелий не оказывает существенного влияния на величину констрикторного эффекта

агониста H_1 -рецепторов гистамина на сосуды плаценты при нормально протекавшей беременности (рис. 5.5): сила сокращения деэндотелизованных сегментов сосудов плаценты составила $0,66 \pm 0,01$ нМ при концентрации гистамина 1 мкмоль/л; $2,90 \pm 0,08$ нМ — при 10 мкмоль/л и $9,81 \pm 0,42$ нМ — при 100 мкмоль/л, для сосудов с интактным эндотелием эти показатели соответственно были — $0,79 \pm 0,02$ нМ, $3,91 \pm 0,09$ нМ и $9,88 \pm 0,52$ нМ ($p > 0,05$).

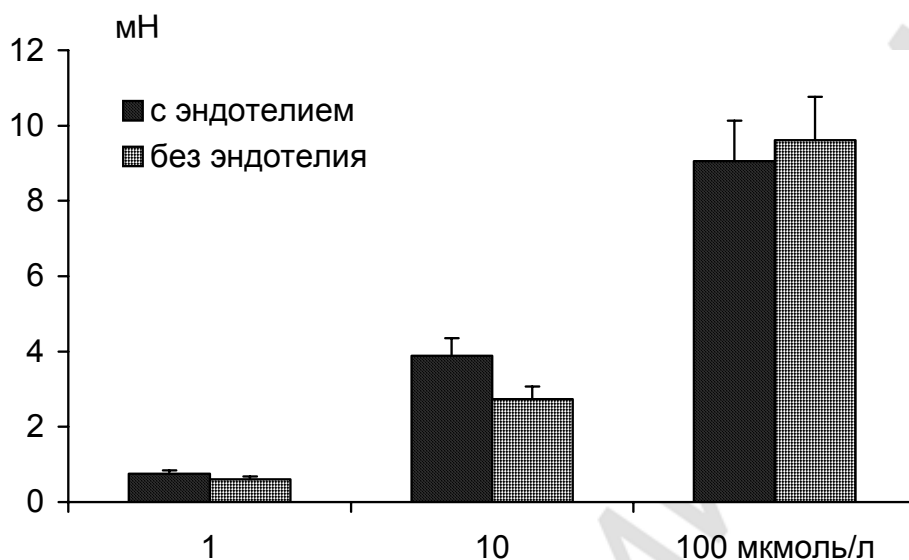


Рис. 5.5. Сократительные реакции изолированных сосудов плаценты при нормально протекавшей беременности под действием гистамина в различных концентрациях

Также не выявлено существенных различий в силе констрикторного эффекта сосудов плаценты при наличии факторов риска развития гестоза как с эндотелием, так и без него (рис. 5.6) независимо от концентрации гистамина.

При гестозе отмечалось достоверное снижение сократительных реакций деэндотелизованных препаратов при 10 мкмоль/л гистамина по отношению к таковым с интактным эндотелием ($p < 0,05$) (рис. 5.7).

Сравнение сократительных реакций изолированных сосудов плаценты на гистамин показало, что реактивность с интактным эндотелием в группе женщин с факторами риска развития гестоза достоверно снижалась, а при беременности, осложненной гестозом — усиливалась ($p < 0,05$) при действии препарата в концентрации 10 и 100 мкмоль/л (рис. 5.8).

Следовательно, при гестозе изменяются эндотелиальные механизмы регуляции сократительных реакций сосудов плаценты, приводящие к усилению влияния на них вазоконстрикторных эффектов серотонина. Важная роль серотонина в патогенезе гестоза подтверждается также данными об эффективном снижении артериального кровяного давления в послеродовой период у пациенток с гестозом после введения им с лечебной целью кетансерина — блокатора серотониновых рецепторов HT_2 -типа [426].

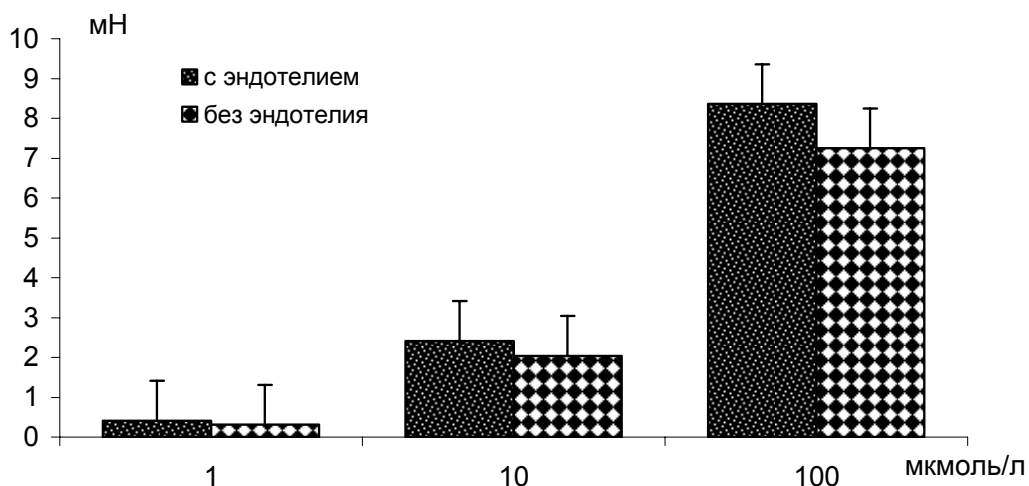


Рис. 5.6. Сократительные реакции изолированных сосудов плаценты при наличии факторов риска развития гестоза под действием гистамина в различных концентрациях

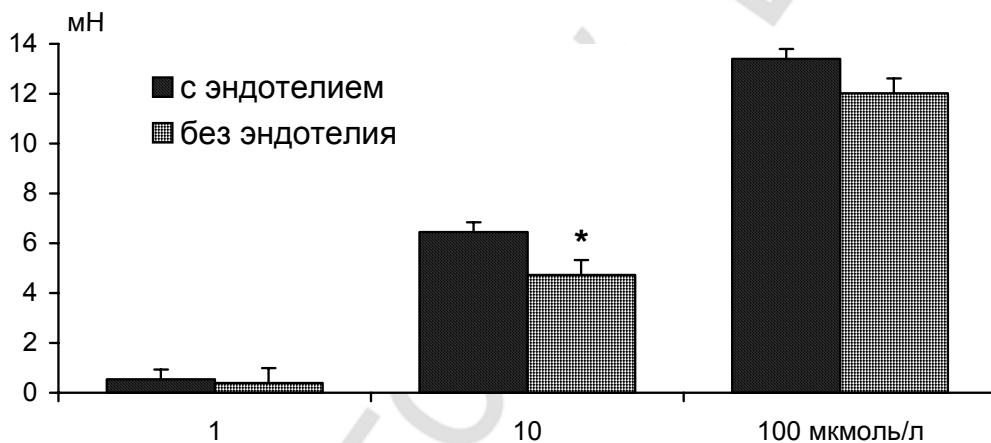


Рис. 5.7. Влияние деэндотелизации изолированных сосудов плаценты при гестозе на величину их сократительной реакции при действии гистамина в различных концентрациях

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к интактным сосудам.

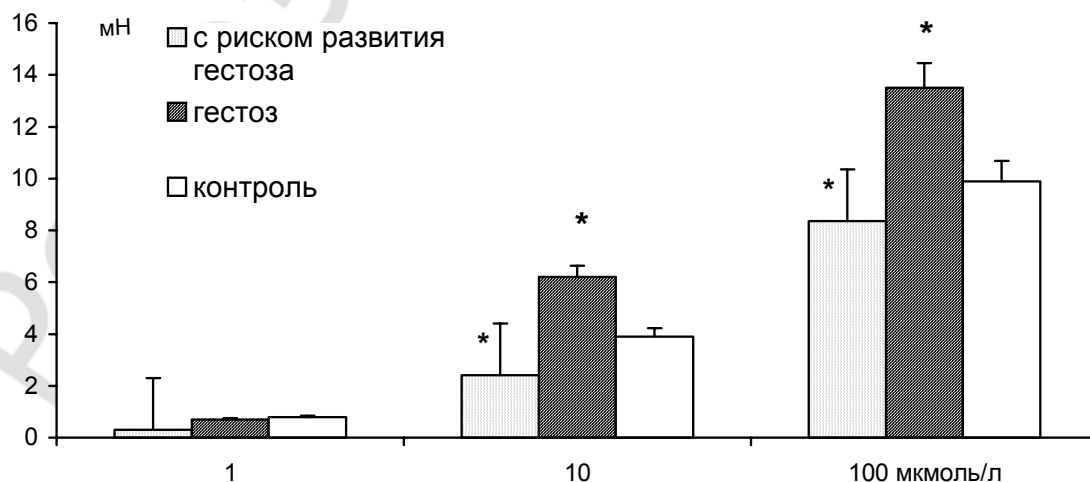


Рис. 5.8. Сократительные реакции сосудов плаценты с интактным эндотелием у обследованных женщин при действии гистамина в различных концентрациях

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к контролю.

На сосуды плаценты перекись водорода (H_2O_2) оказывает констрикторное действие, тогда как известно, что на магистральные и периферические сосуды млекопитающих, как правило, релаксирующее [452]. При этом важно отметить, что в наших исследованиях величина констрикторного эффекта H_2O_2 существенно не отличалась в экспериментах на сосудистых препаратах плаценты как с сохраненным эндотелием, так и без него при нормально протекавшей беременности (рис. 5.9).

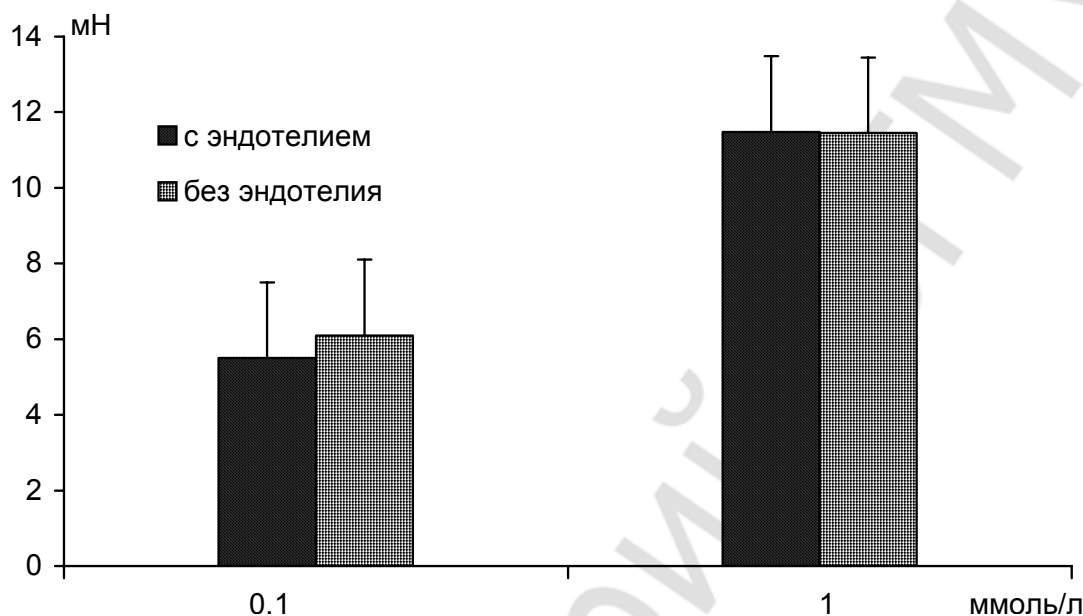


Рис. 5.9. Констрикторные реакции сосудов плаценты женщин с нормально протекавшей беременностью на действие H_2O_2

У женщин группы риска развития гестоза, а также с клиническими проявлениями патологии легкой степени увеличивалась чувствительность сосудов плаценты к перекиси водорода: в контроле реакция на действие H_2O_2 имела место при ее концентрации 0,1 ммоль/л, а при наличии факторов риска и гестозе — 0,01 ммоль/л (рис. 5.10). На фоне повышенной чувствительности к перекиси при гестозе и в группе риска снижалась выраженность реакции деэндотелизованных препаратов на действие H_2O_2 в концентрации 0,1 и 1 ммоль/л (рис. 5.11), в то время как при физиологически протекавшей беременности не выявлены различия в сократительных реакциях сосудов с эндотелием и без него (рис. 5.12).

Сравнительный анализ констрикторных эффектов H_2O_2 в отношении деэндотелизованных сегментов сосудов плаценты у обследованных женщин выявил достоверное снижение их при риске возникновения гестоза и при клинических его проявлениях (рис. 5.12). Кроме того, с увеличением концентрации перекиси водорода пропорционально возрастает констрикторный эффект (в группах риска развития гестоза — в 1,9 раза, при клинических проявлениях гестоза — в 1,7, при физиологически протекавшей беременности — в 1,7).

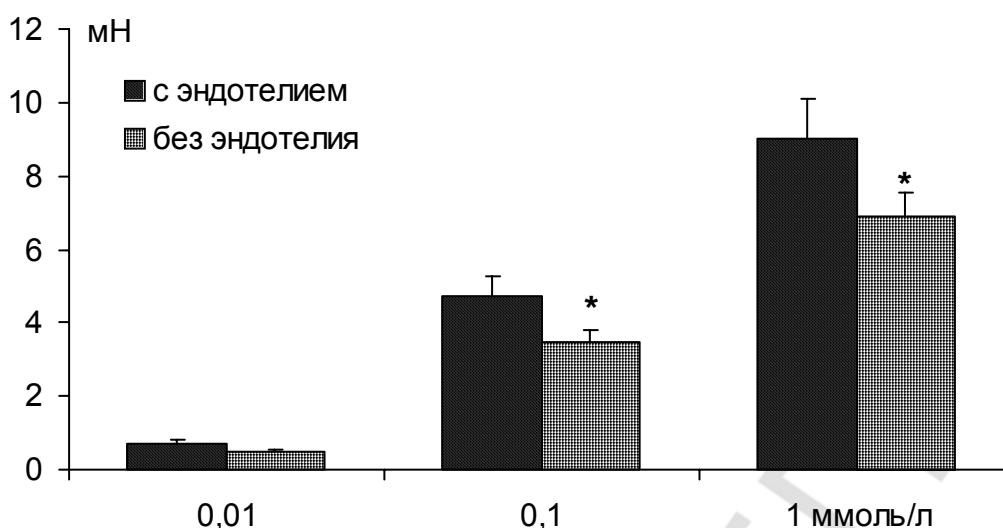


Рис. 5.10. Влияние деэндотелизации на сократительные реакции изолированных сосудов плаценты при действии перекиси водорода в различных концентрациях при беременности, осложненной гестозом

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к показателю с интактным эндотелием.

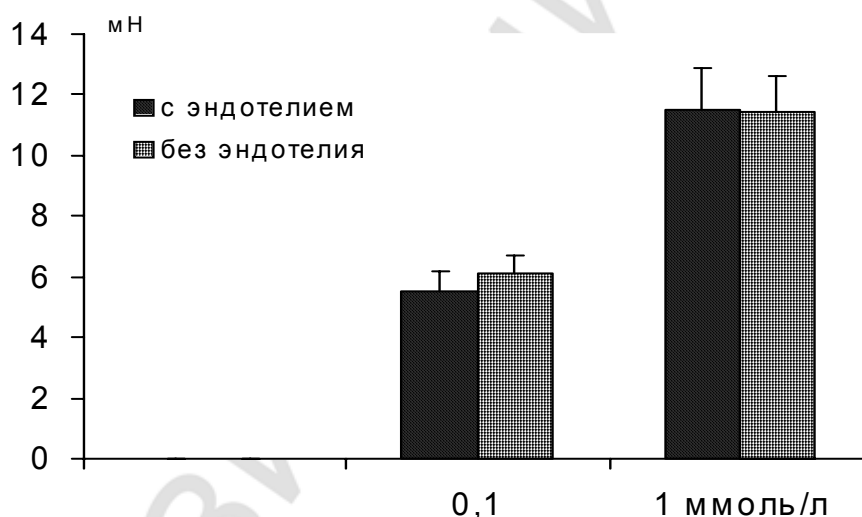


Рис. 5.11. Влияние деэндотелизации на сократительные реакции изолированных сосудов плаценты при действии перекиси водорода в различных концентрациях при физиологически протекавшей беременности

Учитывая возможность активации свободнорадикальных реакций и развития при гестозе так называемого окислительного стресса есть основания ожидать увеличения при данном осложнении эндогенной концентрации H₂O₂ локально в плаценте. Это позволяет рассматривать констрикторные эффекты H₂O₂ как важный фактор, который может определять возникновение вазоспазма с обострением плацентарной ишемии, а также усиливать повреждение клеток и окисление липидов мембран. Окислительный стресс и констрикторное действие H₂O₂ обосновывают эффективность применения антиоксидантов для профилактики гестоза. В частности, витамина Е [79, 262], который является первым эшелоном защиты клеточных и субклеточных мембранных фосфолипидов от перекисного окисления, и синергичного с ним селена, входящего в качестве просте-

тической группы в состав глутатионпероксидазы катализирующей восстановление H_2O_2 в тканях плаценты. Введение в рацион беременных пищевых селенсодержащих добавок приобретает особую актуальность в регионах с низкой концентрацией данного микроэлемента в почве, в том числе и в Республике Беларусь.

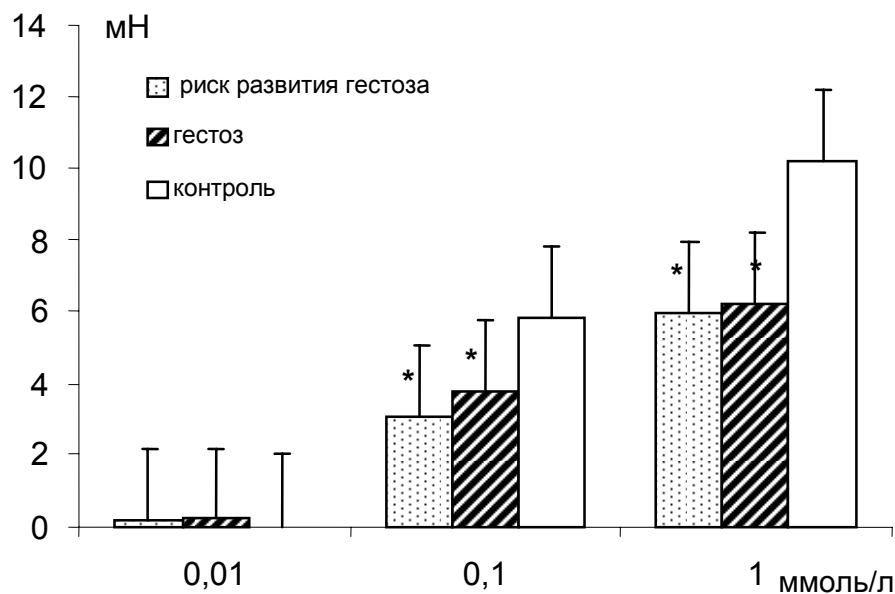


Рис. 5.12. Сократительные реакции сосудов с деэндотелизованным эндотелием у обследованных женщин при действии H_2O_2 в различных концентрациях

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к показателю контрольной группы.

Таким образом, нами установлено существенное изменение реактивности изолированных сосудов плаценты при влиянии на них серотонина, гистамина и перекиси водорода при гестозе. Показано, что наряду со снижением реакций гладкомышечных клеток при действии вазоконстрикторов происходит активация эндотелия, приводящая к усилению сократительных реакций на гистамин и нормализации констрикторных эффектов серотонина. С учетом активации свободнорадикальных реакций и развития так называемого окислительного стресса при гестозе, вызывающие увеличение эндогенной концентрации перекиси водорода важным итогом выполненных исследований является установленное при данных состояниях увеличение чувствительности изолированных сосудов плаценты к действию H_2O_2 [324].

5.2. ДИЛАТАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Среди исследованных вазодилаторов нитропруссид натрия и карбохолин вызывали расслабление изолированных сосудов плаценты. Дилататорные эффекты доноров NO оценивали на фоне предварительного сокращения изолированных сосудов под действием гистамина, эффекты карбохолина — после сокращений, индуцированных серотонином.

Доноры NO — фармакологические препараты, высвобождающие его спонтанно или в результате метаболизма в сосудистой стенке NO — вызывали наиболее сильное расслабление изолированных сосудов плаценты женщин с нормально протекавшей беременностью. Нитропруссид натрия — комплексное соединение, состоящее из иона железа, пяти цианидных групп и одной NO⁺-группы. Высвобождение NO из нитропрусида происходит в сосудистой стенке с участием тиолсодержащих соединений. В результате метаболизма нитропрусида натрия образуются токсичные CN⁻-группы, но так как нитропруссид является одним из мощнейших доноров NO, его терапевтическая эффективность проявляется при дозах, не вызывающих образования цианидных групп в больших количествах.

При действии нитропрусида натрия на изолированные сосуды плаценты родильниц с нормально протекавшей беременностью, с факторами риска развития гестоза и с клиническими его проявлениями расслабление сосудов имело место вне зависимости от присутствия эндотелия. На рисунке 5.13 представлены дилататорные эффекты нитропрусида натрия на деэндотелизованных сосудах плаценты у обследованных женщин.

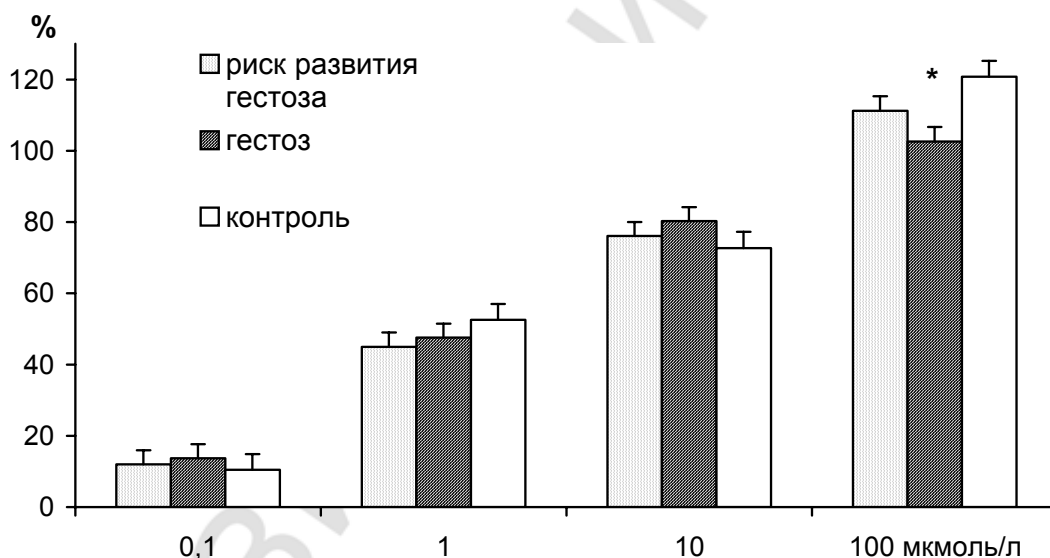


Рис. 5.13. Дилататорные эффекты нитропрусида натрия на деэндотелизованных сосудах плаценты

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к показателю в контроле.

При физиологически протекавшей беременности выраженность дилататорных реакций сосудов плаценты увеличивается пропорционально концентрации нитропрусида натрия: при ее повышении в 10 раз (10 и 100 мкмоль/л) эффект расслабления усиливался в 1,6 раза. В группе риска развития гестоза дилататорные эффекты нитропрусида натрия достоверно не отличались от таковых при физиологически протекавшей беременности и также увеличивались с ростом концентрации указанного препарата в 1,6 раза. Аналогичные эффекты отмечены и при гестозе, за исключением влияния высоких концентраций нитропрусида натрия, когда имело место достоверное снижение дилататорного эффекта препарата. Из представленных данных следует, что при развитии гестоза

наблюдаются изменения чувствительности гладкомышечных клеток к NO только в концентрации нитропруссид натрия 100 мкмоль/л. Это, возможно, свидетельствует о том, что гуанилатциклазная система гладкомышечных клеток сосудов плаценты, отвечающая за реализацию дилататорных эффектов доноров NO, не претерпевала существенных изменений у женщин с гестозом.

Анализ дилататорного воздействия нитропруссид натрия на сосуды плаценты с интактным эндотелием не выявил различий между группами обследованных с физиологически протекавшей беременностью, риском развития гестоза и клиническими проявлениями патологии (рис. 5.14).

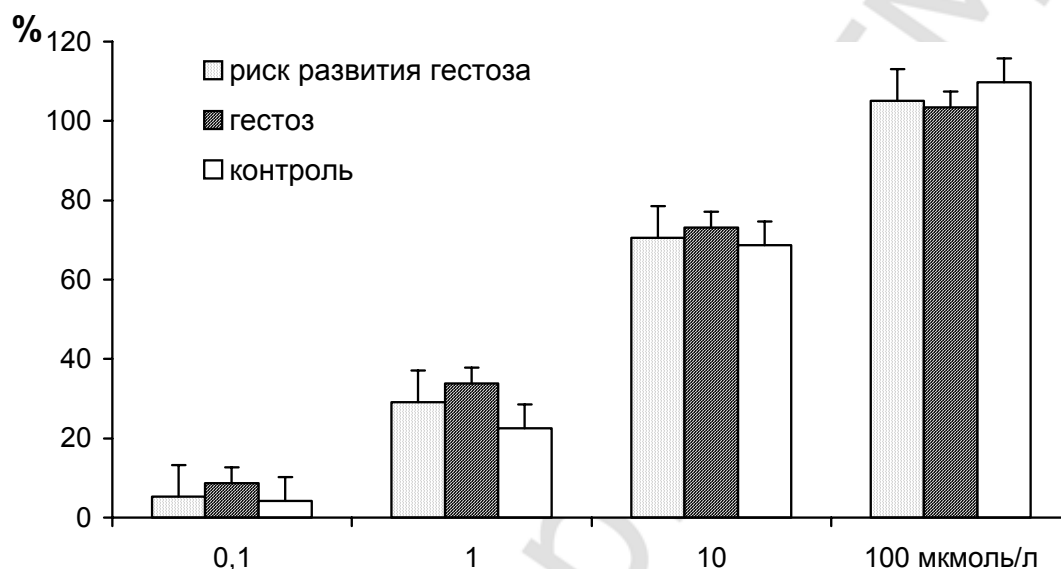


Рис. 5.14. Дилататорные эффекты нитропруссид натрия на сосудах плаценты с интактным эндотелием

Причина данного явления неоднозначна и может быть связана как с повышением уровня эндогенного NO, так и с увеличением образования вазоконстрикторов эндотелиального происхождения — эндотелина и простагландинов. Известно, что экзогенный NO, продукт метаболизма нитропрепаратов, вступает в конкуренцию с эндогенным NO, и на фоне увеличения концентрации последнего происходит снижение дилататорных эффектов доноров NO [154].

Дилататорные реакции сосудов на карбохолин. Наряду с дилататорными эффектами доноров NO оценивали дилататорные реакции физиологически активных веществ, вызывающих высвобождение эндотелиального NO. Карбохолин является классическим эндотелий-зависимым вазодилататором, который, взаимодействуя с эндотелиальными M-холинорецепторами, запускает механизм высвобождения вазодилататоров эндотелиального происхождения, с последующей их диффузией к низлежащим ГМК и расслаблением последних через активацию гуанилатциклазы. Хотя в реализации дилататорных эффектов агонистов M-холинорецепторов основным эндотелиальным медиатором является NO, не исключается участие в этих процессах простагландинов и эндотелиального гиперполяризующего фактора. В наших исследованиях дилататорные эффекты карбохолина были незначительными и имели место в опытах как при использовании сосудов с эндотелием, так и после его удаления (табл. 5.1).

Величины расслаблений (%) изолированных сегментов кровеносных сосудов плаценты при действии карбохолина у обследованных женщин

Концентрация карбохолина, ммоль/л					
С интактным эндотелием			После удаления эндотелия		
10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
С факторами риска развития гестоза					
$7,2 \pm 0,9^*$	$15,6 \pm 1,9^*$	$21,19 \pm 2,8^*$	0	$4,9 \pm 1,1$	$7,8 \pm 1,4$
С гестозом					
$5,4 \pm 1,5^{*\vee}$	$12,2 \pm 2,2^{*\vee}$	$18,2 \pm 2,1^{*\vee}$	0	$4,2 \pm 1,2$	$6,5 \pm 1,6$
С нормально протекавшей беременностью					
$8,8 \pm 1,3^*$	$17,4 \pm 2,2^*$	$26,0 \pm 3,0^*$	$4,2 \pm 1,7$	$6,5 \pm 1,2$	$9,4 \pm 1,5$

Примечания: * $p < 0,05$ — различия достоверны по отношению к показателям у сосудов без эндотелия; \vee $p < 0,05$ — различия достоверны по отношению к значениям при нормально протекавшей беременности.

При нормально протекавшей беременности, а также в группе риска возникновения гестоза дилататорные эффекты карбохолина при интактном эндотелии были достоверно больше, чем без него ($p < 0,05$). Причем величина (%) расслабления сосудов плаценты возрастала с повышением концентрации карбохолина на сосудах с интактным эндотелием и деэндотелизованных сегментах. При осложненном течении беременности гестозом сохранялись указанные изменения в ответ на действие карбохолина как на сосуды с интактным эндотелием, так и без него, но величина их расслабления была достоверно меньше ($p < 0,05$). Однако сосуды с удаленным эндотелием при гестозе расслаблялись значительно слабее ($p < 0,05$). Низкие концентрации карбохолина (10^{-6}) на деэндотелизованных сегментах сосудов при гестозе вовсе не вызывали дилататорных реакций [311, 313, 314].

Таким образом, при беременности, осложненной гестозом, происходит снижение вазодилататорных эффектов доноров NO на сосудах плаценты с интактным эндотелием. Дилататорное действие карбохолина было незначительным и имело место как на сосудах с эндотелием, так и после его удаления. При беременности вследствие особенностей внедрения трофобластов в значительной мере трансформируется структура плацентарных сосудов, в результате чего изменяется опосредуемая аденилатциклазной системой (β -адренергическая, гистаминовая и другие типы регуляций гладкомышечных клеток). Эти изменения следует рассматривать как приспособительные, поскольку при беременности целесообразно ограничить влияние на тонус плацентарных сосудов биологически активных веществ материнской крови, особенно вызывающих вазоспазм (серотонин, гистамин, перекись водорода).

5.3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В СОСУДАХ ПЛАЦЕНТЫ

Концентрацию цАМФ, цГМФ в сосудах ворсин плаценты определяли после экстракции нуклеотида из замороженных в жидком азоте навесок ткани сосудов плаценты (0,4–0,6 г) с помощью набора реактивов для радиоиммунологии-

ческого анализа цАМФ, РИО-цАМФ-йод-125-М НАН РБ. Принцип работы набора состоит в следующем. В аналитической пробирке, содержащей компоненты и образец биологического материала, [¹²⁵I]-цАМФ и эндогенный цАМФ вступают в обратимую иммунохимическую реакцию с кроличьими антителами против цАМФ. Одновременно с этой реакцией происходит взаимодействие антител цАМФ со вторыми антителами (против иммуноглобулина кролика), и в результате образуется нерастворимый в среде полиэтиленгликоля тройной комплекс. Поскольку в состоянии термодинамического равновесия количество связанного антителами [¹²⁵I]-цАМФ находится в обратной зависимости от концентрации цАМФ в системе, содержание цАМФ в пробе биологического материала определяется из графика зависимости активности осажденного связанного [¹²⁵I]-цАМФ от концентраций цАМФ в калибровочных пробах. Полученные результаты перерасчитывали на мг ткани [131].

Как известно, универсальными регуляторами адаптационных реакций клетки являются циклические нуклеотиды [3]. По данным автора, по мере прогрессирования физиологической беременности в плаценте увеличивается содержание циклических нуклеотидов — аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ) [1, 3]. Эти вторичные мессенджеры, «посредники» между гормонами и рецепторными аппаратами клетки, играют решающую роль в осуществлении адаптационно-гомеостатических реакций клетки, ткани, органа, а нарушение их обмена может стать причиной создания «порочного круга» в нарушении микроциркуляции [2, 3].

В связи с этим нами изучено содержание цАМФ и цГМФ в сосудах плаценты у рожениц группы риска развития гестоза, с наличием гестоза и с нормально протекавшей беременностью. Выявлено, что содержание цАМФ и цГМФ в сосудах плаценты у женщин с нормально протекавшей беременностью колеблется в широких пределах и составляет 14,80–47,03 (среднее значение $30,02 \pm 5,92$) фмоль/мг и 0,45–2,22 (среднее значение $1,34 \pm 0,06$) фмоль/мг ткани сырого веса соответственно. Особый интерес представляет не только динамика содержания циклических нуклеотидов, но и соотношение между ними, поскольку большинство клеточных реакций опосредуется сочетанным действием цАМФ и цГМФ. Согласно проведенным исследованиям, соотношение цАМФ/цГМФ в сосудах плаценты составило 23,1, что согласуется с данными литературы [1, 3]. В сосудах плаценты женщин из группы риска развития гестоза содержание цАМФ и цГМФ было $40,14 \pm 2,62$ и $2,22 \pm 0,78$ фмоль/мг ткани соответственно, соотношение цАМФ/цГМФ составило 18,1, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

Содержание цАМФ в сосудах плаценты у женщин с гестозом было сходным — $46,12 \pm 4,16$ фмоль/мг ткани. Уровень цГМФ при гестозе в сосудах плаценты также не отличался от их показателя в контроле — $3,88 \pm 0,46$ фмоль/мг ткани. Соответственно, не было различий в величинах соотношений цАМФ и цГМФ в сосудах плаценты женщин обследованных групп. Полученные данные свидетельствуют об устойчивости механизмов поддержания уровня циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в сосудах плаценты при нормально протекавшей беременности, в группе риска развития гестоза и при его наличии. Ве-

роятнее всего, что в развитии вазоспазма этих сосудов при гестозе участвуют системы, регулирующие кальциевый обмен в клетках сосудов плаценты [1, 3].

Таким образом, патогенез гестозов не связан с нарушением базальной секреции циклических нуклеотидов в сосудах плаценты и свидетельствует об устойчивости механизмов поддержания уровней цАМФ и цГМФ у женщин, течение беременности у которых, осложнялось поздними гестозами [328].

ГЛАВА 6

РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ. ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА

Изменения в системе гемостаза при беременности являются физиологическими, относятся к числу типичных проявлений синдрома циркуляторной гематологической адаптации организма женщины к гестационному процессу, связанному с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения [305, 306, 308, 309].

Поздний гестоз имеет широкий спектр клинических проявлений, однако повышенное кровяное давление за счет увеличения периферического сопротивления сосудов (вазоспазм) является центральным звеном патогенеза этого осложнения беременности. При гестозе увеличивается ригидность не только артериальных, но и венозных сосудов, что может стать причиной повышения вероятности возникновения артериальных и венозных тромбозов вплоть до летальных исходов как в до-, так и в послеродовой период. В то же время при физиологическом течении процесса гестации растяжимость сосудистой стенки увеличивается.

Согласно исследованиям J. Jin et al. (1998), вазоконстрикция может провоцироваться нарушением равновесия между соединениями, продуцируемыми сосудистой стенкой (простациклином, NO, эндотелиальным фактором деполяризации) и тромбоцитарными факторами: тромбоксаном A₂, тромбопластическим фактором, серотонином и АДФ. В норме простациклин (PGI₂), NO и фактор деполяризации постоянно синтезируются эндотелием, подавляя не только вазоконстрикцию, но и агрегацию тромбоцитов. Исследования, проведенные G. Hardy et al. (1994) на отрезках сосудов плаценты и тромбоцитах, позволили выявить, что у беременных с поздним гестозом отмечается редукция образования NO эндотелиальным слоем сосудов, снижение активности плацентарной NO-синтазы и чувствительности этого фермента к L-аргинину в тромбоцитах. Эти данные позволили авторам предположить вовлечение цепи L-аргинин-NO в патогенез позднего гестоза с целесообразностью использования для терапии NO-доноров. Однако подобные превентивные меры, как оказалось, не всегда приводили к эффективному результату. Это позволило предположить, что зна-

чительную роль в генезе поздних гестозов играют видоизменения (десенситизация) самого эндотелия, толерантность сосудов к действию биологически активных веществ, в том числе гипотензивных препаратов [518].

Известно, что нарушение целостности эндотелия кровеносных сосудов способно одновременно провоцировать как вазоспазм, так и активацию тромбоцитов, т. е. те же явления, которые четко прослеживаются при поздних гестозах. Это позволило предположить, что причиной вазоспазма и активации тромбоцитов при гестозе является нарушение структурно-функциональных свойств эндотелия. Однако указанные причинно-следственные связи характерны только для системы гемостаза. При гестозе, вероятно, первично провоцируется изменение функции и количества тромбоцитов в крови, что и способствует повреждению целостности эндотелия и вазоспазму, т. е. возникает «порочный круг» — морфофункциональные изменения тромбоцитов \leftrightarrow дисфункция эндотелия (рисунк). Согласно высказыванию З. С. Баркагана (1998) тромбоциты являются естественными «кормильцами» эндотелиальных клеток, не способных извлекать из плазмы ряд необходимых им веществ. Они смыкаются с эндотелием сосудов и «изливают в него» свое содержимое.

Можно предположить, что при развитии сочетанного гестоза на фоне экстрагенитальной патологии (сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания и др.), когда уже имеются изменения в сосудистой стенке, вовлеченный первично в патологический процесс эндотелий претерпевает еще более существенные изменения, которые способствуют более раннему проявлению симптоматики и более тяжелому течению гестоза. Развитие эндотелиальной дисфункции непременно отражается на тромбогенном потенциале крови и тромборезистентности сосудов, с преобладанием тромбогенного потенциала сосудистой стенки над атромбогенным, что согласуется с мнением М. А. Репиной и с соавт. (1998).

Предположение о первичном изменении тромбоцитарного звена основано на том, что активация тромбоцитов может происходить под действием факторов агрегации, выделяющихся не только из разрушенных клеток сосудов, но и при поступлении в кровь инициаторов агрегации (токсических веществ, продуктов распада клеток) из других органов. Следовательно, причин для активации тромбоцитов может быть несколько. Кроме того, активацию тромбоцитов могут провоцировать токсины, продукты тканевого обмена, поступающие в организм матери от плода. Вероятно, именно ввиду этой причины процесс гестации сопровождается физиологически обусловленной активацией тромбоцитов и уменьшением их количества. При позднем гестозе активация тромбоцитов с уменьшением их содержания приобретает патологический характер. Подтверждением чрезмерной гемостатической активности тромбоцитов в кровотоке при гестозе является рост числа их активных форм: дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов, увеличение количества тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию и микроагрегатов в сосудистом русле [178], а также, согласно нашим исследованиям, повышение среднего объема кровяных пластинок (MPV) при усилении их анизоцитоза (PDW) [321]. Указанные закономерности количественных и качественных изменений со стороны тромбоцитов у беременных с

поздним гестозом свидетельствуют об активации у них тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Ввиду значительных морфологических преобразований тромбоциты, очевидно, неспособны выполнять свои дополнительные пластические функции по отношению к эндотелию при сочетанном гестозе. Так, тромбоциты, внедряясь в эндотелий, выделяют тромбопластический фактор, который поглощается эндотелиальными клетками, способствуя повышению их резистентности. Микроагрегаты тромбоцитов, дискоэхиноциты, сфероциты, сферэхиноциты, естественно, не могут проникнуть в эндотелиальный слой, что равнозначно снижению их количества в крови [178, 284]. Уместно отметить, что при нормально протекающей беременности наблюдается лишь кратковременная тромбоцитопения в сроке 10–12 недель гестации. В то же время при гестозе выраженная тромбоцитопения сопровождается повышенной агрегационной способностью тромбоцитов (более подробное описание в главе 4.2). Вышеуказанные закономерности приводят к деструктивным процессам в эндотелии, снижению синтеза факторов релаксации гладкомышечного слоя сосудов и факторов дезагрегации тромбоцитов, повышению их агрегационной способности и последующему вазоспазму. Ввиду выраженных деструктивных процессов в эндотелии невозможно провести коррекцию синтеза NO введением L-аргинина [454, 506].

Вышеизложенное свидетельствует о ведущей роли патологических изменений тромбоцитов в нарушении интеграции их с сосудистой стенкой. Следует указать на обратимость деструктивных процессов в эндотелии, вызванных недостатком тромбоцитов в крови. Так, при восполнении нормального содержания тромбоцитов восстанавливалась и проницаемость сосудистой стенки. Согласно исследованиям М. А. Репиной и соавт. (1998), изменения активности и количества тромбоцитов в крови, возникающие при поздних гестозах, временны и нормализуются после родов ввиду прекращения физиологического взаимодействия матери и плода, поступления инициаторов агрегации и тромбоцитопении [518].

Можно полагать, что восстановление функционального состояния тромбоцитов и их содержания в крови беременных с сочетанным гестозом будет способствовать нормализации структурно-функционального состояния эндотелия и тонуса сосудов.

Мы полагаем, что поздний гестоз начинается с предшествующего напряжения адаптационных механизмов в ответ на действие пускового фактора. Клинические признаки начинают проявляться после того, как внутриклеточные и тканевые изменения из приспособительных переходят в патологические, поскольку между морфологическими нарушениями в органах и системах их функциональными проявлениями балансирует мощная система компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на купирование сдвигов и в целом на сохранение гомеостаза организма. Причем, чем значительнее компенсаторно-приспособительные возможности организма, тем существеннее отставание клинической симптоматики от действительной степени тяжести гестоза [333]. Персистирование этиологических «пусковых» факторов поддерживает длительность патологического процесса.

Различные факторы окружающей среды, отрицательные социальные, психические и другие воздействия, имевшие место у обследованных нами беременных с сочетанным гестозом, неблагоприятно сказывались на патогенетических механизмах этой патологии. Согласно исследованиям В. В. Малышева и соавт. (1997), на описанные повреждения организм реагирует в первую очередь формированием стресс-реакции и воспаления. Анализ результатов собственных исследований и данных литературы [365, 366] подтверждает принципиальную важность профилактического лечения гестозов с помощью активации стресс-лимитирующих систем, т. е. изменения реактивности организма путем коррекции биохимических параметров на доклиническом этапе развития сочетанного гестоза.

Репозиторий БГМУ

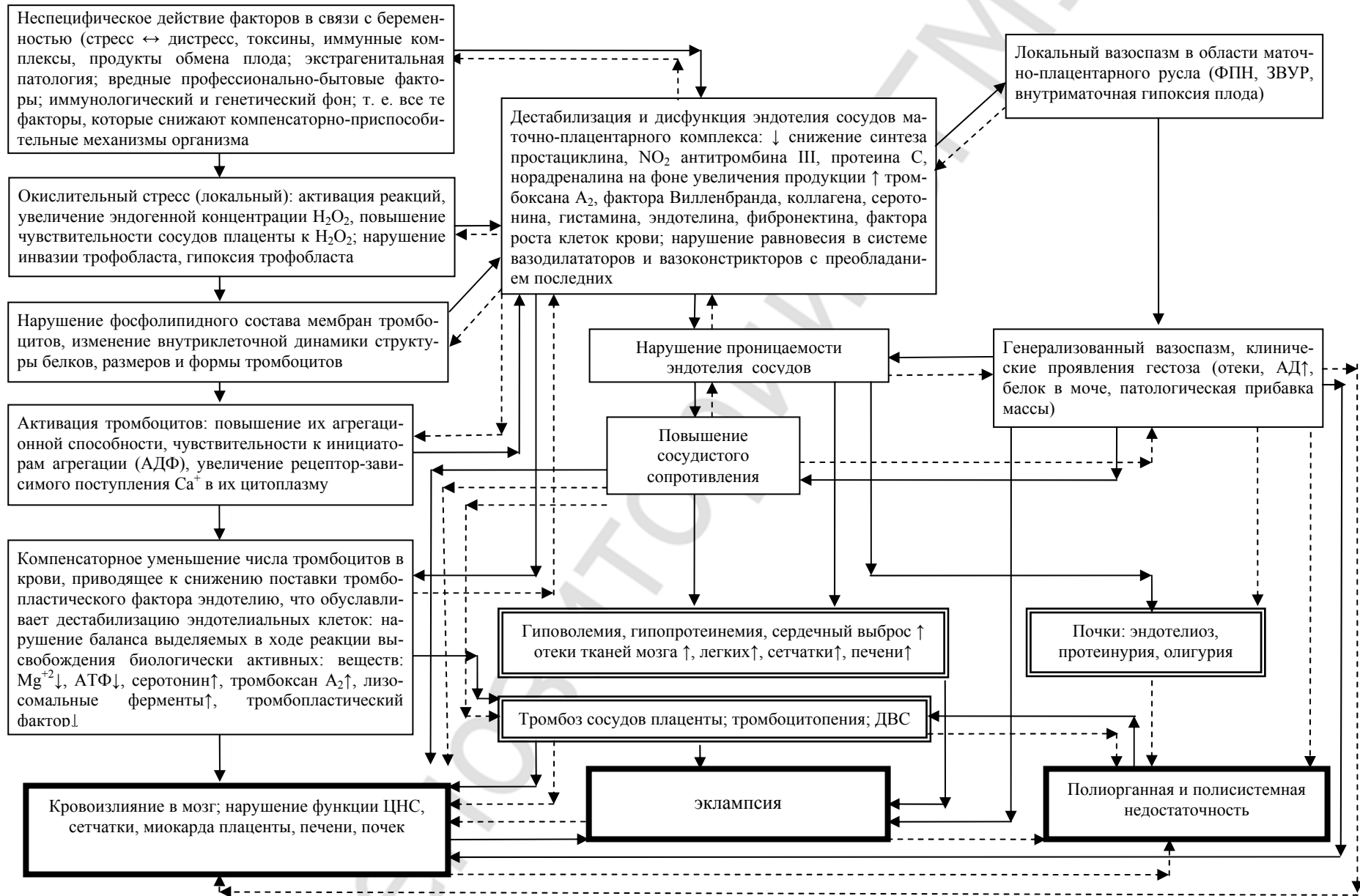
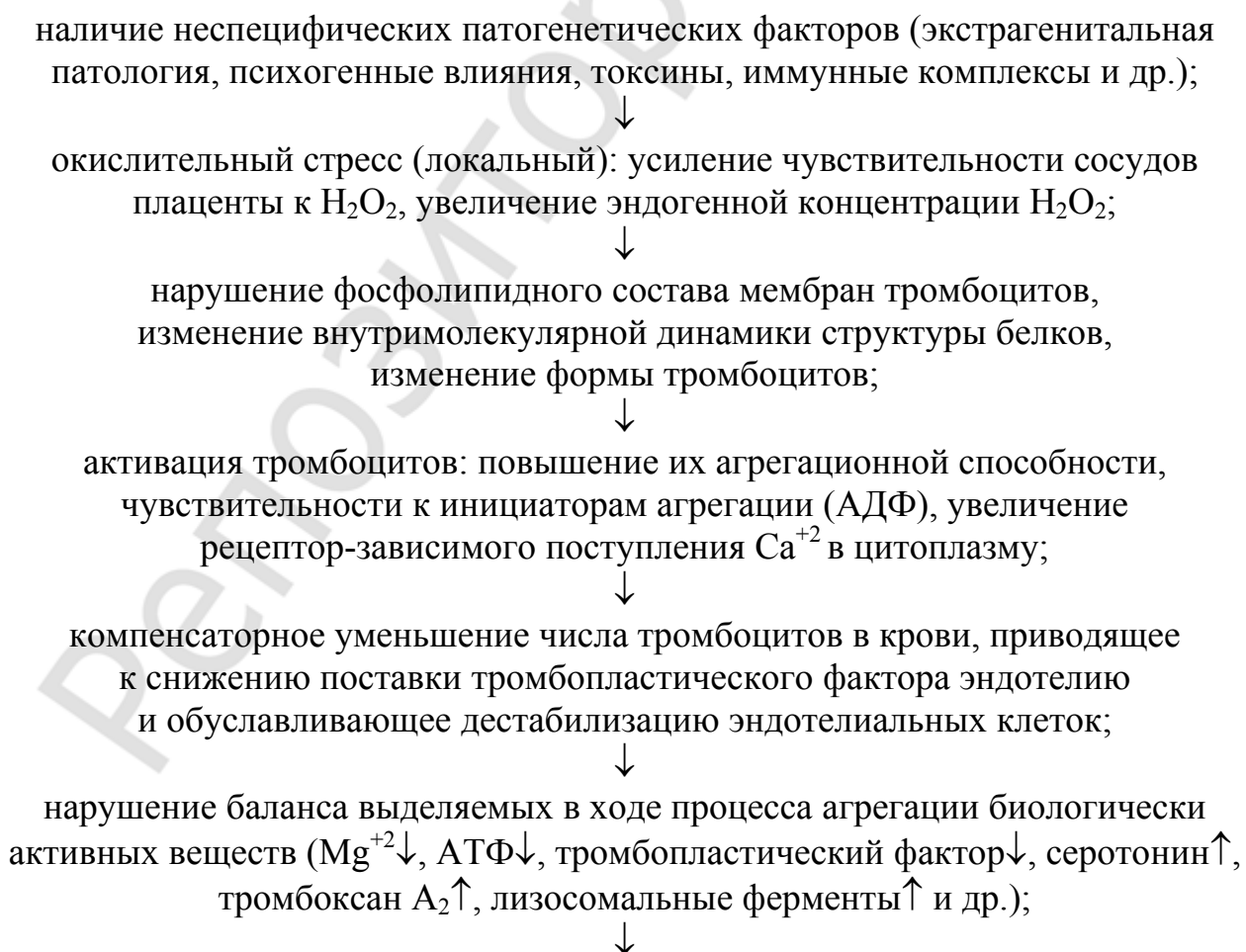


Рис. 6.1. Гипотетическая модель развития и патофизиологических нарушений при позднем гестозе

Это предполагает возможность направленного воздействия как на компенсаторно-приспособительные, так и на патогенетические механизмы его развития. Высокая частота возникновения сочетанных гестозов в последние годы обусловлена значительным количеством действующих на организм беременных этиологических факторов, в первую очередь экстрагенитальной патологии (79–88 %), и в целом низким индексом здоровья женщин детородного возраста, что указывает на целесообразность проведения им комплексных лечебно-профилактических мероприятий еще до периода гестации, затем на протяжении всей беременности и завершения их в послеродовой период.

Полученные собственные экспериментальные данные и имеющиеся в литературе сведения позволили нам выдвинуть гипотезу о роли в патогенезе гестозов существенно важного звена, регулирующего функциональные изменения в системе гемостаза. При этом необходимо учитывать, что при агрегации тромбоцитов помимо биологически активных веществ АТФ, АДФ, серотонина, тромбоксана A_2 выделяются и лизосомальные ферменты, нарушающие целостность эндотелия и стимулирующие возникновение хронических деструктивных процессов. Наши данные согласуются с мнением Г. П. Шевлюковой (2000).

Разработанная нами схема гипотетической модели развития патофизиологических нарушений при сочетанном гестозе представлена на рисунке, где указана последовательность взаимодействия патогенетических звеньев гестоза в системе «сосуды – тромбоциты»:



дестабилизация и дисфункция эндотелия сосудов маточно-плацентарного комплекса: снижение синтеза простациклина, NO, антитромбина III, протеина C на фоне увеличения продукции тромбоксана A₂, фактора Вилленбранда, коллагена, фибронектина (преобладание тромбогенного потенциала сосудистой стенки над атромбогенным); усиление сократительных реакций сосудов плаценты; снижение вазодилататорных эффектов доноров NO в сосудах плаценты; нарушение проницаемости сосудов;



вазоспазм локальный (маточно-плацентарный) проявляется фетоплацентарной недостаточностью, внутриматочной гипоксией плода, ЗВУР;



генерализованный вазоспазм: клинические проявления гестоза (отеки, АД↑, белок в моче, патологическая прибавка массы тела);



нарушение функций жизненно важных органов и систем (полиорганная и полисистемная функциональная недостаточность).

Представленная гипотетическая модель дает основание полагать, что изменение физиологической активности тромбоцитов происходит раньше, чем появляются другие симптомы гестоза, поэтому превентивные лечебно-профилактические мероприятия, в первую очередь, должны быть направлены на коррекцию функционального состояния тромбоцитов, предотвращение истощения системы гемостаза, тем самым предохраняя организм беременной от возможного развития гестоза.

Следовательно, классическая триада симптомов, характерная для позднего гестоза — это лишь «вершина пирамиды», у основания которой расположен комплекс сложнейших патологических процессов. Выявленные взаимосвязи в особенностях функционирования тромбоцитарной и эндотелиальной систем имеют первостепенное и существенное значение в патогенезе позднего гестоза и, безусловно, должны учитываться на этапах ранней диагностики, лечения и профилактики этого осложнения беременности.

Таким образом:

– При беременности, осложненной гестозом, приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостаза и купирование возникших патологических изменений, следует рассматривать как патогенетические.

– В основе гестоза лежат нарушения функции тромбоцитов и эндотелия, как острое поражение сосудистой системы, которое начинается в бассейне маточно-плацентарного кровотока, а в дальнейшем распространяется на сосудистую систему и организм в целом.

ГЛАВА 7

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ СОЧЕТАННЫМ ГЕСТОЗОМ

Для выявления психологических особенностей в динамике беременности проводилось комплексное психодиагностическое обследование пациенток, включающее оценку личностных особенностей по методике R. Cattell; показателей личностной и ситуативной тревожности по данным Интегрального теста тревожности (методика Спилберга–Ханина); показателей самооценки по методике исследования самооценки (МИС); ожидаемой в родах боли по методике Мак-Гилловскому многомерному болевому опроснику, адаптированному В. Кузьменко с соавт., и визуальной аналоговой шкале; показателей актуального нервно-психического состояния на основе применения системы «Статус-И»; показателей качества жизни и уровня психосоциальной адаптации.

Исследование предполагаемого (ожидаемого) болевого симптома в родах проводилось с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и Мак-Гилловского опросника боли [49, 50, 412, 504].

Визуально-аналоговая шкала представляет собой 10-сантиметровую вертикальную линию, на которой пациентка отмечает уровень интенсивности ожидаемой в родах боли. Нижний конец линии — 0 — соответствует отсутствию боли, верхний конец — 10 см — максимально выраженной боли. Отметка от 0 до 2 см соответствует слабой боли; от 3 до 4 см — умеренной, от 5 до 6 см — сильной, от 7 до 8 см — сильнейшей, и от 9 до 10 см — невыносимой степени интенсивности болевой реакции в родах. ВАШ является чувствительным методом, способным отражать малейшие изменения болевой реакции организма. Данный метод нами использовался в динамике процесса гестации для оценки ожидаемой в родах боли.

Многомерная оценка боли — Мак-Гилловский болевой опросник в модификации В. В. Кузьменко с соавт. (1986) включает набор дескрипторов (характеристик) боли, объединенных в три основные шкалы: сенсорную (перечень ожидаемых в родах ощущений), аффективную (перечень ожидаемых чувств), оценочную (оценка интенсивности ожидаемой боли). Женщина выбирает по одному дескриптору в каждом разделе, исходя из ожидаемых ощущений. На основании этого рассчитывается индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД), ранговый индекс боли (РИБ), интенсивность боли (ИБ). Указанные суммарные показатели оценивались автором в процессе развития беременности.

Тест цветовых выборов М. Люшера (Luscher Farbwahl test) основан на субъективном предпочтении цветовых стимулов. Тест позволяет оценить характеристику эмоционально-личностного состояния испытуемого, свободного от сознательного контроля [340]. Достоинством методики является отсутствие интеллектуальных, возрастных и языковых ограничений. Методика не провоцирует реакций защитного характера, а выявляет субъективное отношение ис-

пытуемого к цветовым эталонам и неосознанные реакции на них, что позволяет считать метод глубинным, реактивным [7, 22].

Нами использован компьютерный вариант обработки теста Люшера, который дает возможность оперативно определять основной эмоционально-динамический паттерн личности с комплексной оценкой уровня тревожности, активности, работоспособности и показателя психического и вегетативного тонуса. Этот комплекс параметров дает количественную оценку эмоциональной лабильности, выраженности стрессового состояния, тревожности, состояния психической активации и психической работоспособности, а также представление о целостной энергетической установке организма.

Согласно исследованиям Т. А. Айвазяна, В. П. Зайцевой, И. А. Таравковой (1989) с показателями тревожности и чувствительности к стрессовым воздействиям, отражающим уровень психосоциальной адаптации, в большей степени коррелируют позиции синего, зеленого, серого цветов в цветовом ряду.

Для оценки уровня психосоциальной адаптации (ПСА) использована формула, предложенная Т. А. Айвазян и соавт. (1989):

$$\text{ПСА} = x_0 - x_1 - x_2,$$

где x_0 — номер позиции серого цвета; x_1 — номер позиции синего цвета; x_2 — номер позиции зеленого цвета.

Согласно мнению В. И. Тимофеева, Ю. И. Филимоненко (2002) повышение показателя ПСА соответствует улучшению психологического статуса.

Этот параметр наряду с другими количественными характеристиками данного теста оценивался нами у всех обследованных женщин в динамике процесса гестации.

Многофакторный личностный опросник R. Cattell [40] использован в виде автоматизированного русскоязычного варианта. Опросник Каттелла позволял оценить личностные особенности, которые отражают как конституционные черты личности, так и целостное ее реагирование на изменение внутреннего и внешнего состояния организма, с учетом социально-психологического окружения. Результаты выражались в баллах с минимальным значением 0, максимальным — 10, средним — 5,5.

Опросник оценки качества жизни использовался для определения отношения беременной к реальным и возможным изменениям в жизни.

Использовался опросник Quality of life в модификации А. Л. Пушкарева, Н. Г. Аринчиной, (2000) с применением автоматизированной версии указанной методики [276]. Оценивали 6 составляющих качества жизни: физическую мобильность, эмоциональное состояние, сексуальную функцию, интеллектуальную функцию, социальный статус, экономический статус. Кроме того, определяли интегральный показатель качества жизни. Для человека, довольного всеми сторонами своей жизни, интегральный показатель равен 100 % или приближается к этому уровню. Незначительное уменьшение показателя — до 75 %, умеренное — до 50 %, значительное — до 25 %, резко выраженное — менее 25 %.

Оценка качества жизни проводилась у беременных в динамике процесса гестации [237, 276].

Уровень тревожности у обследованных женщин оценивали при помощи автоматизированной методики «Интегральный тест тревожности (ИТТ). Определяли личностную тревожность (ЛТ) и ситуативную тревожность (СТ), а также оценивали факторные компоненты тревожности: эмоциональный дискомфорт, астенический компонент, тревожное опасение будущего, потребность в соцзащите, общий уровень тревожности [40, 388].

Методика исследования самооценки

Методика разработана В. В. Столиным и С. Р. Пантелеевым (1992) для изучения особенностей оценки человеком самого себя, самопринятия. Опросник представлен рядом утверждений, с которыми испытуемый согласен («да») или не согласен («нет»).

Методика содержит 9 шкал:

1. Осознанность «я».
2. Самоуважение и уверенность в себе.
3. Саморуководство и последовательность «я».
4. Ожидаемое отношение других.
5. Переживание ценности собственной личности.
6. Безусловное самопринятие.
7. Чувство привязанности к своему «я».
8. Непонимание себя, переживание конфликтности «я».
9. Чувство самообвинения.

Эти шкалы объединены в три фактора:

I — самоуважение;

II — чувство симпатии к себе;

III — самоуничижение.

Все показатели оценивали три раза: в момент первичного обращения в женскую консультацию по поводу беременности в I триместре (I этап), в момент появления первого шевеления плода (II этап), перед родами (III этап). Представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязей психологических особенностей беременных и развития у них признаков гестоза; взаимосвязей психологических особенностей и вероятности осложнений в родах. Выявлены характерные особенности психологических динамических изменений у здоровых женщин, у женщин с признаками гестоза и группы риска его развития, которые требуют дифференцированной тактики при наблюдении беременной.

7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Результаты изучения психологической (факторной) структуры личности беременных с признаками гестоза представлены в таблице 7.1.

Как вытекает из данных, представленных в таблице 7.1, на I этапе беременности при постановке на учет в женской консультации обследованные ха-

рактизовались несколько повышенной общительностью, беспечностью, доверчивостью; они были практичны, добросовестны, ответственны, дисциплинированы, соблюдали моральные нормы и правила, были терпимы к трудностям, однако чувствовали потребность в поддержке (A^+ , G^+ , M^- , Q_1^- , Q_{IV}^-).

Таблица 7.1

Показатели факторной структуры личности беременных с признаками гестоза

Факторы первичные	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
A	6,2 ± 0,7	5,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5*
B	5,9 ± 0,6	4,8 ± 0,8	4,1 ± 0,7*
C	5,3 ± 0,9	5,5 ± 1,1	5,1 ± 0,6
E	5,7 ± 0,5	5,3 ± 0,6	4,2 ± 0,6*
F	5,4 ± 0,6	5,4 ± 0,5	3,9 ± 0,5*
G	6,5 ± 1,6	6,3 ± 1,3	7,1 ± 1,4
H	5,7 ± 0,5	5,8 ± 0,4	4,2 ± 0,5*
I	5,7 ± 1,0	5,9 ± 1,0	4,8 ± 0,9
L	5,8 ± 1,5	5,5 ± 1,0	5,6 ± 1,1
M	4,9 ± 0,7	4,0 ± 0,5	3,2 ± 0,5*
N	5,0 ± 0,6	5,7 ± 0,7	6,8 ± 0,5*
O	5,1 ± 0,5	5,4 ± 0,9	6,8 ± 0,5*
Q ₁	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,7	3,7 ± 0,5*
Q ₂	4,9 ± 0,5	5,1 ± 0,6	6,0 ± 0,6
Q ₃	5,1 ± 0,5	6,1 ± 0,7	6,7 ± 0,6*
Q ₄	5,6 ± 1,4	5,2 ± 1,1	5,6 ± 0,5
SD	6,0 ± 0,9	6,0 ± 0,7	5,3 ± 1,3
Факторы вторичные			
QI	5,8 ± 1,0	5,6 ± 0,8	4,3 ± 1,0
QII	5,8 ± 0,6	5,5 ± 1,1	6,0 ± 0,5
QIII	5,1 ± 0,8	5,3 ± 0,7	5,3 ± 0,7
QIV	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,8	3,2 ± 0,5*

Примечание: * здесь и далее достоверное отличие показателя от исходного уровня на I этапе беременности ($p < 0,05$).

По мере развития беременности на II и III этапах у женщин этой группы увеличилась ригидность, конкретность мышления, появилась покорность, уступчивость, повысилась рассудительность и практичность, чувство ответственности, самостоятельность; характерно усиление беспокойства о будущем, страхи, предчувствия, тревога, неуверенность, более остро ощущалась потребность в поддержке (B^- , E^- , G^+ , I , O^+ , Q_3^+ , Q_1^- , Q_{IV}^-).

Личностные особенности женщин, имевших признаки риска развития гестоза (таблица 7.2), на I этапе беременности характеризовались проявлением эмоциональной неустойчивости, слабости, уступчивости; повышенной ответственностью, соблюдением моральных норм и правил; были терпимы к традиционным трудностям; принимали все только проверенное временем, поддерживали социальные контакты, были несколько обеспокоены своим состоянием, нуждались в поддержке (B^- , E^- , G^+ , M^- , N^+ , O^+ , Q_1^- , Q_{II}^- , Q_{IV}^-).

**Показатели факторной структуры личности беременных женщин
группы риска развития гестоза**

Факторы первичные	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
A	5,4 ± 1,7	5,6 ± 1,0	5,5 ± 1,0
B	5,0 ± 0,7	5,6 ± 0,7	6,9 ± 0,5*
C	4,8 ± 1,3	4,8 ± 1,7	5,0 ± 1,7
E	4,0 ± 0,6	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,6*
F	5,3 ± 0,6	5,1 ± 0,5	3,7 ± 0,6*
G	6,2 ± 1,3	6,3 ± 1,3	6,8 ± 1,4
H	4,8 ± 1,0	5,2 ± 1,1	4,4 ± 1,2
I	5,9 ± 1,0	6,0 ± 1,3	6,0 ± 1,3
L	5,9 ± 1,4	5,7 ± 1,0	5,7 ± 1,6
M	4,6 ± 0,6	4,0 ± 0,8	3,3 ± 0,5*
N	6,6 ± 1,4	6,8 ± 1,5	6,4 ± 1,5
O	6,8 ± 0,6	6,1 ± 0,7	5,1 ± 0,6*
Q ₁	3,2 ± 0,5	4,6 ± 0,5*	4,6 ± 0,6*
Q ₂	5,5 ± 1,5	5,2 ± 1,1	5,2 ± 1,8
Q ₃	5,4 ± 1,6	5,6 ± 1,8	5,6 ± 1,6
Q ₄	5,8 ± 1,3	5,8 ± 1,8	5,9 ± 1,7
SD	5,4 ± 1,8	5,4 ± 1,7	5,6 ± 1,6
Факторы вторичные			
QI	4,9 ± 1,9	5,1 ± 1,3	5,4 ± 1,2
QII	6,2 ± 1,4	6,2 ± 1,9	6,0 ± 1,0
QIII	4,9 ± 0,8	4,8 ± 0,7	5,1 ± 0,9
QIV	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,4	3,4 ± 0,5

По мере развития беременности, на II–III этапах у них появились следующие тенденции: усиливалась собранность, сообразительность, абстрактное мышление, повысилось чувство ответственности, осторожности, терпимости к себе и окружающим, возросло беспокойство о своем здоровье и потребность в поддержке; хорошо устанавливались и поддерживались социальные контакты (B⁺, G⁺, I⁺, M, Q₁⁻, Q_{II}⁺, Q_{IV}⁻).

Для сравнения приводим показатели факторной структуры личности у здоровых беременных (таблица 7.3).

Показатели факторной структуры личности у здоровых беременных

Факторы первичные	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
A	5,8 ± 1,4	5,7 ± 1,7	5,5 ± 1,0
B	5,0 ± 0,6	5,6 ± 1,7	6,7 ± 0,7*
C	5,1 ± 1,5	5,4 ± 1,8	5,1 ± 1,1
E	4,9 ± 1,2	5,0 ± 1,6	4,9 ± 1,3
F	5,3 ± 1,4	5,2 ± 1,3	5,0 ± 1,3
G	6,1 ± 0,6	6,5 ± 1,6	6,7 ± 0,7
H	5,4 ± 1,3	5,3 ± 1,5	5,2 ± 1,4

Факторы первичные	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
I	6,1 ± 1,6	5,6 ± 1,5	5,7 ± 1,7
L	5,7 ± 1,3	5,4 ± 1,3	5,8 ± 1,3
M	4,3 ± 0,5	4,6 ± 1,3	5,9 ± 0,7*
N	6,4 ± 1,4	6,4 ± 1,4	6,5 ± 1,6
O	6,0 ± 1,4	5,6 ± 1,4	6,0 ± 1,7
Q ₁	4,1 ± 0,9	4,5 ± 1,3	4,1 ± 0,8
Q ₂	5,1 ± 1,1	5,1 ± 1,2	5,3 ± 1,3
Q ₃	5,8 ± 1,6	6,0 ± 1,3	5,8 ± 1,5
Q ₄	5,7 ± 1,1	5,4 ± 1,3	5,9 ± 1,8
SD	5,8 ± 1,3	5,9 ± 1,7	5,7 ± 1,6
Факторы вторичные			
QI	5,5 ± 1,2	5,4 ± 1,1	5,3 ± 1,3
QII	6,1 ± 0,7	5,7 ± 0,8	6,1 ± 0,7
QIII	4,2 ± 0,6	5,1 ± 0,6	5,9 ± 0,6*
QIV	4,1 ± 1,4	4,3 ± 1,1	4,1 ± 1,4

Специфичности характерологического профиля личности здоровых беременных женщин в зависимости от этапа наблюдения не было выявлено.

В то же время можно отметить некоторое снижение эмоциональной устойчивости по мере увеличения срока беременности; нарастание личностной ригидности, импульсивности, внутренней напряженности.

Показатели факторной структуры личности беременных приведены на рисунке 7.1.

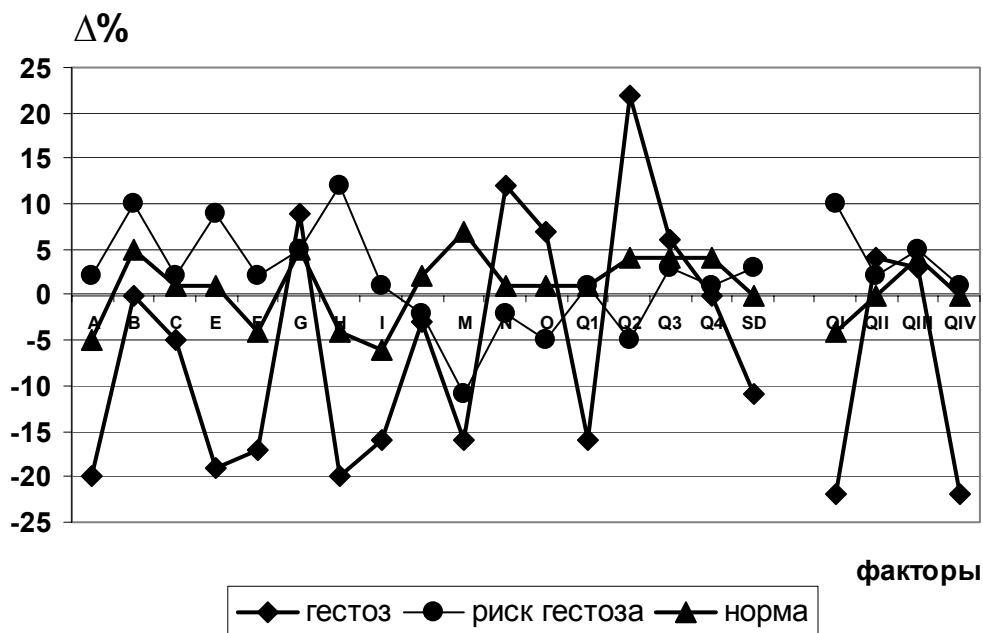


Рис. 7.1. Сравнительная диаграмма динамики показателей личностной структуры у беременных

Таким образом, можно отметить следующую динамику личностных черт при беременности, присущую всем женщинам как здоровым, так женщинам группы риска развития гестоза, и с манифестированным гестозом:

усиление фактора A^- , что соответствует повышению осторожности, обособленности;

усиление фактора H^- — сдержанность, осторожность;

усиление фактора I^- — практичность, реалистичность;

усиление фактора Q_1^- — консервативность, сопротивление всему новому;

усиление фактора Q_2^+ — самостоятельность в решениях и поступках, повышение ответственности.

Можно выделить ряд личностных черт, усиление которых происходило только у женщин с физиологическим течением беременности:

усиление B^+ — хорошее интеллектуальное состояние, широкие интересы, быстрое решение практических задач;

усиление G^+ — дисциплинированность, обязательность, собранность, ответственность;

усиление M^+ — мечтательность, находчивость;

усиление Q_{III}^+ — сообразительность, беззаботность, практичность, интеллектуальная живость, готовность решать жизненные проблемы.

Можно выделить ряд личностных черт, усиление которых происходило только у женщин группы риска развития гестоза:

усиление B^+ — хорошие интеллектуальные способности, широкие интересы, быстрое решение практических задач;

усиление E^+ — своенравие, независимость, самоуверенность;

усиление F^- — озабоченность, подозрительность, склонность все усложнять;

усиление M^- — здравомыслие, практичность, но мало находчивости;

усиление O^- — спокойствие, активность, жизнерадостность, беззаботность;

усиление Q_1^+ — высокая потребность в общении, независимость, смелость, беспечность, самодостаточность.

Можно выделить ряд личностных черт, характерных для женщин с признаками гестоза. Отмечается усиление следующих черт в ходе беременности:

усиление B^- — снижение умственных способностей, все понимается буквально и конкретно, возможна эмоциональная дезорганизация мышления;

усиление F^- — озабоченность, подозрительность, склонность все усложнять, ко всему подходить слишком серьезно и осторожно;

усиление E^- — неуверенность в себе, робость, осторожность, зависимость;

усиление M^- — практичность, но мало находчивости;

усиление N^+ — расчетливость, рациональность, искусственность, отстраненность;

усиление O^+ — печальность, озабоченность, ранимость, впечатлительность, напряженность, ипохондричность, боязливость;

усиление Q_3^+ — высокий контроль эмоций, во главе всего — репутация;

усиление Q_1^- — нежелание общения, зависимость, озабоченность, привязанность к группе;

усиление Q_{IV} — зависимость, практичность, консервативность, низкая критичность, контроль эмоций.

7.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕВОЖНОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Результаты исследований, полученные с помощью методики Спилберга-Ханина, были проанализированы показатели личностной и ситуативной тревожности у беременных с признаками гестоза и без них в процессе развития беременности.

Как черта личности, уровень личностной тревожности характеризует склонность женщин испытывать в большинстве жизненных ситуаций опасения и страх.

Оценка состояния тревожности в связи со значимыми ситуациями включает учет эмоционального состояния человека, фона его настроения, характера сложившихся у него межличностных отношений, возможные изменения познавательной деятельности. Для данной методики диапазон условий нормы находится в пределах 4–6 баллов.

В таблице 7.4 представлены показатели личностной и ситуативной тревожности у женщин с клиническими признаками позднего гестоза.

Таблица 7.4

**Показатели интегрального теста тревожности у беременных женщин
с признаками гестоза**

Шкалы ИТТ	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Личностная тревожность	6,60 ± 0,68	6,67 ± 0,48	7,09 ± 0,53
Эмоциональный дискомфорт	6,36 ± 1,31	6,00 ± 1,07	6,18 ± 1,53
Астенический компонент	6,48 ± 0,47	6,53 ± 0,58	6,90 ± 0,37
Фобический компонент	6,24 ± 1,09	6,00 ± 1,08	6,72 ± 0,90
Тревожная оценка перспективы	6,96 ± 0,48	6,60 ± 0,50	7,00 ± 0,34
Потребность в созащите	5,88 ± 1,20	5,53 ± 1,40	6,09 ± 0,70
Ситуативная тревожность	4,48 ± 1,18	4,80 ± 0,97	5,45 ± 1,00
Эмоциональный дискомфорт	3,20 ± 0,89	2,73 ± 0,31	3,72 ± 0,41
Астенический компонент	5,20 ± 0,34	5,00 ± 4,40	6,27 ± 0,37*
Фобический компонент	4,12 ± 0,32	3,67 ± 0,38	5,27 ± 0,30*
Тревожная оценка перспективы	5,20 ± 0,93	4,60 ± 0,54	5,45 ± 1,00
Потребность в созащите	4,22 ± 0,49	4,47 ± 0,40	5,96 ± 0,20

В начальном периоде беременности (I этап) у женщин данной группы отмечался повышенный уровень личностной тревожности и нормальный уровень ситуативной тревожности. Как видно из приведенных в таблице данных, среди шкал личностной тревожности в пределах нормы находилась только шкала «потребность в созащите». Все остальные шкалы свидетельствуют о превышении нормы (ощущение эмоционального дискомфорта, астенический компонент, фобический компонент, тревожная оценка перспективы). По мере развития беременности отмечалась тенденция к усилению личной тревожности на 8 %, однако различия эти были недостоверны. Наиболее выраженной была ди-

динамика показателей по шкалам «астенический компонент» и «фобический компонент» (показатели по этим шкалам превышали норму в конце беременности).

Повышенная личная тревожность может определять в поведении и адаптации беременных преобладание психастенических и сенситивных особенностей. Такие пациентки недостаточно уверены в себе, склонны к усиленному самоконтролю эмоциональных реакций, повышенной застенчивости, скромности.

В социальных отношениях для них характерна ориентация на общепринятые нормы поведения. Повышенное внимание к своим недостаткам может затруднять социальное взаимодействие и самореализацию. Отмечалось потребность в глубоких и прочных контактах во взаимоотношениях с ближайшим социальным окружением. Характерна приверженность устоявшемуся жизненному укладу, нежелание перемен, новизны. Снижена переносимость стрессовых ситуаций.

По результатам проведенных исследований определяется нормальный уровень ситуативной тревожности в целом. В начале беременности (I этап) не ощущается психологического дискомфорта, напряженности, озабоченности. Женщины вполне удовлетворены сложившейся жизненной ситуацией, не беспокоятся о будущем.

У обследованных пациенток по мере развития беременности (II и III этапы) отмечалась незначительно выраженная тенденция к усилению тревожности, однако различия эти по сравнению с исходным уровнем были недостоверны. Важно отметить, что интегральный показатель ситуативной тревожности у них на всех этапах беременности находился в нормальных пределах. Некоторое превышение нормального диапазона отмечалось по шкале астенического компонента на III этапе обследования. На фоне несколько сниженного в этот период настроения, неустойчивого его фона, выявлялось ощущение неопределенной угрозы, немотивированное ожидание неприятностей [76, 342].

Таким образом, можно предположить, что женщины с признаками гестоза являются умеренно тревожными личностями, для которых нежелательны ситуации с повышенной ответственностью, самостоятельностью, широкими контактами. Ситуационная тревожность (тревожность как состояние) в целом у них была в пределах нормы, кроме небольшого повышения тревожности по шкале «астенического компонента» в конце беременности.

Показатели Интегрального теста тревожности у беременных группы риска развития гестоза представлены в таблице 7.5.

В начальном периоде беременности (I этап) у женщин данной группы отмечался повышенный уровень личностной тревожности в целом. Наибольшее повышение имело место по шкале «Астенический компонент». Показатели других шкал личностной тревожности были близки к нормальному диапазону. По мере развития беременности общий уровень личностной тревожности незначительно повысился по сравнению с исходным уровнем, однако эта тенденция не достигла степени различия. К концу беременности наиболее высокие показатели имели место по шкалам «Тревожная оценка перспективы» и «Астенический компонент», что отражает повышенную чувствительность, впечатлительность женщин, чувство неуверенности их в своих силах, потребность в поддержке и

понимании ближайшего социального окружения. Способность переносить стрессовые ситуации в это время была несколько сниженной [326, 330].

Таблица 7.5

Показатели интегрального теста тревожности у беременных женщин группы риска развития гестоза

Шкалы ИТТ	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Личностная тревожность	6,12 ± 0,87	6,56 ± 0,72	6,68 ± 0,60
Эмоциональный дискомфорт	6,02 ± 0,73	6,26 ± 0,42	6,24 ± 0,33
Астенический компонент	6,40 ± 0,65	6,50 ± 0,65	6,64 ± 0,72
Фобический компонент	5,07 ± 0,30	6,32 ± 0,71	6,12 ± 0,54*
Тревожная оценка перспективы	6,09 ± 0,36	6,56 ± 0,97	6,96 ± 0,29*
Потребность в соцзащите	5,59 ± 0,59	5,47 ± 0,39	5,64 ± 0,38
Ситуативная тревожность	4,09 ± 0,28	4,00 ± 0,26	5,12 ± 0,36
Эмоциональный дискомфорт	3,19 ± 0,24	3,09 ± 0,31	4,32 ± 0,26*
Астенический компонент	5,00 ± 0,33	5,20 ± 0,32	6,24 ± 0,36*
Фобический компонент	3,67 ± 0,25	3,79 ± 0,30	4,68 ± 0,30*
Тревожная оценка перспективы	4,95 ± 0,31	4,61 ± 0,37	5,04 ± 0,50
Потребность в соцзащите	4,88 ± 0,32	4,91 ± 0,50	5,92 ± 0,30*

Показатели ситуативной тревожности у женщин этой группы находились в пределах нормального диапазона на протяжении всех трех этапов обследования. Незначительное повышение тревожности отмечалось только во время III этапа обследования по шкале «Астенический компонент».

Сравнение показателей тревожности у женщин с признаками позднего гестоза и женщин, группы риска развития этой патологии свидетельствовало о несколько более высоком уровне личной тревожности при гестозе. Наиболее высокие показатели отмечались по шкалам «Тревожная оценка перспективы», «Фобический компонент» и «Астенический компонент» в обеих группах. Достоверных различий в уровне тревожности не было выявлено в течение всей беременности.

Показатели интегрального теста тревожности у здоровых беременных представлены в таблице 7.6.

Таблица 7.6

Показатели интегрального теста тревожности (ИТТ) у здоровых беременных

Шкалы ИТТ	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Личностная тревожность	6,12 ± 0,87	6,56 ± 0,72	6,68 ± 0,60
Эмоциональный дискомфорт	6,02 ± 0,73	6,26 ± 0,42	6,24 ± 0,33
Астенический компонент	6,40 ± 0,65	6,50 ± 0,65	6,64 ± 0,72
Фобический компонент	5,67 ± 0,80	6,32 ± 0,71	6,12 ± 0,54
Тревожная оценка перспективы	6,09 ± 0,36	6,56 ± 0,97	7,56 ± 0,69*
Потребность в соцзащите	5,59 ± 0,59	5,47 ± 0,39	5,64 ± 0,38
Ситуативная тревожность	4,09 ± 0,28	4,00 ± 0,26	5,12 ± 0,36
Эмоциональный дискомфорт	3,09 ± 0,24	3,09 ± 0,31	4,52 ± 0,26*
Астенический компонент	5,00 ± 0,33	5,20 ± 0,32	6,24 ± 0,36*
Фобический компонент	3,67 ± 0,25	3,79 ± 1,10	4,68 ± 0,30*
Тревожная оценка перспективы	4,95 ± 0,61	4,61 ± 0,37	5,04 ± 0,50
Потребность в соцзащите	4,88 ± 0,32	4,91 ± 0,50	5,32 ± 0,70

Динамика показателей тревожности у обследованных беременных представлены на рисунках 7.2 и 7.3.

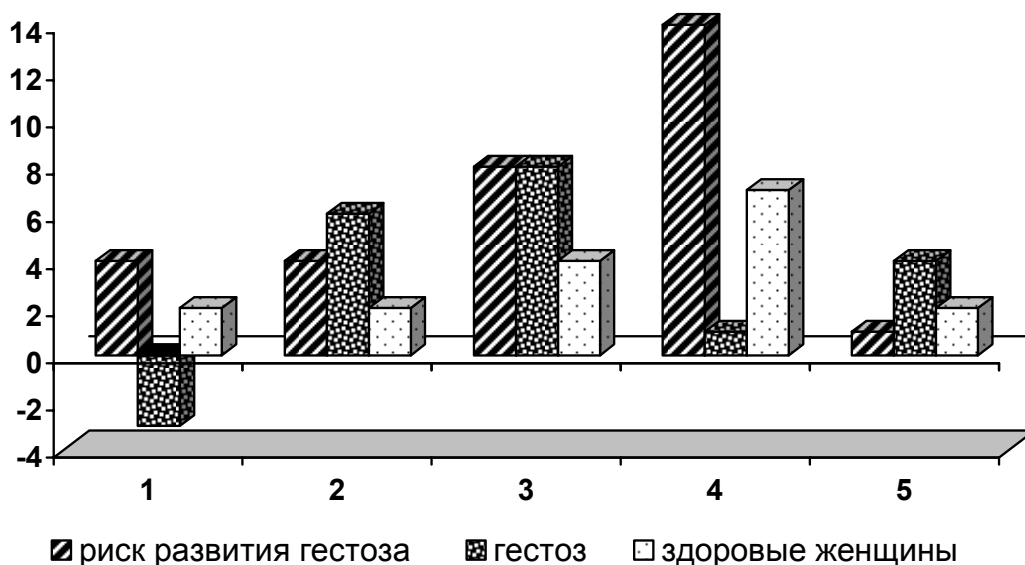


Рис. 7.2. Динамика показателей личностной тревожности у обследованных беременных: 1 — эмоциональный дискомфорт; 2 — астенический компонент; 3 — фобический компонент; 4 — тревожная оценка перспективы; 5 — потребность в соцзащите

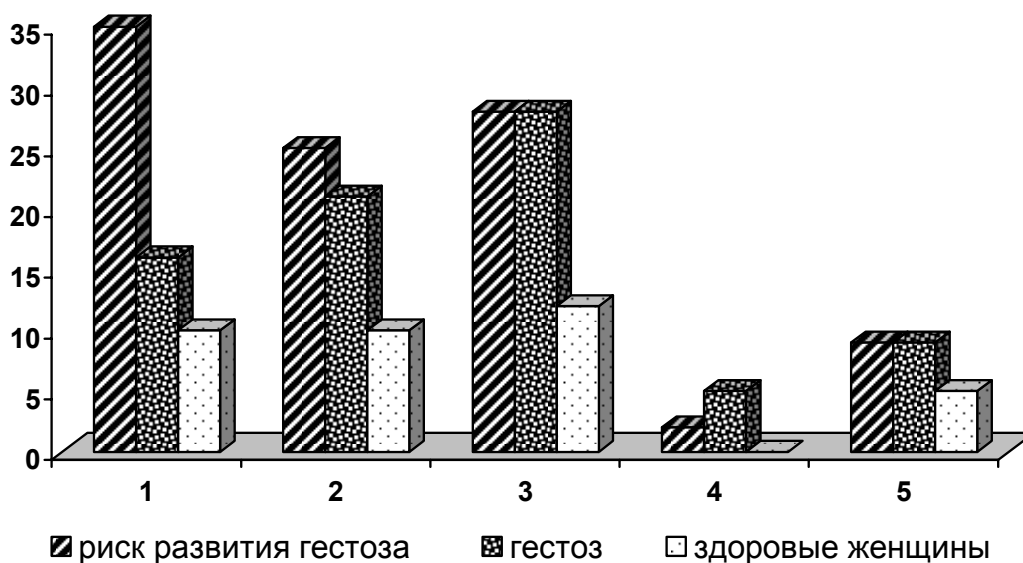


Рис. 7.3. Динамика показателей ситуативной тревожности у наблюдавшихся беременных

Следовательно, по мере развития беременности у обследованных женщин повышалась как личностная, так и ситуативная тревожность.

У женщин с поздними гестозами обнаружено незначительное усиление личностной тревожности по следующим шкалам: «Фобический компонент», «Астенический компонент» на фоне уменьшения «Эмоционального дискомфорта»; значительное усиление ситуативной тревожности по шкалам: «Фобический компонент», «Астенический компонент», «Эмоциональный дискомфорт», «Потребность в социальной защите».

У женщин группы риска развития гестоза выявлено значительное усиление личностной тревожности по шкалам: «Тревожная оценка перспективы», «Фобический компонент»; ситуативной тревожности по шкалам: «Эмоциональный дискомфорт», «Фобический компонент», «Астенический компонент», «Потребность в социальной защите».

У здоровых женщин отмечено незначительное повышение личностной тревожности, прежде всего по шкале «Тревожная оценка перспективы»; ситуативной тревожности по шкалам: «Эмоциональный дискомфорт», «Астенический компонент», «Фобический компонент».

7.3. ХАРАКТЕРИСТИКА САМООЦЕНКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Методика исследования психологической самооценки (МИС) разработана для определения особенностей восприятия человеком самого себя и его самопринятия. Методика содержит девять шкал, которые характеризуют самоотношение в процессе развития беременности (табл. 7.7).

Таблица 7.7

Показатели методики самооценки (МИС) у беременных с признаками гестоза

Шкалы самооценки	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Осознанность	6,44 ± 0,70	7,00 ± 0,80	7,33 ± 0,58
Самоуважение	5,40 ± 0,95	5,92 ± 0,44	5,89 ± 0,92
Саморуководство	5,92 ± 0,91	5,83 ± 0,74	6,67 ± 1,12
Отношение других	6,48 ± 0,80	7,00 ± 0,70	6,67 ± 0,80
Собственная ценность	7,72 ± 0,45	7,58 ± 1,31	6,37 ± 0,44*
Самопринятие	7,04 ± 0,69	7,08 ± 0,78	6,78 ± 0,56
Привязанность	6,40 ± 0,93	7,00 ± 0,37	7,33 ± 0,70
Конфликтность	4,72 ± 0,92	4,25 ± 0,28	4,55 ± 0,42
Самообвинение	4,04 ± 0,69	4,16 ± 0,55	4,88 ± 0,52

Особенности отношения к «Я» в процессе беременности у женщин с признаками гестоза характеризовались следующими 9 показателями.

Все они объединялись в три значимых фактора.

Первый фактор по содержанию определялся следующими шкалами: «Осознанность Я» (внутренняя честность), «Саморуководство», «Самоуверенность», «Ожидаемое отношение других». В один фактор их объединяет то, что все эти шкалы выражают оценку собственного «Я» по отношению к социально-нормативным критериям: моральности, успешности, воле, целеустремленности, социальному одобрению. В качестве основной особенности данного аспекта самоотношения подчеркивается его оценочный характер. Фактор самоуважения предполагает процесс оценки себя по сравнению с некоторыми социально-значимыми критериями, нормами, эталонными представлениями о благополучном, эффективном, идеальном образе «Я».

Второй обобщенный фактор (Аутосимпатия) объединял следующие шкалы: «Безусловное самовосприятие», «Чувство привязанности к своему «Я», «Переживание ценности своей личности». Эти шкалы не связаны ни с социаль-

но-нормативными критериями, ни с теми или иными чертами личности и характера. Они отражают в наиболее чистом виде эмоциональное отношение субъекта к своему «Я». Этот фактор базируется на том, что чувства привязанности, принятия, ценности собственной личности не предполагают сравнения, сопоставления себя с какими-то социально заданными или усвоенными нормами-эталоном. За счет положительного эмоционального отношения к себе, человек может относиться более честно, и открыто к себе. Этот фактор говорит об обобщенном внутреннем чувстве симпатии к себе, которое может существовать наряду или даже вопреки обобщенной самооценке в факторе самоуважения.

Третий обобщенный фактор был представлен шкалами, которые являются отрицательными полюсами первых двух факторов. Фактор «Самоуничужения» предполагает страдательную позицию «Я», перекладывает ответственность за неудачи на других или на внешние обстоятельства.

Как видно из данных, приведенных в таблице 7.7, у женщин с признаками гестоза отмечалось повышение показателей по шкалам: «Собственная ценность» и «Самопринятие», «Осознанность Я», «Привязанность», «Отношение других» на начальном I этапе беременности. Наблюдалось незначительное превышение нормального уровня по величине I фактора 24,24 (в норме 16–24 стенов), значительное превышение по величине II фактора 20,76 (в норме 12–18 стенов), нормальный уровень III фактора 8,76 (в норме — 8–12 стенов). Несколько повышенным было самоуважение, значительно — аутосимпатия при практически отсутствовавшем самоуничужении.

По мере развития беременности отмечалась следующая динамика величин использованных факторов (рис. 7.4).

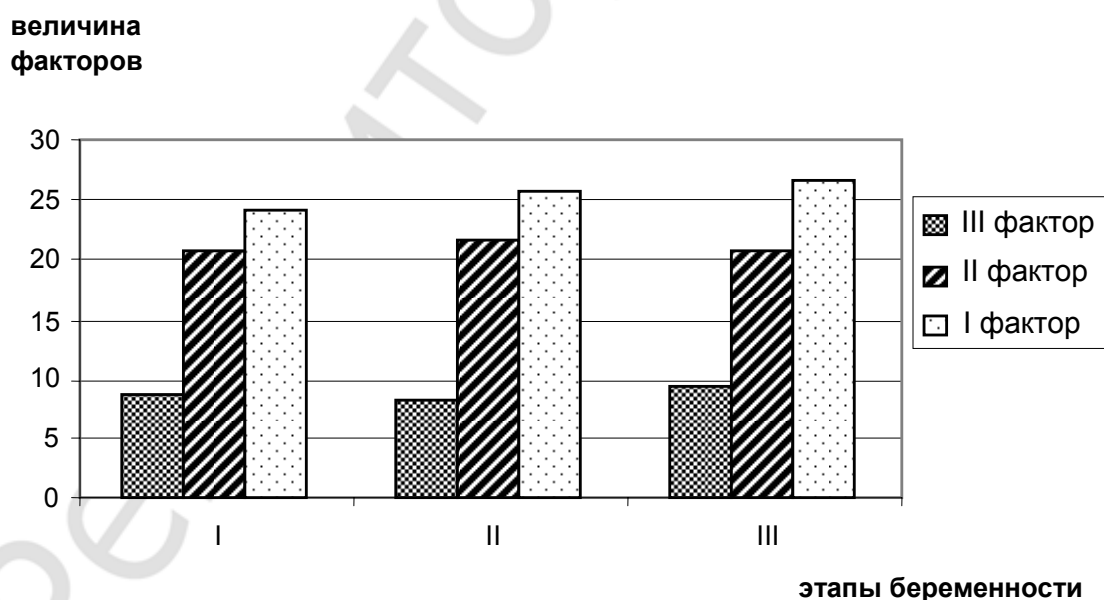


Рис. 7.4. Факторы самооценки у женщин с признаками гестоза

Приведенные результаты свидетельствуют о незначительно выраженной тенденции у пациенток с гестозами к увеличению I фактора, однако различия по сравнению с исходным его уровнем были недостоверны. Величина II факто-

ра также осталась без изменения. III фактор увеличился на 10 %, оставаясь при этом в зоне нормального диапазона; различия были также недостоверны.

У женщин группы риска развития гестоза в динамике наблюдений отмечалось также незначительное повышение показателей по шкалам «Самопринятие», «Отношение других», «Собственная ценность» на начальном этапе беременности. Величина I фактора — 23,4 стена (в нормальном диапазоне). Величина II фактора была незначительно повышенной — 19,3 стена (в норме до 18 стенов). Величина III фактора составила 9,6 стенов (в нормальном диапазоне). Самоуважение — в норме, аутосимпатия несколько повышена, уровень самоуничижения в пределах нормы [251, 253].

Динамика факторов самооценки у этих лиц представлена на рисунке 7.5.

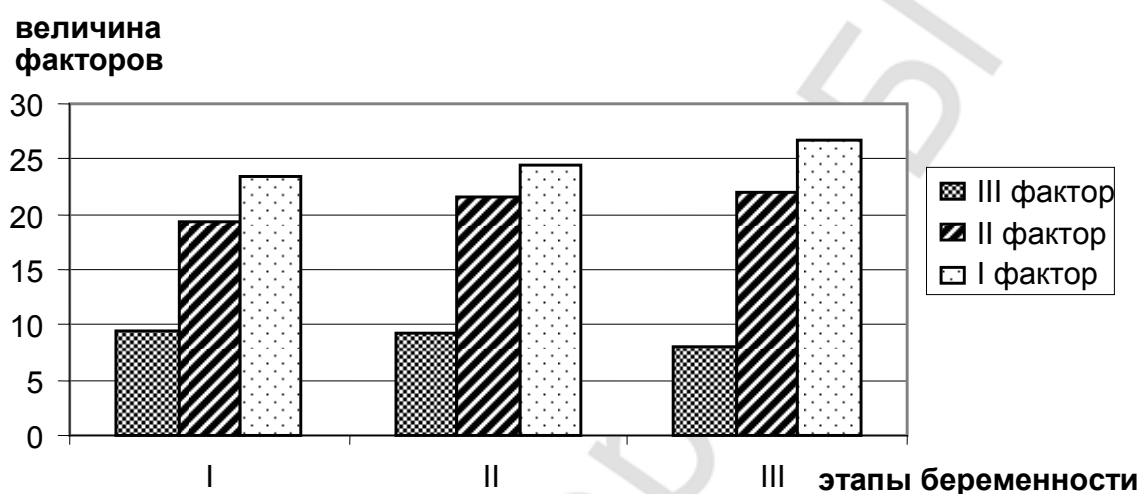


Рис. 7.5. Факторы самооценки у женщин группы риска развития гестоза

У женщин группы риска развития гестоза в течение беременности отмечалась тенденция к повышению I фактора и уменьшению III факторов, однако различия их от исходного уровня и на высоте беременности были недостоверны. У них слегка увеличилось самоуважение (на 1,5 %) и снижалось самоуничижение (на 22 %). Для сравнения рассмотрим показатели самооценки у здоровых беременных (табл. 7.8).

Таблица 7.8

Показатели методики самооценки (МИС) у здоровых беременных

Шкалы самооценки	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Осознанность	5,64 ± 1,34	5,66 ± 1,44	5,95 ± 1,36
Самоуважение	5,28 ± 1,35	5,33 ± 1,20	6,09 ± 1,50
Саморуководство	5,62 ± 0,71	5,81 ± 0,11	6,90 ± 1,22
Отношение других	6,88 ± 0,90	7,70 ± 0,95	7,81 ± 0,98
Собственная ценность	6,71 ± 1,01	7,81 ± 0,95	7,64 ± 0,87
Самопринятие	6,97 ± 1,61	7,41 ± 1,64	7,91 ± 1,15
Привязанность	5,67 ± 1,11	6,30 ± 1,30	6,41 ± 1,13
Конфликтность	5,05 ± 0,79	4,70 ± 0,83	4,09 ± 0,74
Самообвинение	4,52 ± 0,91	4,67 ± 0,92	4,04 ± 0,98

Для сравнения вышеприведенные данные целесообразно сопоставить с показателями динамики изменения самооценки у здоровых женщин в различные сроки беременности. В процессе развития беременности у них отмечалось усиление честности при оценке себя, увеличение симпатии к себе, уменьшение самообвинения и самоуничижения (рис. 7.6).

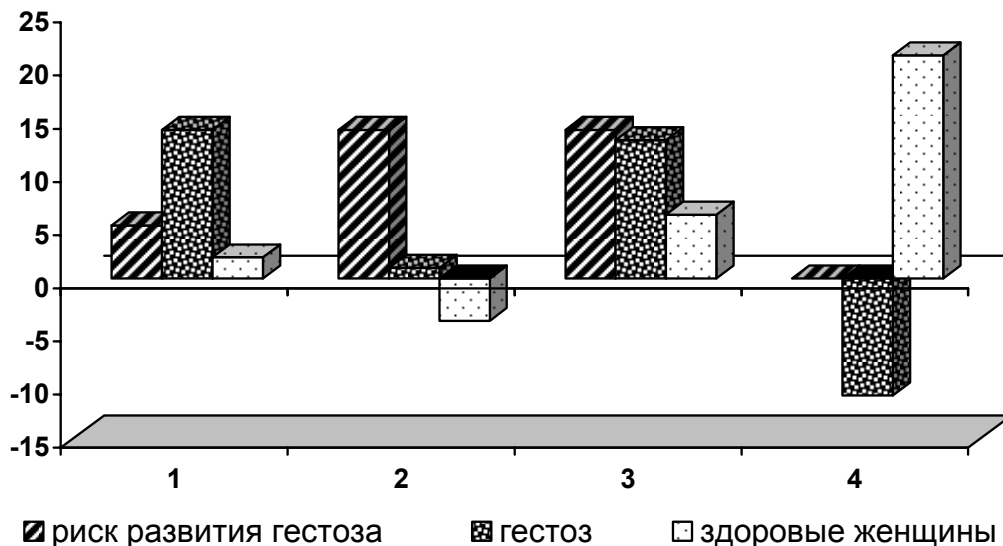


Рис. 7.6. Показатели самооценки у здоровых беременных и пациенток с осложненной беременностью (гестозами и риском их возникновения)

Таким образом, по мере развития беременности у женщин самооценка изменяется.

У здоровых женщин происходит:

- усиление честности в оценке себя,
- усиление симпатии к себе,
- уменьшение самоуничижения.

У женщин группы риска развития гестоза происходит:

- значительное усиление честности в отношении себя,
- резкое усиление симпатии к себе,
- значительное уменьшение самоуничижения.

У женщин с гестозом происходит:

- усиление честности в оценке себя,
- отсутствие усиления симпатии к себе,
- усиление самоуничижения.

7.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОЖИДАЕМОЙ БОЛИ В РОДАХ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Интенсивность ожидаемой в родах боли нами оценивалась по Мак-Гилловскому многомерному опроснику и по визуальной аналоговой шкале (табл. 7.9).

У женщин с признаками гестоза на I этапе беременности (при постановке на учет в женской консультации) отмечался самый высокий уровень ожидаемой

в родах боли. Далее, по мере развития беременности, эти показатели имели тенденцию к небольшому снижению. Наиболее сильные ощущения женщины ожидали от сенсорного компонента боли, несколько менее выраженные — от эмоционального (аффективного) ее компонента. Такие ожидаемые болевые ощущения соответствуют сильной боли. Интегральные показатели: индекс числа дескрипторов боли и ранговый индекс боли также соответствовали сильной боли.

Таблица 7.9

Показатели оценки ожидаемой в родах боли у беременных с признаками гестоза

Показатели	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Сенсорный компонент	8,00 ± 3,84	7,54 ± 4,35	8,11 ± 4,16
Аффективный компонент	4,16 ± 1,34	3,62 ± 1,70	4,00 ± 1,80
Оценочный компонент	3,42 ± 1,34	2,54 ± 0,51	3,11 ± 1,05
Индекс числа дескрипторов	15,58 ± 5,08	13,69 ± 5,75	15,22 ± 6,33
Ранговый индекс боли	30,54 ± 13,56	24,85 ± 13,15	27,11 ± 14,54
ВАШ	7,19 ± 1,80	6,42 ± 1,62	6,58 ± 1,99

На II этапе беременности отмечалась тенденция к снижению большинства ожидавшихся показателей боли в родах, однако различия по сравнению с I этапом оказались недостоверны. В дальнейшем на III этапе также не выявлялось динамика уровня ожидаемой в родах боли.

В течение всей беременности женщины ожидали сильную боль в родах, что свидетельствует о недостаточности проводившихся им психопрофилактических мероприятий.

У женщин группы риска развития гестоза на I и II этапах беременности не отмечалось достоверных различий в уровнях показателей ожидаемой в родах боли (табл. 7.10).

Таблица 7.10

Показатели оценки ожидаемой в родах боли у беременных женщин группы риска развития гестоза

Показатели	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Сенсорный компонент	7,25 ± 3,12	7,63 ± 3,02	7,39 ± 2,97
Аффективный компонент	4,07 ± 1,18	3,96 ± 1,35	4,10 ± 1,22
Оценочный компонент	3,33 ± 1,15	3,12 ± 0,89	3,10 ± 1,10
Индекс числа дескрипторов	14,72 ± 4,08	14,72 ± 4,46	14,60 ± 4,41
Ранговый индекс боли	28,07 ± 11,02	28,12 ± 11,28	26,75 ± 10,62
ВАШ	6,93 ± 2,30	6,38 ± 1,82	6,15 ± 2,39

Перед родами, на III этапе, у женщин группы риска развития гестоза сохранялся высокий уровень ожидаемой в родах боли, соответствующий сильным болевым ощущениям, который достоверно не отличается от уровня ожидаемой в родах боли у женщин с признаками гестоза [326].

Рассмотрение особенностей динамики предполагаемых болевых ощущений в родах по визуальной аналоговой шкале свидетельствовало о том, что у женщин с признаками гестоза и женщин группы риска развития гестоза не бы-

ло выявлено достоверных различий уровней ожидаемой ими в родах боли. Важно отметить, что интенсивность этой ожидаемой боли соответствовала сильной-сильнейшей, нестерпимой, причем такой ее уровень сохранялся на протяжении всей беременности.

Таким образом, результаты многомерной оценки интенсивности ожидаемой в родах боли и данные, полученные по визуальной аналоговой шкале, свидетельствуют о том, что женщины на протяжении всей беременности живут под негативным впечатлением предстоящих тяжелых испытаний. Отрицательные эмоции, депрессивное ожидание страданий усиливают болевые ощущения в родах, формируют отрицательное отношение к сохранению последующих беременностей, влияют на состояние здоровья плода. Это свидетельствует о несомненной актуальности и необходимости психопрофилактической работы с будущими матерями, начиная с I этапа беременности. Эта работа должна проводиться врачами и медицинскими психологами, психотерапевтами, обслуживающим медицинским персоналом.

Для сравнения приводятся установленные нами показатели ожидаемой в родах боли у здоровых беременных (табл. 7.11).

Таблица 7.11

Показатели оценки ожидаемой в родах боли у здоровых беременных

Показатели ожидаемой боли	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Сенсорный компонент	7,40 ± 0,61	7,72 ± 0,82	7,73 ± 0,84
Аффективный компонент	4,00 ± 0,34	3,86 ± 0,37	3,90 ± 0,42
Эвалюативный компонент	3,22 ± 0,15	3,06 ± 0,35	3,11 ± 0,26
Индекс числа дескрипторов	17,63 ± 0,90	14,55 ± 0,95	14,64 ± 0,79
Ранговый индекс боли	28,11 ± 1,63	27,97 ± 1,92	26,91 ± 1,48
ВАШ	8,23 ± 1,76	7,90 ± 1,28	7,41 ± 1,99

У здоровых женщин по мере увеличения срока беременности отмечалась тенденция к снижению интенсивности ожидаемой в родах боли: индекс числа дескрипторов боли снижался на 17 %, ранговый индекс — на 5 %, однако достоверных различий между показателями на I и III этапах наблюдений выявлено не было. Необходимо отметить, что «Сенсорный компонент» ожидаемой боли соответствовал ожиданию сильной боли; «Аффективный компонент» — очень сильной боли; «Эвалюативный компонент» — сильной боли.

По данным визуальной аналоговой шкалы в момент постановки на учет здоровые женщины ожидали в родах сильнейших болевых ощущений, нестерпимой боли. По мере увеличения срока беременности имела место тенденция к уменьшению ожидаемой боли (на 10 %), однако установленные различия были недостоверны.

Таким образом, здоровые женщины на протяжении всей беременности находятся под впечатлением предстоящих испытаний, страданий и боли.

7.5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТУАЛЬНОГО НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

В рамках психодиагностической системы «Статус–И» автоматически оценивалась выраженность стрессового состояния, которое определяется отклонением ранговых значений цветовых выборов от аутогенной нормы; величина вегетативного коэффициента и точность измерения временного интервала свидетельствуют о состоянии возбудимости нервной системы, об уровне активации симпатoadреналовой системы. Нами оценивался уровень личностной тревожности, показатели самочувствия, активности, настроения, а также обобщенные субъективный и интегральный показатели.

Все показатели женщин с признаками гестоза оценивались в динамике на трех этапах развития беременности (табл. 7.12).

Таблица 7.12

**Показатели актуального нервно-психического состояния беременных
с признаками гестоза**

Оценка	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Фактор стрессового состояния	11,04 ± 1,00	12,28 ± 1,88	16,74 ± 1,01*
Вегетативный коэффициент	1,18 ± 0,31	1,54 ± 0,48	1,99 ± 0,35*
Временной интервал	5,94 ± 1,32	6,69 ± 1,05	6,37 ± 1,24
Личностная тревожность	40,12 ± 1,06	42,43 ± 1,00	49,84 ± 1,32*
Самочувствие	2,28 ± 0,81	1,71 ± 0,91	1,59 ± 0,60
Активность	3,26 ± 0,31	2,70 ± 0,86	2,26 ± 0,33*
Настроение	1,76 ± 0,91	1,71 ± 0,82	1,70 ± 0,81
САН	2,44 ± 0,96	2,00 ± 0,87	1,85 ± 0,64
Субъективный показатель	4,00 ± 1,08	3,71 ± 0,99	4,62 ± 0,37
Интегральный показатель	4,12 ± 0,60	3,64 ± 0,84	4,63 ± 0,39

В начальный период беременности у обследованных пациенток отмечалось умеренно выраженное стрессовое состояние, нестабильность, утомляемость, астенизация. По мере увеличения срока беременности проявлялась тенденция к незначительному росту этого показателя на II этапе беременности, однако различия по сравнению с исходным уровнем были недостоверны. К концу беременности величина фактора стрессового состояния повышалась, достоверно превышая исходный уровень этого показателя. Имело место увеличение нестабильности эмоционального фона, утомляемости. Величина вегетативного коэффициента в начальном периоде беременности находилась в пределах оптимального диапазона, что говорит о нормальном актуальном нервно-психическом состоянии женщин с признаками гестоза. По мере развития беременности величина вегетативного коэффициента неуклонно повышалась.

На II этапе беременности, в момент первого шевеления плода, этот показатель незначительно превысил норму, что свидетельствовало о несколько возбужденном состоянии пациенток вследствие активации у них симпатoadреналовой системы. Однако, различия исходного вегетативного коэффициента и на высоте II этапа были также недостоверны.

В предродовый период (III этап беременности) имело место незначительное увеличение вегетативного коэффициента, что соответствовало перевозбуждению, излишней активированности, стрессовому состоянию, ипохондрии.

Величина вегетативного коэффициента в этот период достоверно превышала величину его исходного показателя.

Точность измерения временного интервала в начальный период беременности у женщин этой группы была существенно снижена (на 15 %), что свидетельствует о состоянии возбуждения, чрезмерной активации симпатoadренальной системы; невротичности. По мере развития беременности точность измерения временного интервала несколько повысилась, однако различия между показателями отсутствовали на всех трех этапах были недостоверными. В предродовый период у обследованных женщин сохранялось состояние перевозбудимости.

Уровень личностной тревожности у женщин с признаками гестоза в начале беременности находился в пределах нормального диапазона. По мере развития беременности, ко II ее этапу, отмечалось сохранение этого уровня, различия по отношению к исходному показателю были недостоверны. В предродовый период у женщин этой группы выявлен наиболее высокий уровень личностной тревожности, значительно превышавший нормальный диапазон; различие с исходным показателем стало достоверным ($p < 0,05$). Это означает, что большинство ситуаций, в которых оказывается личность, воспринимается ею как сложные, угрожающие, обижаящие, снижающие ее самооценку. Поведение, взаимодействие с окружающими регулируются, прежде всего, эмоциями. Повышенная эмоциональная чувствительность сочетается с чрезмерной ранимостью, обидчивостью. Неудачи на таком фоне воспринимаются наиболее тяжело, приковывают к себе внимание, повышают порог активность для их преодоления.

Показатели методики САН у женщин с признаками гестоза в начальный период беременности были в пределах нормы. В процессе развития беременности имело место ухудшение самочувствия (на 30 %), снижение активности (на 28 %), однако различия интегрального показателя САН были недостоверны по сравнению с исходным уровнем.

Итоговые показатели актуального нервно-психического статуса — субъективный и интегральный показатели — у женщин с признаками гестоза в начальный период беременности свидетельствуют о недостаточном учете ими особенностей своего состояния в это время. На II этапе беременности соотношение этих показателей говорит о некоторой переоценке тяжести своего состояния. К концу беременности имела место относительно адекватная оценка пациентами своего актуального нервно-психического статуса.

Исследованные показатели женщин группы риска развития гестоза во время беременности представлены в таблице 7.13.

В начальный период беременности у женщин этой группы отмечалось умеренно выраженное стрессовое состояние, нестабильность, утомляемость, астенизация. Исходная величина фактора стрессового состояния достоверно не отличалась от показателя женщин с признаками гестоза. По мере развития беременности существенных изменений этого параметра у женщин группы риска

развития гестоза не наблюдалось, в то время как у пациенток при наличии этой патологии отмечалось достоверное увеличение данного показателя [326].

Таблица 7.13

Показатель актуального нервно-психологического состояния беременных группы риска развития гестоза

Оценка	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Стрессового состояния фактор	13,42 ± 1,34	11,77 ± 1,37	12,35 ± 1,01
Вегетативный коэффициент	1,50 ± 0,79	1,61 ± 0,75	1,49 ± 0,49
Временной интервал	6,39 ± 1,40	6,98 ± 1,58	6,54 ± 1,31
Личностная тревожность	46,28 ± 1,69	45,27 ± 1,71	47,21 ± 1,90
Самочувствие	2,62 ± 0,41	2,63 ± 0,51	3,63 ± 0,40*
Активность	3,57 ± 0,74	3,39 ± 0,73	3,19 ± 0,80
Настроение	2,33 ± 0,84	2,63 ± 0,70	4,70 ± 0,74*
САН	2,58 ± 0,46	2,98 ± 1,05	3,77 ± 0,41*
Субъективный показатель	4,40 ± 1,06	4,17 ± 1,32	4,34 ± 0,90
Интегральный показатель	4,38 ± 0,73	3,97 ± 0,81	4,19 ± 0,85

Величина вегетативного коэффициента в начальный период беременности у женщин группы риска развития гестоза находилась в пределах нормального диапазона (верхнего его предела). Различий в уровне этого показателя у женщин группы риска развития гестоза и женщин с признаками гестоза не выявлено.

По мере развития беременности на II этапе обследования у женщин группы риска развития гестоза отмечалось некоторое незначительное увеличение упомянутого показателя выше диапазона нормы, что свидетельствовало о повышении активации у них симпатoadреналовой системы; возбуждении. На III этапе беременности у женщин этой группы вегетативный коэффициент вновь достигал нормального уровня (при наличии признаков гестоза он значительно и достоверно повышался).

Точность измерения временного интервала в начальный период беременности была незначительно снижена (на 9 %), что говорит о некотором возбуждении обследованных пациенток. В ходе гестации точность измерения временного интервала ко II этапу несколько повысилась (до нормы), после чего к предродовому периоду (III этапу) вновь вернулась к исходному уровню (при гестозе — перевозбуждение). Однако существенных различий в оценке временного интервала в обеих группах не выявлено.

Уровень личностной тревожности у женщин группы риска развития гестоза в начале беременности слегка превышал нормальный диапазон. По мере развития беременности в этой группе не было выявлено существенных изменений этого показателя. Для сравнения, у женщин с признаками гестоза к концу беременности достоверно повышался уровень личностной тревожности.

Показатели методики САН у женщин группы риска развития гестоза характеризовались положительной тенденцией к увеличению интегрального показателя САН на 15 %, однако различия исходного уровня на II и III этапах беременности оказались недостоверными. Наибольшая положительная динамика

отмечалась при оценке настроения (на 67 %), самочувствия (на 39 %), при снижении активности на 13 %, однако различия этих показателей по сравнению с исходным уровнем были также недостоверны.

Выявлено достоверное отличие ($p < 0,05$) показателя САН в предродовый период у беременных с признаками гестоза и женщин группы риска развития гестоза. Выявленная отрицательная динамика отмечалась у пациенток с гестозом за счет снижения активности и ухудшения самочувствия и настроения по сравнению с женщинами без гестоза в этот же период их исследования.

Итоговые показатели актуального нервно-психического статуса свидетельствовали о том, что у женщин группы риска развития гестоза на протяжении всей беременности отмечалась некоторая переоценка особенностей своего состояния (несколько повышенное внимание к своему здоровью).

Таким образом, были выявлены следующие особенности нервно-психического состояния в группе женщин с признаками гестоза по сравнению с беременными группы риска развития этой патологии:

- усугубление стрессового состояния, нестабильности;
- увеличение возбудимости, активации симпатoadреналовой системы;
- повышение личностной тревожности, эмоциональной чувствительности, обидчивости, ранимости на фоне снижения активности для преодоления неудач;
- ухудшение показателей САН: самочувствия и активности;
- недооценка особенностей своего состояния в начальный период беременности.

Для сравнения представлены подобные показатели у здоровых беременных (табл. 7.14)

Таблица 7.14

Показатель актуального нервно-психологического состояния здоровых беременных

Оценка	Этапы наблюдения		
	I этап	II этап	III этап
Стрессового состояния фактор	13,2 ± 1,4	12,4 ± 1,3	12,0 ± 1,3
Вегетативный коэффициент	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,3 ± 0,2
Временной интервал	6,4 ± 1,3	6,8 ± 1,0	6,4 ± 0,6
Личностная тревожность	44,6 ± 1,7	44,5 ± 1,3	47,2 ± 1,8
Самочувствие	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,4
Активность	3,5 ± 0,6	3,2 ± 1,1	4,0 ± 0,5
Настроение	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,6	2,3 ± 0,3
САН	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,8 ± 0,2
Субъективный показатель	4,1 ± 0,9	4,0 ± 0,6	4,5 ± 0,2
Интегральный показатель	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,3	4,5 ± 0,2

Как видно из приведенных в таблице данных, по мере увеличения срока беременности отмечалась тенденция к небольшому снижению фактора стрессового состояния, однако изменения эти были недостоверны.

Показатели изменений нервно-психического состояния женщин в процессе беременности представлены на рисунке 7.7.

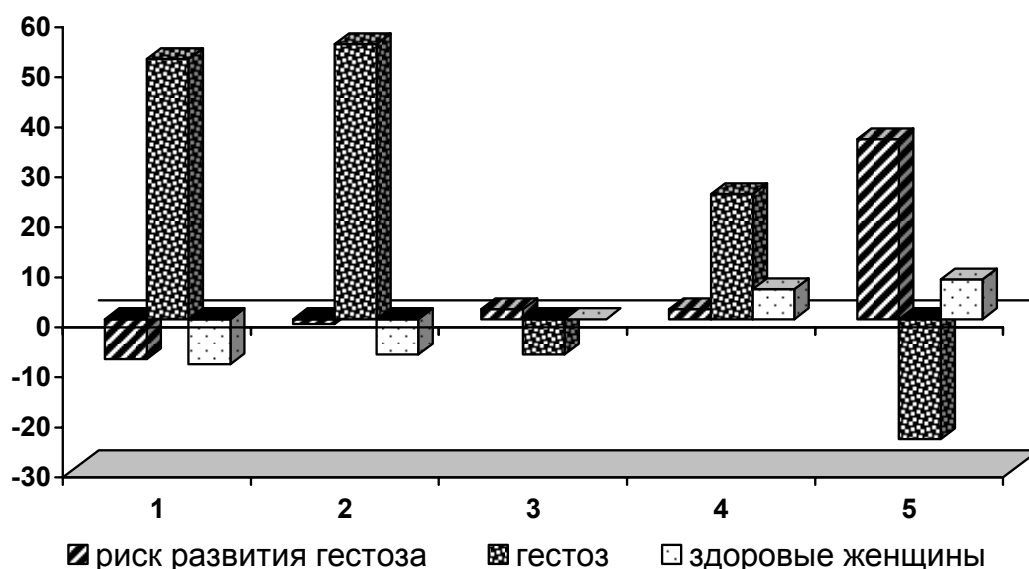


Рис. 7.7. Динамика показателей актуального нервно-психического состояния обследованных беременных женщин

На рисунке 7.8 представлены обобщенные показатели нервно-психического состояния обследованных пациенток в ходе их беременности.

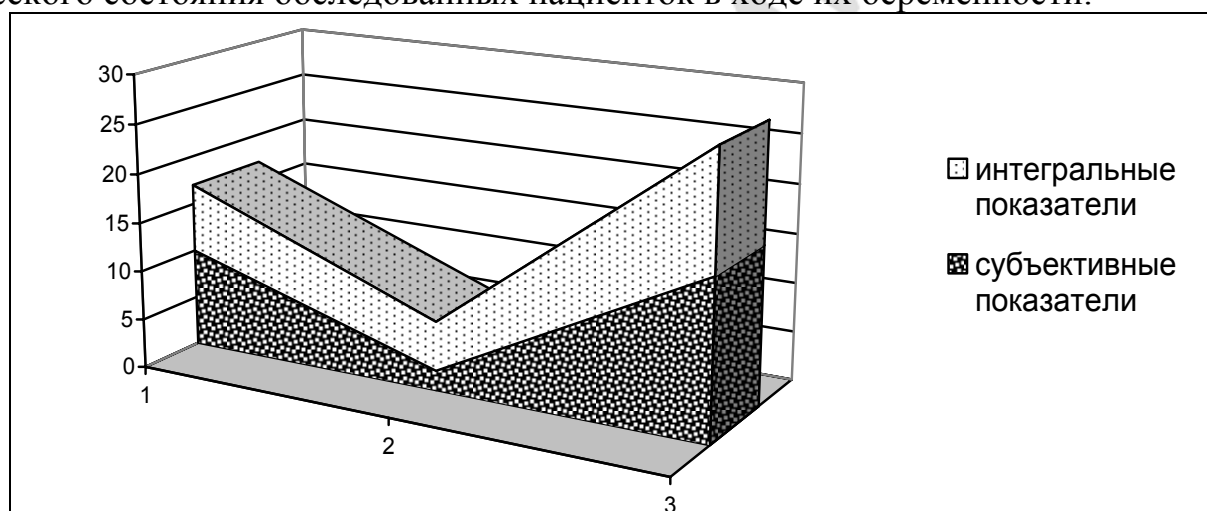


Рис. 7.8. Динамика обобщенных показателей актуального нервно-психического состояния обследованных беременных женщин

Как видно из рисунка, здоровые женщины по мере развития беременности сохраняют определенную осторожность и бдительность по отношению к будущему ребенку, даже слегка перестраховываясь в различных ситуациях.

Женщины группы риска развития гестоза недооценивают необходимость серьезного отношения к беременности, несколько легкомысленно относятся к ней.

Женщины с гестозом к концу беременности чрезмерно осторожно относятся к ней (после игнорирования серьезного отношения в начале беременности), неадекватно щадят себя от всех раздражителей.

Как видно из рисунка, у женщин в процессе беременности существенно изменяется нервно-психическое состояние.

У здоровых женщин снижается уровень стресса, невротичность, улучшается самочувствие при небольшом подъеме тревожности; в группе риска развития гестоза снижается уровень стресса, значительно ухудшается самочувствие на фоне небольшой тревоги; а у женщин с гестозом наблюдается резкое усиление стрессовой ситуации, симпатикотонии, невротичности, тревожности на фоне ухудшения самочувствия.

7.6. ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ

«Качество жизни» (КЖ) — многомерное понятие, охватывающее различные стороны жизни человека, связанное не только с состоянием его здоровья, но и с условиями жизни, профессиональными возможностями, работой, домашней обстановкой. Качество жизни — это удовлетворенность своим физическим, психическим, социальным благополучием. У человека, довольного всеми сторонами жизни, интегральный показатель КЖ приближается к 100 %.

Беременность вызывает ряд изменений в организме женщины, в ее поведении, образе жизни, что может существенно ограничивать ее физические возможности, изменять эмоциональный статус, влиять на сексуальную функцию, ухудшать социальное и экономическое положение. Особенности КЖ обследованных женщин с клиническими признаками гестоза и женщин группы риска развития гестоза в различные периоды беременности обобщены в таблице 7.15.

Таблица 7.15

Показатели качества жизни беременных с признаками гестоза

Показатели, %	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Интегральный показатель	71,6 ± 2,8	65,4 ± 4,1	60,3 ± 6,4
Физическая мобильность	71,3 ± 3,5	66,4 ± 4,9	70,2 ± 10,2
Эмоциональный статус	68,9 ± 4,8	77,5 ± 5,7	74,3 ± 6,5
Сексуальная функция	64,3 ± 10,1	57,9 ± 8,4	66,4 ± 8,4
Социальный статус	58,6 ± 6,3	60,7 ± 12,0	59,3 ± 10,3
Интеллектуальная функция	41,4 ± 3,9	45,7 ± 4,1	57,1 ± 4,2*
Экономический статус	74,3 ± 3,8	78,6 ± 5,1	38,6 ± 2,3*

В целом, в процессе беременности у всех беременных отмечалось снижение интегральных показателей КЖ.

У женщин с признаками гестоза в период взятия их на учет в женской консультации (I этап) интегральный показатель КЖ был снижен по сравнению с его уровнем у небеременных женщин (около 90 %). Среди составляющих КЖ наиболее высокие показатели отмечались в сфере экономического состояния, физической мобильности, эмоционального статуса, сексуальной функции (незначительное или умеренное снижение). Самые низкие показатели имели место в сфере социального статуса и интеллектуальной функции (значительное снижение).

По мере увеличения срока беременности (на II этапе) отмечалось снижение физической мобильности на 8 %. При этом выявлено достоверное отличие

($p < 0,05$) по отдельным жалобам, в частности, на чувство нехватки энергии, невозможность заниматься своим привычным хобби и др.

Эмоциональное состояние женщин этой группы несколько улучшалось, однако различие с исходным было недостоверным. В тоже время достоверно чаще встречались жалобы на чувство постоянного напряжения, переживания, подавленности и депрессии, что некому заботиться, $p < 0,05$ (табл. 7.16).

Таблица 7.16

Сравнительная характеристика ответов на вопросы, касающиеся отдельных аспектов качества жизни у беременных

Вопросы	Беременные с гестозом			Группа риска		
	I этап	II этап	III этап	I этап	II этап	III этап
<i>Физическая подвижность</i>						
У меня одышка при физическом напряжении	3,8 ± 1,1	3,9 ± 1,4	4,3 ± 1,6	4,4 ± 2,0	3,8 ± 1,8	3,3 ± 1,6
Я ощущаю нехватку энергии в течение дня	4,5 ± 0,5	5,8 ± 0,5*	4,9 ± 1,5	4,8 ± 1,6	4,3 ± 1,4	3,7 ± 1,4
Я трачу много времени на занятия хобби	5,0 ± 0,6	6,5 ± 0,6*	5,9 ± 0,8	5,3 ± 2,0	5,9 ± 1,4	5,4 ± 1,6
При выполнении повседневных нагрузок состояние моего здоровья ухудшается	5,9 ± 0,5	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,5*	5,3 ± 1,3	5,1 ± 1,7	5,6 ± 1,3
Состояние моего здоровья мешает моему стремлению приобрести прибыльную работу	5,0 ± 2,1	5,3 ± 2,9	5,3 ± 1,4	5,9 ± 1,5	5,8 ± 1,5	5,7 ± 1,5
Я легко подхватываю инициативу	3,1 ± 0,6	2,7 ± 0,4	4,6 ± 0,5*	3,6 ± 2,4	2,8 ± 1,3	3,0 ± 1,5
<i>Эмоциональное состояние / Сексуальная функция</i>						
Я напряжена	5,9 ± 0,4	5,3 ± 0,6	5,0 ± 0,4*	5,9 ± 1,3	5,0 ± 2,0	5,3 ± 1,5
Я чувствую, что некому заботиться обо мне	5,4 ± 0,6	5,6 ± 0,9	6,8 ± 0,5*	6,0 ± 1,1	5,7 ± 1,5	6,1 ± 1,3
Мое здоровье позволяет мне осуществлять сексуальную функцию в том объеме, как мне хочется	3,3 ± 0,4	3,0 ± 2,3	4,6 ± 0,4*	2,8 ± 0,5	3,0 ± 2,1	4,3 ± 0,5*
Эта способность ухудшилась в последнее время	5,3 ± 1,9	5,1 ± 2,4	4,7 ± 2,0	4,6 ± 1,9	4,2 ± 2,3	4,4 ± 2,2
У меня подавленное настроение, я ощущаю депрессию	4,3 ± 0,6	5,9 ± 1,7	5,9 ± 0,5*	5,5 ± 1,5	5,3 ± 1,6	5,4 ± 1,4
Я легко раздражаюсь	2,8 ± 0,7	4,9 ± 0,5*	4,1 ± 0,6	3,7 ± 2,7	3,6 ± 1,8	3,4 ± 1,7
<i>Социальные функции</i>						
Я активно занимаюсь физкультурой	5,7 ± 1,5	5,9 ± 1,3	6,0 ± 1,0	5,3 ± 2,0	6,0 ± 1,1	6,0 ± 1,3
Состояние моего здоровья препятствует нормальному проведению отпуска	4,8 ± 2,7	5,1 ± 1,7	4,3 ± 2,2	6,0 ± 1,8	5,2 ± 2,2	5,0 ± 1,7

Вопросы	Беременные с гестозом			Группа риска		
	I этап	II этап	III этап	I этап	II этап	III этап
Я регулярно встречаюсь с друзьями и членами семьи	2,8 ± 2,5	2,7 ± 2,2	2,6 ± 1,8	2,9 ± 2,0	2,1 ± 1,4	2,3 ± 1,6
Я часто бываю дома одна	5,5 ± 1,6	4,1 ± 2,2	4,3 ± 2,3	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,7	2,7 ± 0,6*
Я люблю завязывать новые социальные контакты	2,3 ± 0,5	3,3 ± 1,4	5,1 ± 0,7*	4,0 ± 2,3	4,0 ± 2,2	3,3 ± 1,7
Я часто хожу в кино, театр и на спортивные мероприятия	3,5 ± 1,8	4,4 ± 1,5	5,7 ± 0,7	5,5 ± 1,5	4,6 ± 2,0	4,8 ± 1,6
Познавательная функция / Экономическое положение						
Я думаю, что моя память функционирует нормально	2,5 ± 1,5	3,1 ± 1,4	2,9 ± 0,8	2,2 ± 1,8	2,3 ± 1,6	2,4 ± 1,5
Я могу быстро принимать решения	2,5 ± 1,3	2,7 ± 1,4	3,3 ± 1,7	2,0 ± 1,0	2,6 ± 1,6	3,1 ± 1,7
Состояние моего здоровья приводит к финансовым проблемам	5,8 ± 0,5	5,4 ± 1,1	4,3 ± 0,5*	6,0 ± 1,7	5,2 ± 1,8	5,6 ± 1,7
Я очень быстро схватываю то, что мне говорят	2,2 ± 0,7	2,4 ± 1,5	2,7 ± 0,7	1,8 ± 0,6	2,7 ± 1,7	3,0 ± 0,6*
Я заметила в последнее время ухудшение моих интеллектуальных возможностей	4,4 ± 0,5	5,1 ± 0,6	5,9 ± 0,5*	5,1 ± 2,3	5,2 ± 1,9	5,6 ± 1,3
Обычно я могу хорошо концентрироваться	2,5 ± 0,6	2,7 ± 1,9	3,9 ± 0,5*	2,5 ± 1,6	2,3 ± 1,0	2,4 ± 1,3

Сексуальная функция в этот период оставалась на прежнем, умеренно сниженном уровне. Социальный статус женщин на этом этапе также не претерпел существенных изменений, однако увеличилось количество жалоб на снижение активности и невозможность вести полноценную жизнь ($p < 0,05$).

Экономическое состояние в этот период находилось на незначительно сниженном уровне. Следует отметить, что самые низкие показатели сохранялись в сфере интеллектуальной функции, что, вероятно, было связано с доминированием в это время других бытовых проблем.

У женщин этой группы перед родами (III этап) отмечалось некоторое ухудшение психологического состояния. В сфере физической мобильности увеличилось количество жалоб на трудность выполнения бытовых нагрузок ($p < 0,05$). Эмоциональный статус достоверно не изменялся, сексуальная функция сохранялась на прежнем, умеренно сниженном уровне. Социальное положение беременных не изменилось. Однако, отмечалось достоверное повышение интеллектуальной функции, $p < 0,05$. Самые большие изменения касались экономического статуса женщин, который резко снизился по сравнению с его уровнем на предыдущих этапах беременности, $p < 0,05$.

У беременных группы риска по развитию гестоза в период взятия их на учет в женской консультации не отмечалось существенных, достоверных отличий по величине интегрального показателя КЖ, а также его составляющих (табл. 7.17).

Таблица 7.17

Показатели КЖ беременных группы риска развития гестоза

Показатели, %	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Интегральный показатель	70,9 ± 3,4	63,8 ± 3,1	64,86 ± 4,3
Физическая мобильность	70,2 ± 2,4	65,9 ± 3,2	63,6 ± 3,9
Эмоциональный статус	75,4 ± 6,0	70,1 ± 5,7	72,1 ± 5,8
Сексуальная функция	52,9 ± 3,8	51,42 ± 4,3	62,13 ± 6,1
Социальный статус	66,23 ± 9,6	62,3 ± 8,3	57,3 ± 10,1
Интеллектуальная функция	38,9 ± 3,0	43,4 ± 3,9	47,1 ± 4,4
Экономический статус	87,1 ± 10,2	74,3 ± 11,1	80,0 ± 11,2

На II этапе развития беременности величина интегрального показателя КЖ в этой группе достоверно не отличалась от подобных показателей у женщин с клиническими проявлениями сочетанного гестоза. В рамках физической мобильности отмечалось менее выраженное снижение физических возможностей, меньшее количество жалоб было и на нехватку энергии по сравнению с женщинами страдающими гестозом, $p < 0,05$. Несколько лучшее эмоциональное состояние имело место у беременных группы риска по развитию гестоза: они предъявляли меньше жалоб на чувство напряжения, подавленности и депрессии ($p < 0,05$). Несколько лучше было и ощущение своего социального положения: меньше отмечено жалоб на невозможность вести полноценную жизнь, снижение активности ($p < 0,01$). Наибольшее отличие имело место в сфере экономического статуса ($p < 0,05$), что вероятно связано с более значимыми растратами на лекарственные препараты ввиду лечения гестоза.

Для сравнения в таблице 7.18 представлены показатели КЖ здоровых беременных.

Таблица 7.18

Показатели КЖ у здоровых женщин в различные периоды беременности

Показатели, %	Этапы наблюдения		
	I	II	III
Интегральный показатель	72,4 ± 4,4	67,6 ± 5,3	62,6 ± 4,4
Физическая мобильность	68,1 ± 3,3	63,6 ± 4,9	59,5 ± 3,8*
Эмоциональный статус	75,3 ± 6,0	75,3 ± 6,7	72,2 ± 5,7
Сексуальная функция	74,9 ± 4,7	65,2 ± 10,3	54,3 ± 4,9*
Социальный статус	63,3 ± 10,1	59,8 ± 6,5	53,8 ± 4,9
Когнитивная функция	81,8 ± 8,2	74,9 ± 10,1	70,3 ± 8,4
Экономический статус	88,8 ± 6,4	77,5 ± 6,8	73,7 ± 5,3*

В целом, отмечалась тенденция к снижению КЖ за период беременности на 13 %, однако различия интегральных показателей оказались недостоверными. По мнению женщин, в наибольшей степени снижалась сексуальная функция (на 28 %), экономический статус (на 17 %) и социальный статус (на 15 %), а также физическая мобильность (на 13 %). Снижение этих показателей обусловлено физиологическими изменениями, происходящими при беременности. В момент взятия их на учет у здоровых беременных отмечался нормальный или

незначительно сниженный уровень показателей КЖ, в тоже время накануне родов имела место умеренная редукция показателей КЖ [134].

7.7. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Расчет показателя психосоциальной адаптации, основанный на последовательности цветовых предпочтений в цветовом тесте М. Люшера, свидетельствовал о том, что у женщин группы риска по развитию гестоза показатель психосоциальной адаптации (ПСА) в начале беременности находился в диапазоне среднего уровня, от 0 до -7 в среднем составляя $-2,92 \pm 0,40$. При наличии клинических признаков позднего гестоза в начальном периоде беременности показатель ПСА достоверно не отличался от такового в группе женщин с риском развития гестоза ($-2,45 \pm 0,37$).

По мере развития беременности тревожность и повышенная чувствительность к стрессовым воздействиям, отраженные показатели ПСА, увеличивались. Перед родами у женщин группы риска по развитию гестоза показатель ПСА достиг $-4,01 \pm 0,36$ (на 37 % ниже исходного уровня), что было достоверно ниже этого показателя в начале беременности ($p < 0,05$).

У женщин с признаками гестоза снижение показателя ПСА перед родами было еще значительнее — на 72 % от его исходного значения. Накануне родов значения ПСА составили $-4,22 \pm 0,47$ (достоверное отличие в сравнении с началом беременности, $p < 0,05$). Такие колебания уровня ПСА в процессе беременности свидетельствуют о повышении тревожности, ипохондричности, невротичности, чувстве неуверенности в своих силах, снижении настроения накануне родов. При этом имело место перемещение синего цвета в цветовом тесте в конец ряда, а серого цвета — на передний план [342].

У здоровых беременных ПСА в начале беременности достоверно не отличался от его величин у женщин с гестозом и риском развития этой патологии, составляя $-2,91 \pm 0,38$ (последовательность цветов — 3254017). Накануне родов величина показателя ПСА несколько снижалась, однако отличие его были по-прежнему недостоверны ($-3,74 \pm 0,37$). Важно отметить, что здоровые беременные значительно чаще ставили на первые позиции красный и зеленый цвета, что указывало на относительно эмоциональную устойчивость, уверенность в себе, независимость, самостоятельность (красный), повышенную активность с переоценкой собственных сил и недооценкой сложностей (зеленый) при перемещении черного цвета на последние позиции, что вероятно свидетельствует о стремлении к строгому соблюдению социальных норм, невозмутимость, хорошую адаптацию и устойчивость к стрессовым воздействиям (последовательность цветов перед родами 23460571).

7.8. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЛИЧНОСТИ ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И У ЖЕНЩИН С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА

Рассмотрены достоверные корреляционные связи между психологическими особенностями и вероятностью развития гестоза у женщин.

В таблице 7.19 отражена взаимосвязь отдельных психологических особенностей беременных и вероятность гестоза; указаны достоверные корреляции ($p < 0,05$) в процессе развития беременности.

Таблица 7.19

Психологические особенности беременных и вероятность развития гестоза

Психодиагностические методики	Этапы беременности		
	I	II	III
	Показатели корреляции		
	0,18	0,20	0,22
Методика исследования самооценки			
F ₁ (осознанность «Я»)		0,36	0,39
F ₄ (отношение других)			-0,28
F ₆ (самопринятие)			-0,39
F ₇ (привязанность)	0,18	0,20	0,23
Методика «Статус-И»			
Временной интервал		-0,26	-0,32
Личностная тревожность		-0,20	-0,37
Самочувствие		-0,34	-0,34
Активность		-0,23	-0,40
Настроение	-0,24	-	-0,26
САН		-0,27	0,38
Субъективный показатель		-0,20	-0,23
Интегральный показатель		0,22	0,22
Методика оценки качества жизни			
Одышка при физической нагрузке			0,22
Ощущение нехватки энергии		0,37	0,40
Возможность заниматься хобби	-0,25		
Повседневные нагрузки ухудшают состояние			0,23
Состояние мешает прибыльной работе	-0,27		
Инициативность снизилась			0,23
Сексуальная активность уменьшилась		0,25	
Легко возникает раздражение		0,31	0,23
Часто одиночество			0,40
Плохая память			0,22
Мак-Гилловский опросник боли			
Эвалюативный компонент		0,26	0,31

Вероятность гестоза связана с психологическими характеристиками методики МИС: показатели I фактора (самоуважение) — усиливается степень сопоставления «Я» по отношению к социально-нормативным критериям, показатели II фактора (аутосимпатии) — снижено самопринятие себя, особенно на III этапе беременности.

Методика «Статус-И»: недостаточная оценка временного интервала, которая свидетельствует о повышенном психоэмоциональном напряжении, невротичности, повышенная личностная тревожность, ухудшение самочувствия, снижение активности, ухудшение настроения, уменьшение показателя САН, снижение субъективного показателя самочувствия, увеличение интегрального показателя.

Методики NAIF (субъективная оценка женщиной различных сторон качества жизни).

Показатели шкалы физической мобильности:

– чем больше выражены симптомы: (одышка при физической нагрузке, ходьбе, ощущение нехватки энергии, ухудшение состояния при повседневных занятиях, состояние мешает прибыльной работе, снижение инициативности), тем выше вероятность гестоза. Эти симптомы усиливаются к III этапу беременности.

Показатели шкалы сексуальной функции:

– уменьшение сексуальной активности, особенно на II этапе беременности.

Показатели шкалы познавательной функции.

– ухудшение памяти, особенно на III этапе беременности.

Методики оценки ожидаемой боли в родах (Мак-Гилловский опросник боли):

– увеличение показателей ожидаемой боли в родах по эвалюативной шкале (оценочной), особенно выраженное на II и III этапах беременности.

Таким образом, вероятность развития гестоза может быть связана со следующими психологическими характеристиками: повышенной личностной тревожностью, ухудшением показателей САН, снижением субъективного показателя, свидетельствующего о недостаточном внимании к особенностям своего состояния во время беременности (Статус-И); а также со снижением самопринятия, привязанности к себе («МИС»), с субъективными представлениями женщины о различных сторонах жизни: уменьшении физической мобильности, ухудшении эмоционального состояния, сексуальной и познавательной функций (NAIF); и оценкой интенсивности ожидаемой в родах боли по эвалюативной шкале (Мак-Гилловский опросник боли).

7.9. ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ НА ХАРАКТЕР ОСЛОЖНЕНИЙ В РОДАХ

Психологическое состояние беременных и вероятность осложнений в процессе родов мы оценивали достоверными корреляционными связями существовавшими у обследованных пациенток.

Как видно из представленных в таблице 7.20 данных, вероятность появления разрывов промежности достоверно была связана со следующими особенностями психологического состояния:

1) величина интегральных показателей ожидаемой в родах боли (оцениваемая на I этапе беременности);

- 2) замкнутость характера, неприспособленность к работе в группе, робость, подчиняемость, зависимость;
- 3) повышенная невротичность, нарушение межличностных контактов, интравертированность, повышенная эмоциональная напряженность;
- 4) сниженный уровень социального функционирования.

Таблица 7.20

Влияние психологических особенностей беременных женщин на характер осложнений в родах

Психодиагностические методики, показатели	Осложнения в родах							
	Преждевременные роды	Аномалии родовой деятельности	Дистресс плода	Разрывы промежностей	Разрыв шейки матки	Патология отделения послерода	Преждевременное излитие околоплодных вод	Амниотомия
Мак-Гилловский болевой опросник (достоверная корреляция 0,211)								
Индекс числа дескрипторов боли				0,225				
Ранговый индекс боли				0,226				
Опросник 16 PF (достоверная корреляция 0,211)								
A				-0,231				
B					0,251			
C						-0,252		
E				-0,212	0,269			
H				-0,211	0,257			0,217
I				0,270				
O							0,217	
Q _I	0,212				0,217			
Q ₂				0,324			0,222	-0,254
Q _I				-0,258	0,227			
Q _{II}				-0,262	0,265			
Q _{III}					0,258			
Q _{IV}								
Опросник оценки качества жизни (NAIF) (достоверная корреляция 0,369)								
Физическая мобильность					-0,459			
Социальная функция				-0,487				
Методика исследования самооценки (достоверная корреляция 0,195)								
Осознанность «Я»								-0,218
Саморуководство								-0,237
Отношение других					0,212			
Собственная ценность								-0,220
Привязанность	00,250							
Конфликтность						-0,205		0,321
Самообвинение					0,198	-0,293		0,211
Интегральный тест тревожности (достоверная корреляция 0,195)								
Личностный эмоциональный дискомфорт		-0,220			0,211			0,200

Психодиагностические методики, показатели	Осложнения в родах							
	Преждевременные роды	Аномалии родовой деятельности	Дистресс плода	Разрывы промежностей	Разрыв шейки матки	Патология отделения послода	Преждевременное излитие околоплодных вод	Амниотомия
Личностные опасения					0,206			
Личностная потребность в соц. защите			-0,214					
Ситуативный эмоциональный дискомфорт							0,300	
Ситуативный фобический компонент							0,264	
Ситуативные опасения будущего							0,195	
Ситуативная потребность в социальной защите		0,269						
Обобщенный показатель ситуативной тревожности							0,222	
Методика «Статус-И» (достоверная корреляция 0,195)								
Фактор стрессового состояния		-0,214		-0,234	0,240	-0,269		
Вегетативный коэффициент				0,195	-0,230		0,226	
Точность оценки временного интервала	-0,205							
Уровень личностной тревожности							0,226	
Самочувствие		-0,208						
Активность						-0,199		
Настроение					0,247			0,289
САН					0,228			

Вероятность преждевременных родов достоверно оказалась связанной:

- с повышенным психоэмоциональным напряжением (снижение оценки временного интервала);
- с недостаточной эмоциональной оценкой собственного «я».

Чувства привязанности, принятия себя, своей духовной ценности не были связаны с социально-нормативными и индивидуально усвоенными нормами.

Вероятность возникновения акушерских травм (разрыв шейки матки, влагалища, промежности) была связана со следующими особенностями психического статуса обследованных женщин:

- ухудшением настроения, большой выраженностью стресса;

- повышением личностной тревожности, особенно по факторам эмоционального дискомфорта и тревожного ожидания будущего;
- снижением качества жизни по шкале физической мобильности;
- повышенной склонностью к самообвинению.

Вероятность патологии последа была достоверно связана с такими особенностями, как:

- повышенная эмоциональная неустойчивость, плохой контроль эмоций и поведения, капризность, сниженное чувство ответственности, беспомощность в отношении жизненных трудностей;
- склонность во всех ситуациях оправдывать себя.

Вероятность преждевременного излития околоплодных вод достоверно коррелировало:

- с повышенным уровнем личностной тревожности;
- с высокой эмоциональной напряженностью, отсутствием способности поддерживать адекватное групповое взаимодействие;
- с высоким уровнем ситуативной тревожности по факторам эмоционального дискомфорта, фобического компонента, тревожного опасения будущего.

Вероятность амниотомии достоверно связана со следующими особенностями психоэмоционального состояния беременных:

- высоким уровнем личностной тревожности по фактору эмоционального дискомфорта;
- большой импульсивностью, беззаботностью;
- потребностью в постоянной поддержке окружающих, отсутствием инициативы и смелости в поведении;
- низкой самооценкой, эмоциональной недооценкой себя, с повышенным самоуничижением.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что ряд особенностей психологического состояния беременных связан с вероятностью осложнений в родах (достоверные корреляционные связи): разрывами промежности, преждевременными родами, патологией отделения последа, преждевременным излитием околоплодных вод, склонностью к акушерским травмам, необходимостью проведения амниотомии.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. В ходе физиологически протекающей беременности были выявлены следующие психологические особенности: усиление факторов B^+ G^+ M^+ Q_{III}^+ — высокая интеллектуальная живость, собранность, находчивость, готовность к решению практических задач, общительность. Для них было характерно незначительное снижение интенсивности ожидаемой в родах боли. Самооценка их в процессе беременности улучшалась: росла симпатия к себе, уменьшалось чувство самоуничижения. Незначительно снижались показатели КЖ, особенно по шкалам — сексуальная функция и экономический статус. Отмечалась неустойчивость настроения, несколько повышалась ранимость, отмечалась тревожность, преимущественно ситуативная, связанная с особенностями предстоящих

событий. Было относительно адекватное отношение к своему состоянию, внимательное отношение к будущему ребёнку, особенно в начале и в конце беременности. Уровень психосоциальной адаптации за время беременности достоверно не изменялся.

2. У женщин группы риска развития гестоза выявлены следующие личностные особенности: усиление факторов B^+ E^+ F^- M^- O^- Q_1^+ — хорошие интеллектуальные способности, независимость, практичность, жизнерадостность, общительность. Однако обнаруживалось незначительное снижение интенсивности ожидаемой боли в родах, при этом она сохранялась на уровне сильной-сильнейшей. Улучшалась самооценка, росла симпатия к себе, снижалось чувство самоуничтожения. Отмечено небольшое снижение интегрального показателя КЖ. Выявлено некоторое улучшение нервно-психического состояния, снижение выраженности стресса, невротичности, улучшение самочувствия, активности, настроения. Адекватность оценки своего состояния была снижена. Уровень психосоциальной адаптации в конце беременности был достоверно ниже исходного.

3. У женщин с признаками гестоза в ходе беременности отмечалась следующая динамика психо-эмоционального состояния. Относительно личностных особенностей: усиление B^- F^- E^- M^- N^+ O^+ Q^+ Q_I^- Q_{IV}^- — ухудшение интеллектуальных способностей, ипохондричность, ранимость, низкая критичность. Сохранялась интенсивность ожидаемой в родах боли на уровне сильной – сильнейшей до конца беременности. Значительно ухудшалась самооценка. У них выявлено умеренное снижение показателей КЖ (резкое снижение экономического при относительно стабильном эмоциональном статусе, интеллектуальной и сексуальной функции). Выявлено ухудшение нервно-психического состояния: усиление стресса, невротичности, самочувствия, активности, настроения. Была нарушена адекватность оценки своего состояния: характерна недооценка серьёзности своего состояния в начале беременности и субъективное преувеличение тяжести его в конце беременности. Была умеренно повышена личностная и ситуативная тревожность по всем шкалам. Уровень психосоциальной адаптации у этих пациенток к концу беременности достоверно снижался.

ГЛАВА 8

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ, ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ И КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОЗДНИХ СОЧЕТАННЫХ ГЕСТОЗОВ

Изменения активности и количества тромбоцитов крови, возникающие при беременности у женщин с сочетанным гестозом, — временные. Обычно они нормализуются постепенно после родов вследствие прекращения физических и функциональных взаимоотношений между матерью и плодом, поступления в кровоток инициаторов агрегации и тромбоцитопении [178, 283, 284].

Можно полагать, что с учетом значимой роли тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза, морфологических и функциональных изменений сосудистой стенки, выраженных деструктивных нарушений эндотелия [142, 143, 147] восстановление функционального состояния тромбоцитов и их содержания в крови будет способствовать нормализации структурно-функционального состояния эндотелия и тонуса сосудов.

Следовательно, для профилактики и лечения позднего сочетанного гестоза следует применять биологически активные соединения, способные оказывать влияние в первую очередь на агрегационные свойства тромбоцитов.

8.1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОЗДНЕГО СОЧЕТАННОГО ГЕСТОЗА

Значимость прогнозирования возникновения и развития сочетанного гестоза с ранних сроков беременности не вызывает сомнений. Однако, несмотря на многочисленные научные исследования, эта проблема до настоящего времени недостаточно изучена, что, вероятно, обусловлено многообразием методологических подходов при проведении исследований, неоднозначной интерпретацией полученных данных, отсутствием единой концепции этиопатогенеза этого осложнения гестации.

Существующие методы прогнозирования гестоза, согласно мнению И. А. Медвинского (2000), имеют низкую чувствительность и специфичность, что требует дальнейшей разработки способов их совершенствования.

Для прогнозирования возникновения позднего гестоза беременных нами использован метод математического моделирования [385], основанный на методике многомерного статистического анализа.

Для расчета прогностической таблицы проанализировано 1205 историй родов женщин (основная группа), беременность у которых осложнилась гестозом различной степени тяжести, и 100 историй родов женщин с физиологически протекавшей беременностью (контрольная группа).

Для определения значимости особенностей личностных психологических характеристик по вышеуказанным методикам проведено обследование 125 женщин с гестозом различной степени тяжести и 60 женщин с физиологическим течением беременности.

В результате анализа полученных данных собственных исследований нами выделены следующие факторы риска развития гестоза:

1. Первобеременность.
2. Повторнобеременность при наличии:
 - патологии сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, вегетососудистая дисфункция);
 - обменно-эндокринных нарушений (сахарный диабет, ожирение I–II ст.);
 - гестоза в анамнезе;
 - вредных привычек;
 - многоводия;
 - многоплодия;
 - аномалий развития матки;
 - вредных профессиональных и бытовых факторов;
 - несбалансированного питания и отдыха;
 - нарушения иммунологического состояния и генетического фона;
 - болезней печени и почек.

Кроме того, выявлены личностные и психологические особенности у женщин с гестозом:

- негативное отношение к собственной беременности;
- при оценке ожидаемой (воображаемой) боли по визуальной аналоговой шкале — свыше 6 см, по многомерной оценке боли (Мак-Гилловский опросник) — ранговый индекс боли более 40;
- при наличии уровня тревожности более 45 баллов;
- при значениях психосоматического индекса более 20 баллов.

Методом математического моделирования рассчитана и апробирована в практической работе представленная таблица 8.1 прогнозирования развития позднего сочетанного гестоза.

Таблица 8.1

**Прогнозирование развития позднего сочетанного гестоза
у беременных женщин**

Основные показатели	Диагностические коэффициенты (ДК), баллы
Возраст	
До 19 лет	+5
20–25 лет	-2
26–30 лет	-2
31–35 лет	+1
Старше 35 лет	+6
Масса тела	
До 60 кг	-1
61–70 кг	-3
71–80 кг	+2
Более 81 кг	+5
Семейное положение	
Состоит в браке	-1
Не состоит в браке	+3

Основные показатели	Диагностические коэффициенты (ДК), баллы
Паритет брака	
Первый	-1
Повторный	+4
Менструальная функция	
До 12 лет	+3
13–15 лет	-1
16 лет и старше	+2
Начало половой жизни	
До 17 лет	+1
18 лет и старше	-1
Социальный статус	
Работающая	+3
Учащаяся	-4
Домохозяйка	+1
Уровень образования	
Среднее	+4
Специальное	-1
Высшее	-1
Личностные психологические характеристики:	
Оценка ожидаемой боли (воображаемой) по ВАШ > 6 см	+2
Многомерная оценка боли по Мак-Гилловскому опроснику (РИБ — ранговый индекс боли) > 40	+3
Ранговый индекс тревожности > 45	+4
Психосоматический индекс > 20	+3
Соматическая патология	
Нет соматической патологии	-5
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе варикозное расширение вен	+5
Заболевания мочевыделительной системы	+4
Заболевания органов дыхания	+1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	-1
Анемия	+1
Ожирение I–II ст.	+1
Наличие 2-х и более заболеваний	+4
Гинекологические заболевания	
Вульвиты и кольпиты	+1
Заболевания шейки матки	+1
Воспалительные заболевания органов малого таза	+1
Дисфункция яичников	+4
Миома матки	+3
Кисты и кистомы яичников	+2
Бесплодие	
Отсутствует	-1
Первичное	+3
Вторичное	+5
Прерывание беременности	
Один аборт	+1
Два аборта и более	+4

Основные показатели	Диагностические коэффициенты (ДК), баллы
Паритет родов	
Юные или возрастные первородящие	+4
Первые роды	+3
Течение беременности	
Аномалии расположения плаценты	+3
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	+3
Наличие гестоза в анамнезе	
Был гестоз	+9
Не было	-2

Суммируя диагностические коэффициенты выявленных признаков, определяется пороговое число баллов, которое позволяет судить о степени риска возникновения гестоза конкретно у каждой дифференцированно проводить профилактические пациентки, что дает возможность и лечебные мероприятия с целью предупреждения данной патологии:

- от 0 до -10 баллов — угрозы возникновения гестоза нет;
- от 0 до +10 баллов — низкий риск развития гестоза;
- от +11 до +20 баллов — средняя степень риска развития гестоза;
- 21 балл и более — высокий риск развития позднего гестоза.

Лечебно-профилактические мероприятия в условиях женской консультации необходимо проводить индивидуально с учетом степени риска развития гестоза. В процессе динамического наблюдения беременной при выявлении у нее новых факторов риска следует вносить коррективы в балльную оценочную таблицу и учитывать эти данные при лечебно-профилактическом лечении. С учетом несоответствия выраженности клинических проявлений гестоза структурным изменениям в жизненно важных органах, исходам беременности для матери и плода следует проводить лечебно-профилактические мероприятия даже при низком риске развития этого осложнения беременности.

При высоком риске развития гестоза первый курс лечебно-профилактической терапии следует начинать с 14 недель беременности, при средней степени риска — с 16 недель, при низком риске — с 18 недель. Повторные курсы целесообразно проводить с перерывом в 2–3 недели и продолжать не менее 14 дней в течение всей беременности.

С учетом выявленных факторов риска развития гестоза, представленных в прогностической таблице, нами были сформированы две группы наблюдения. Первую группу составили 74 беременных из группы риска, которым был проведен полный курс разработанного нами комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Во вторую группу вошли 72 беременные также из группы риска, однако вышеуказанные лечебно-профилактические мероприятия им не проводились. Обе группы обследованных женщин были идентичны по основным критериям факторов риска развития гестоза. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода показал, что в I группе беременность осложни-

лась гестозом легкой степени у 9 (12,2 %), средней степени — у 2 (2,7 %) женщин; во II группе у 29 (40,3 %) пациенток был гестоз легкой и у 16 (22,2 %) — среднетяжелой степени, что свидетельствует об эффективности и целесообразности проведения патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение сочетанного гестоза [11].

Таким образом, с учетом представленного методологического подхода появилась возможность не только своевременного выявления наиболее информативных факторов риска развития позднего гестоза, но и концептуального, с учетом осмысления ведущих звеньев этиопатогенеза, создания базовой модели прогноза с оценкой его тяжести для мониторинга беременных и проведения им адекватного патогенетически обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий в оптимальные для этого сроки.

8.2. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СОЧЕТАННОГО ГЕСТОЗА

Чрезвычайно важно своевременно диагностировать преклинические или начальные клинические проявления гестоза, что дает возможность адекватно провести профилактические и лечебные мероприятия с целью предупреждения перехода гестоза в более тяжелые формы.

До настоящего времени в литературе дискутируется вопрос о целесообразности выделения понятия прегестоза. Так, В. Н. Кустаров, В. А. Линда (2000), И. С. Сидорова (2003), Б. М. Венцовский и соавт. (2005) указывают на то, что для раннего выявления начальных признаков и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий в клинической практике следует употреблять термин «прегестоз» как комплекс патологических изменений в организме беременной, непосредственно предшествующий клинической картине гестоза и выявляющийся специальными методами исследования. По мнению И. С. Сидоровой (2003), клинические проявления гестоза — «это вершина огромного айсберга, в подводной части которого происходит и прогрессирует множество патофизиологических процессов: повреждение сосудистой эндотелиальной выстилки, увеличение продукции вазоконстрикторов и агрегантов, повышение жесткости и ригидности клеточных мембран, снижение деформальности эритроцитов, тромбоцитов, ведущие к их разрушению; внутрисосудистая активация свертывания крови и формирование хронического ДВС-синдрома, повышение проницаемости сосудистых стенок капилляров и гидрофобности тканей; транзиторный сосудистый спазм; метаболические расстройства (повышение уровня ПОЛ, снижение антиоксидантной защиты) и др. Все перечисленные признаки являются обратимыми, в большей части функциональными, поскольку они еще не успели привести к структурным изменениям в органах и тканях [70]. При отсутствии адекватных мер профилактики и лечения прегестоз у большинства пациенток переходит в клинически выраженную стадию позднего гестоза. При этом остаются неизвестными первопричины возникновения гестоза, а множественные маркеры его на доклинической стадии без учета важнейших звеньев патогенеза ограничивают реальную возможность

ранней диагностики, а значит, и адекватной профилактики этого осложнения беременности [158, 184, 185, 307, 308, 309].

Мы придерживаемся мнения о том, что поздний сочетанный гестоз важно диагностировать на доклинической стадии с учетом ведущих звеньев этиопатогенеза для выработки правильной тактики при проведении комплексных лечебно-профилактических мероприятий.

Наиболее ранним признаком нарушения гомеостаза является изменение функции тромбоцитарного звена гемостаза, что способствует расстройству нормального функционирования эндотелия и приводит к вазоспазму. Возникает порочный круг, включающий в себя тромбоциты и эндотелиоциты, в который затем присоединяются и другие патогенетические звенья этой патологии. Изменение функциональной активности тромбоцитов, влекущее за собой образование тромбоцитарно-фибриновых тромбов, нарушающих микроциркуляцию, увеличивающих проницаемость капилляров, а также накопление в крови вследствие реакции высвобождения тромбоцитарных факторов свертывания и фибринолиза, АДФ, серотонина, адреналина, тромбоксана A_2 и др., лежат в основе гемостатических и гемодинамических сдвигов, что соответствует клиническим проявлениям гестоза [307, 309, 312].

Детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза важно не только для разработки критериев оценки начальных патогенетических звеньев позднего гестоза, углубления наших знаний о механизмах развития этого патологического состояния, но и для доклинической диагностики указанного осложнения гестации. Очевидно, решение проблемы гестоза, его ранней диагностики, профилактики и лечения связано с установлением причин трансформации приспособительных изменений, происходящих при беременности, в патологические на фоне значительного повышения степени агрегации тромбоцитов при действии обычных, физиологических индукторов агрегации.

Согласно мнению О. Н. Харкевич (2002), существующие методы доклинической диагностики гестоза имеют невысокую специфичность, для повышения их достоверности необходимо использовать не менее 3–4 методов одновременно.

С учетом физиологических изменений в системе гемостаза при беременности в ходе выполнения исследований нами установлено 4 дополнительных информативных тестов, которые можно использовать с целью доклинической диагностики поздних гестозов беременных. К ним относятся:

1. Тестирование функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин низкими концентрациями АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$ моль). При этом достоверно повышается как степень агрегации ($3,26 \pm 0,47\%$), так и ее скорость ($4,38 \pm 0,51$ %/мин), в группе беременных с факторами риска развития гестоза, у которых агрегационная способность тромбоцитов усиливается за 2–3 недели до выявления клинических признаков позднего гестоза.

Указанные изменения агрегационной способности тромбоцитов под влиянием низких концентраций АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$ моль) прослеживаются также при гестозе легкой и средней степени его тяжести ($p < 0,05$). При тяжелом тече-

нии процесса, вероятно, ввиду срыва компенсаторных механизмов регуляции происходит снижение агрегационной активности тромбоцитов, как ее степени $1,40 \pm 0,21$ %, так и скорости $2,60 \pm 0,44$ %/мин. Вместе с тем, как показали наши исследования, агрегация была обратимой при гестозе, в то же время при физиологической беременности она имела необратимый характер [227].

2. Учитывая участие катионов кальция в осуществлении контроля агрегационной активности клеток, определение его содержания внутри тромбоцитов имеет прогностическое значение. Нами установлено, что концентрация цитоплазматического кальция в тромбоцитах на доклиническом этапе развития гестоза увеличивается на 16 % по сравнению с показателями при неосложненной беременности и составляет $95,2 \pm 5,2$ нмоль. Это свидетельствует о том, что нарушения кальциевого гомеостаза тромбоцитов у беременных с поздним гестозом наступают раньше, чем развиваются клинические симптомы этого осложнения беременности.

3. Изменение способности тромбоцитов к протеазиоиндуцированной агрегации: снижение показателя светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы крови после обработки трипсином менее 77 % свидетельствует о доклиническом развитии позднего гестоза. Кроме того, данный способ позволяет дифференцировать степень тяжести этого патологического состояния: при значении светопропускания 50–69 % диагностируется легкая степень, при 35–49 % — средняя степень, при 0–34 % — тяжелая степень гестоза. При физиологическом течении беременности показатель светопропускания соответствует 78–100 %. (Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение «Способ диагностики гестоза и определения степени его тяжести» в управлении экспертизы изобретений национального центра интеллектуальной собственности) [201].

4. Для своевременного диагностирования позднего гестоза необходимо учитывать изменения морфометрических характеристик тромбоцитов: гестозу сопутствуют увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) при снижении их общего количества $PLT < 160 \times 10^9$ и росте анизоцитоза — PDW ($MPV > 8,02$, $PDW > 17,08$) [321].

Таким образом, установленные нами в ходе исследований дополнительные критерии доклинической диагностики позднего гестоза позволяют осуществлять своевременную профилактику, выявлять ранние формы данного осложнения гестации. Установленные нами особенности функциональных изменений в организме беременных на клеточном и субклеточном уровнях не только дополняют знания о механизмах развития гестоза, но и способствуют его ранней диагностике.

8.3. ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЕ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СОЧЕТАННЫХ ГЕСТОЗОВ

В соответствии с гипотетической моделью и основными патофизиологическими изменениями развития гестоза тромбоцитарно-эндотелиальная дис-

функция, обусловленная иммунокомплексным повреждением эндотелия сосудов, является важнейшим звеном данной патологии.

В связи с этим современные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предупреждение патофизиологических нарушений, лежащих в основе развития гестоза, должны начинаться еще до наступления беременности и продолжаться в течение всего ее срока.

Основные принципы оздоровительных лечебно-профилактических мероприятий в амбулаторных условиях:

1. Проведение оздоровительных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение, выявление и лечение гинекологической и соматической патологии у девочек-подростков и женщин группы резерва родов.

2. Вопрос о возможном планировании беременности у женщин с экстрагенитальной патологией следует обсуждать не только с акушерами-гинекологами, но и с врачами смежных профильных специальностей (кардиолог, эндокринолог, нефролог и др.) с проведением прегравидарной подготовки, включающей углубленное обследование, медикаментозную коррекцию витаминами, фолиевой кислотой и др.

3. Оптимизация психосоматического статуса (устранение отрицательных стрессовых ситуаций, уверенность в благополучном исходе беременности, консультации у психолога или психотерапевта, использование методов немедикаментозной терапии (музыка-, цветотерапии и т. д.), отказ от вредных привычек, устранение профессиональных вредностей и др.

4. Нормализация режима труда и отдыха:

1) Рекомендации лечебно-охранительного режима со спокойным ночным сном не менее 8–10 часов, дневным отдыхом в течение 1–2 часов. Следует объяснить женщинам, что пребывание в теплой комфортной постели способствует более быстрому восстановлению не только маточно-плацентарного, но и почечного кровотока. Целесообразно во время беременности ежедневно слушать спокойную классическую музыку.

2) Показана общеукрепляющая дыхательная гимнастика и пребывание на свежем воздухе не менее часа должно проводиться 2 раза в день, а в весенне-летнее время 3–4 раза.

3) Следует избегать тяжелых физических нагрузок, стрессовых ситуаций, не желательно находиться в местах большого скопления народа. Это особенно важно при неблагоприятной эпидемиологической ситуации ввиду опасности заражения ОРВИ, гриппом и др. инфекциями. Во время беременности абсолютно противопоказано курение, употребление алкоголя, наркотических средств.

4) При отсутствии противопоказаний эффективны плавание в бассейне 1–2 раза в неделю, так как гидротерапия способствует расширению сосудов почек, стимулированию диуреза, снижению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления.

5. Сбалансированное и качественное питание, включающее количество белков не менее 120 г, жиров — 85 г, углеводов — 350–400 г.

При недостатке в дневном рационе свежих овощей, фруктов и ягод необходимо ежедневно принимать поливитаминные комплексы для беременных («Гендевит», Теравит-Прегна и др.).

Таким образом, с учетом патофизиологических механизмов развития гестоза следует придерживаться определенной этапности проведения лечебно-профилактических мероприятий.

I этап — первичная этиопатогенетическая профилактика — включает пропаганду здорового образа жизни, предохранение от наступления нежелательной беременности, своевременное лечение экстрагенитальной патологии и планирование семьи после консультации с узким специалистом в зависимости от соматической патологии; прегравидарную подготовку, предимплантационную генетическую консультацию.

II этап — профилактика сосудистых нарушений путем улучшения микроциркуляции, в том числе нормализация функций тромбоцитов и эндотелия сосудов. Лечебно-профилактические мероприятия должны быть многокомпонентными, проводиться курсами комплексно в течение всего периода гестации в группах риска развития данной патологии и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

III этап — при манифестации клинических проявлений позднего гестоза с целью предотвращения перехода патологического процесса в более тяжелую стадию в комплекс лечебных мероприятий дополнительно необходимо включать симптоматическое лечение, направленное на коррекцию сниженного ОЦК, повышенного артериального давления, протеинемии, нарушений свертывающей системы крови, функциональных изменений деятельности органов и систем организма. В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения показано прерывание беременности.

Лечебно-профилактические мероприятия в условиях женской консультации следует назначать беременным групп риска по развитию гестоза начиная с I триместра — фитотерапия: для нормализации ЦНС (настойка валерианы, пустырника по 20 капель 3 раза в день, внутрь); для улучшения мочевыделительной функции (толокнянка, почечный чай, березовые почки, кукурузные рыльца, спорыш и др.); с целью иммунокоррекции (настой плодов шиповника, элеутерококк и др.).

Со II триместра в период активного развития сосудистой системы плаценты, интенсивного роста плода, завершения внедрения трофобласта в спиральные артерии и окончания плацентации необходимо назначать препараты, обладающие антиоксидантными, антитромботическими свойствами, поддерживающие синтез оксида азота, антагонисты ионов кальция, гепатопротекторы, а также средства, стимулирующие образование цАМФ, улучшающие микроциркуляцию, нормализующие агрегационную активность тромбоцитов, ингибирующие продукцию тромбоксана, приводящие к снижению периферического сопротивления, и в тоже время, все лекарственные препараты должны быть безвредными для матери и плода.

Принимая во внимание полученные данные о повышении агрегационной активности тромбоцитов начиная со II триместра (гл. 3.1), результаты измене-

ния реактивности сосудов плаценты на вазоактивные препараты (гл. 3.2) и с учетом уже имеющихся результатов научных исследований, нами разработана, утверждена МЗ РБ и внедрена в практическое здравоохранение инструкция на метод профилактики гестозов, которая является патогенетически обоснованной, комплексной, многокомпонентной, продолжительной.

В комплекс медикаментозной профилактики рекомендуются следующие препараты: магне-В₆ — для коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов, влияющий на уровень цитозольного кальция, вызывающий деполяризацию клеточных мембран, обладающий дилататорным действием и др.; АТФ — антагонист для АДФ-чувствительных рецепторов, проявляющий антиагрегационные свойства, являющийся составной частью плотных гранул тромбоцитов вместе с Mg⁺², а также субстратом для Ca⁺²-АТФ-азы и аденилатциклазы и др.; витамин Е — антиокислительное средство, участвующее в тканевом дыхании, препятствующее повышенной проницаемости и ломкости сосудов, поддерживающее структурную целостность и функциональную активность мембран клеток и др.; хофитол — обладающий гепатопротекторным, диуретическим, антиоксидантным действием, поддерживающий синтез оксида азота и др.; актовегин — улучшающий внутриклеточный метаболизм, микроциркуляцию за счет образования новых капилляров, ускоряющий фибринолитическую активность крови, увеличивающий энергетический запас клеток и др.; вобензим — уменьшающий содержание фиксированных в плаценте иммунных комплексов, обладающий противоотечным, противовоспалительным действием, растворяющий отложение фибрина в сосудах, улучшающий периферический кровоток, снижающий продукцию тромбоксана, вязкость крови, улучшающий трофику тканей и др.; курантил (дипиридомол) — тормозящий агрегацию тромбоцитов, улучшающий микроциркуляцию, уменьшающий периферическое сопротивление, устраняющий гипоксию плода, активирующий аденилатциклазу и др.

С учетом степени риска развития гестоза рекомендовали медикаментозный комплекс в течение всей беременности с перерывами в 7–10 дней. С целью подтверждения эффективности предложенного комплекса нами проведены лечебно-профилактические мероприятия у 231 женщины из группы риска его развития. В группу высокого риска были включены 77 человек (ДК — 23 балла), среднюю степень риска имели 98 беременных (ДК — 17 баллов), низкий риск — 56 (ДК — 7 баллов). Группу сравнения составили 224 женщины с риском развития гестоза, которым указанный комплекс не был назначен.

В динамике наблюдения за пациентками до- и после курса профилактики исследовали тромбоцитарную активность и морфологические показатели, определяли содержание цитозольного кальция в тромбоцитах наряду с общепринятыми методами: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови. Контролировался суточный диурез, масса тела, профиль артериального давления. С целью контроля состояния плода выполнялась КТГ, доплерометрия и УЗИ в динамике. Анализировался исход беременности и родов, а также оценивали состояние новорожденного ребенка. Проведено морфологическое исследование плаценты.

У всех пациенток отмечалась хорошая переносимость препаратов. Побочные эффекты не наблюдались.

В первый курс профилактических мероприятий были включены следующие препараты: магне-В₆ (по 1 таблетке 3 раза в день, внутрь, до 4 недель), витамин Е (300 МЕ в сутки, внутрь, 2 недели), АТФ (по 1,0 внутримышечно 10), через 3 недели добавляли хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день), вобензим (по 2 таблетки 3 раза в день). После перерыва в 2 недели назначался 2-й курс: витамин Е, магне-В₆, актовегин (по 200 мг в сутки, внутрь, 3–4 недели). Спустя 2 недели повторяли прием вобензима по 3 таблетки 3 раза в день, внутрь. С 36 недель беременности назначался 3-й курс с включением АТФ, актовегина и курантила (по 0,025 мг 3 раза в день, внутрь).

Принимая во внимание данные о повышенной агрегационной способности тромбоцитов у женщин группы риска по развитию гестоза, исследовалась их функциональная активность в динамике: до и после комплекса профилактического лечения (табл. 8.2).

Таблица 8.2

**Динамика агрегационной способности тромбоцитов
до и после профилактического лечения**

Концентрация АДФ, моль		Показатели агрегационной способности тромбоцитов	
		Степень агрегации, %	Скорость агрегации, %
$2,4 \times 10^{-6}$	До лечения	$55,36 \pm 3,70$	$38,69 \pm 2,51$
	После лечения	$8,21 \pm 0,02^*$	$6,68 \pm 0,32^*$
$1,2 \times 10^{-6}$	До лечения	$26,36 \pm 2,39$	$30,01 \pm 2,70$
	После лечения	$6,24 \pm 0,05^*$	$7,12 \pm 0,04^*$
$2,4 \times 10^{-7}$	До лечения	$3,39 \pm 0,04$	$4,36 \pm 0,07$
	После лечения	Нет агрегации	Нет агрегации

Примечание: * $p < 0,05$ — различие достоверно по отношению к показателю до лечения.

Выявлено, что после проведенного курса у 97,8 % женщин ($p < 0,05$) степень и скорость агрегации снизились до нормы при действии АДФ в концентрации $2,4 \times 10^{-6}$ моль, а реакции на содержание АДФ в 10 раз меньше вообще не развивались. Это свидетельствует о том, что при включении в комплекс профилактических мероприятий магний-содержащих препаратов, способных модулировать процессы кальциевого обмена в тромбоцитах, можно осуществить коррегирование повышенной агрегационной способности при риске развития гестоза. Определение содержания цитозольного кальция в тромбоцитах в динамике позволило выявить достоверное его снижение у 78,7 % пациенток, получавших предложенный курс профилактического лечения, причем с наибольшей частотой указанные изменения отмечены у беременных с легкой и средней степенью гестоза (табл. 8.3).

В группе женщин с риском развития гестоза, которым данный курс не проведен, выявлена тенденция к увеличению содержания Ca^{2+} в тромбоцитах. Полученный эффект, вероятно, связан с включением в комплекс проведенных мероприятий магний-содержащего препарата, способного снизить уровень $Ca^{2+}_{цит}$ в тромбоцитах.

Динамика содержания цитозольного кальция в тромбоцитах

Содержание [Ca ²⁺] _{цит}	Группы обследованных					
	(+) профилактика			(-) профилактика		
	Низкий риск (n = 56)	Средний риск (n = 98)	Высокий риск (n = 77)	Низкий риск (n = 55)	Средний риск (n = 93)	Высокий риск (n = 76)
До лечения	96,1 ± 3,7	97,0 ± 3,1	98,3 ± 5,5	95,9 ± 5,0	97,2 ± 5,2	98,6 ± 5,3
После лечения	82,0 ± 3,1* [∇]	82,9 ± 3,2* [∇]	89,2 ± 3,6	97,2 ± 4,8	100,6 ± 5,1	106,4 ± 4,6

Примечание: * p < 0,05 — достоверное различие по отношению к показателю до лечения; [∇] p < 0,05 — достоверное различие по отношению к показателю группы сравнения.

Существенные изменения после полного курса профилактики выявлены в динамике биохимических показателей (табл. 8.4).

Динамика изменений некоторых биохимических показателей крови до и после профилактического лечения

Показатели	Группы обследованных											
	(+) профилактика						(-) профилактика					
	низкий риск (n = 56)		средний риск (n = 98)		высокий риск (n = 77)		низкий риск (n = 55)		средний риск (n = 93)		высокий риск (n = 76)	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Общий белок, г/л	68,7± 1,2	72,6± 1,15*	69,1± 1,8	72,5± 2,1*	71,4± 2,3	73,3± 2,0	68,9± 2,3	66,2± 1,8	66,1± 2,1	64,3± 2,7	69,7± 2,4	66,4± 2,9
Альбумины, г/л	38,4± 2,6	38,9± 1,9	38,7± 1,9	39,1± 2,0	37,2± 2,1	38,8± 2,0	38,2± 2,8	37,6± 1,9	37,4± 1,4	36,5± 1,6	36,0± 1,7	34,8± 1,3
АЛТ, МЕ/л	32,3± 1,3	31,4± 1,2	33,8± 1,2	29,9± 1,3*	34,7± 1,8	29,8± 1,9*	33,1± 1,9	33,6± 1,8	35,5± 2,2	36,7± 2,1	36,1± 2,4	38,2± 2,2
Билирубин общий, моль/л	12,8± 1,6	10,7± 1,4	11,5± 1,2	10,6± 1,1	13,2± 1,3	10,8± 1,3	13,2± 1,7	14,1± 1,6	13,7± 1,5	14,2± 1,4	13,9± 1,6	14,7± 1,6
ЛДГ, МЕ/л	318,1± 11,6	309,4± 10,7	320,1± 12,5	314,0± 11,7	316,6± 10,8	317,5± 11,0	319,5± 12,5	320,1± 11,5	317,4± 11,1	318,4± 12,1	320,2± 12,8	329,5± 14,2
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	185,4± 21,7	184,2± 21,0	189,9± 20,4	182,0± 19,6	191,4± 19,9	188,8± 18,2	188,2± 16,5	192,4± 19,1	194,7± 21,2	196,7± 20,8	197,4± 18,7	199,5± 20,3
АСТ, МЕ/л	34,3± 1,3	33,4± 1,2	35,8± 1,2	32,9± 1,3	36,7± 1,8	34,8± 1,9	34,1± 1,9	33,6± 1,8	36,5± 2,2	33,7± 2,1	37,1± 2,4	36,2± 2,2

Примечание: * p < 0,05 — различие достоверно по отношению к показателю группы сравнения.

Как следует из представленных в таблице данных, после курса профилактики в группе беременных с риском развития гестоза отмечалась тенденция к снижению таких показателей, как общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочная фосфатаза на фоне повышения общего уровня белка и альбуминов. В группе сравнения (без профилактических мероприятий) имелась тенденция к увеличению содержания АСТ, АЛТ, ЛДГ, а также общего билирубина и выявлено снижение количества общего белка и альбуминов. Указанные положительные сдвиги в биохимических показателях крови, по-видимому, связаны с включением в комплекс лечебных мероприятий хофитола как гепатопротектора.

С целью определения влияния проводимого курса на микроциркуляцию, маточно-плацентарное кровообращение, состояние плода изучено систоло-диастолическое соотношение кривых скоростей кровотока в маточных артериях, артериях пуповины и среднемозговых артериях плода (табл. 8.5) в 36 и 38 недель гестации.

Таблица 8.5

Динамика систоло-диастолических отношений кривых скоростей кровотока до и после профилактического лечения

Показатели	Группы обследованных											
	(+ профилактика)						(- профилактика)					
	низкий риск (n=56)		средний риск (n=98)		высокий риск (n=77)		низкий риск (n=55)		средний риск (n=93)		высокий риск (n=76)	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Маточные артерии	1,79± 0,02	1,76± 0,01 [∨]	1,88± 0,01	1,69± 0,02* [∨]	2,01± 0,02	1,89± 0,01 ^{∨*}	1,82± 0,02	1,83± 0,01	1,89± 0,02	1,94± 0,01	2,02± 0,02	2,04± 0,02
Артерии пуповины	2,31± 0,01	2,22±0, 01 ^{∨*}	2,22± 0,02	2,21± 0,03 [∨]	2,44± 0,02	2,32± 0,03	2,22± 0,02	2,43± 0,01	2,34± 0,01	2,52± 0,02*	2,56± 0,01	2,87± 0,02*
Средняя мозговая артерия плода	3,96± 0,03	3,92± 0,03	3,96± 0,02	3,90± 0,02 [∨]	3,98± 0,03	3,90± 0,02 [∨]	3,95± 0,03	3,98± 0,02	3,99± 0,03	4,09± 0,04	4,06± 0,04	4,10± 0,03

Примечание: * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю после лечения; [∨] $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю группы сравнения.

В результате проведенного комплекса патогенетической профилактики улучшалось состояние плода за счет снижения СДО как в маточных артериях, так и в артериях пуповины и среднемозговых артерий. У беременных группы риска развития гестоза, которым не проведены указанные мероприятия, имелось достоверное увеличение систоло-диастолического соотношения в артериях пуповины. Параллельно с изменением СДО на фоне профилактики снижались ПИ маточных артерий на 12,1 %, 13,0 % и 12,9 % при риске развития гестоза легкой, средней и высокой степени соответственно, в то время как в группе беременных с риском развития гестоза, которым не было проведено комплекса мероприятий, отмечена тенденция к росту величины ПИ. Индекс резистентности маточных артерий пуповины и аорты плода также снижался на фоне проводимой профилактики на 7,4 %, 6,6 % и 5,9 % соответственно, в группе сравнения отмечена тенденция к его увеличению.

Выявленные различия в микроциркуляции в маточно-плацентарно-плодовом комплексе можно объяснить включением в патогенетическую профилактику актовегина, который способствует улучшению внутриклеточного метаболизма, микроциркуляции.

Клинические признаки гестоза в группе риска его возникновения, в которой проведен комплекс профилактических мероприятий, выявлены у 1 (1,8 %) пациентки с низким риском, у 2 (2 %) — со средним и у 5 (6,5 %) с высоким риском развития данного осложнения, в то время как в группе сравнения — у 2 (3,6 %), 5 (5,4 %, $p < 0,05$) и 12 (15,8 %, $p < 0,05$) женщин соответственно.

Роды через естественные родовые пути имели место в 93,9 % случаев в группе риска развития гестоза с проведенной профилактикой; 14 (6,1 %) женщин родоразрешены путем операции кесарево сечения по сочетанным показаниям. В группе сравнения оперативное родоразрешение применялось у 28 (12,5 %, $p < 0,05$).

Нами проведена оценка состояния новорожденных. Средняя масса детей в группе риска развития гестоза, где был назначен лечебно-профилактический комплекс, составила 3240 ± 365 , а в группе сравнения — 3060 ± 470 г. Имело место снижение оценки в баллах по шкале Апгар как на первой, так и на пятой минуте в группе сравнения у 34 (15,2 %) новорожденных, в то время как на фоне профилактики только у 3 (1,3 %, $p < 0,05$) детей. Морфологическое исследование плацент в группе риска развития гестоза с выполненным комплексом лечебно-профилактических мероприятий позволило нам обнаружить, что инфаркты плацент были у 31 (13,4 %) женщины, в то время как в группе сравнения — у 86 (38,4 %, $p < 0,05$); соотношение фибрина в области межворсинчатого пространства и вокруг створчатых ворсин — у 34 (14,7 %), в группе сравнения — у 98 (43,8 %, $p < 0,05$) пациенток; отек стромы ворсин, расширение сосудов и переполнение их кровью — у 24 (10,3 %), в группе сравнения — у 88 (39,3 %, $p < 0,05$); утолщение стенок некоторых сосудов, сужение просвета вплоть до облитерации — у 11 (4,8 %) против 59 (29,3 %, $p < 0,05$) в группе сравнения; увеличение количества мелких резорбционных ворсин и очаговая гиперплазия капилляров — у 147 (63,6 %), в группе сравнения — у 14 (6,3 %, $p < 0,05$) женщин. Выявленные достоверные критерии снижения инволютивно-дистрофических процессов в плаценте подтверждают эффективность препарата системной энзимотерапии вобензима в сочетании с актовегином в комплексе лечебно-профилактических мероприятий.

В заключение следует подчеркнуть, что гестоз в большинстве случаев можно предупредить, а если он продолжается на фоне профилактических мероприятий, его течение оказывается более легким. Основной акцент в медикаментозной профилактике должен быть смещен на улучшение микроциркуляции, снижение агрегационной способности тромбоцитов и содержания в них цитозольного кальция.

Все указанные препараты, применяемые во II и III триместрах беременности, оказывали воздействие на тромбоцитарно-сосудистое звено плаценты, которое при гестозе поражалось первым [327].

Таким образом, своевременная патогенетически обоснованная профилактика с учетом степени риска развития гестоза позволила достичь эффективности у 96,5 % беременных и снизить частоту клинических проявлений патологии в 2,4 раза.

8.4. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СОЧЕТАННОГО ГЕСТОЗА

Лечение поздних гестозов должно быть патогенетически обоснованным, комплексным с учетом выявленных звеньев его развития, исходного фонового

состояния организма женщины, срока беременности, состояния плода, степени вовлечения в патологический процесс почек, печени, головного мозга, системы гемостаза, легких, а также индивидуальных особенностей пациентки (непереносимость некоторых лекарственных препаратов). Гестоз не может быть изначально тяжелым, скорее всего, при этом бывают не выявлены слабовыраженные симптомы его проявления, либо проводившаяся профилактика не учитывала его многофакторность или вовсе отсутствовала. Добиться эффективности терапии можно только при раннем легком гестозе и достаточно длительном и адекватном лечении женщин.

Главными задачами лечения сочетанных гестозов являются: предупреждение развития более тяжелых форм заболевания, перехода начальных изменений в системе гемодинамики и гемостаза (гиповолемия, гемоконцентрация) в более выраженные (ДВС-синдром), а также нарушений функций почек (гломерулоэндопелитоз), печени (гипопротеинемия, повышение активности печеночных ферментов) и далее — церебральных признаков этого тяжелого проявления гестации (преэклампсия, эклампсия).

Появление клинических признаков гестоза обязывает направлять беременную в акушерский стационар для углубленного обследования (оценки степени тяжести гестоза, функции фетоплацентарной системы, печени, почек, системы гемостаза); выявления фонового заболевания и лечения фетоплацентарной недостаточности, нормализации микроциркуляции водно-солевого обмена, профилактики возникновения ДВС-синдрома и задержки внутриутробного развития плода.

8.4.1. Лечение женщин с гестозом легкой степени тяжести

Лечение проводилось комплексное, с учетом всех известных механизмов патогенеза сочетанного гестоза, длительным, многокомпонентным и содержало комплекс разнонаправленных мероприятий:

1. Лечебно-охранительный режим труда и отдыха (дневной сон): настойка пустырника (30–40 капель 3–4 раза в сутки после еды), настойка валерианы (20 капель 3 раза в сутки), бромид натрия (20 капель 3–4 раза в сутки) и др.

2. Гипоаллергенная диета (стол № 7), ограничение жидкости — не более 1500 мл/сут, соли до 5–6 г/сут, разгрузочные дни 1–2 раза в неделю.

3. Медикаментозная терапия включала инфузионную терапию для устранения дефицита ОЦК: реополиглюкин (400,0 внутривенно медленно с пентоксифиллином 5,0); при наличии отеков — реоглюман (400,0 с 5,0 пентоксифиллина) либо рефортан (400,0 внутривенно, медленно). С целью нормализации окислительно-восстановительных процессов назначали антиоксиданты: витамин Е (200–300 мг в сутки), фолиевую кислоту (0,003 — 3 раза в сутки). Для улучшения восстановления проницаемости сосудистой стенки и клеточных мембран, ускорения выведения из организма токсинов, мочевины назначали гепатопротектор растительного происхождения хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день), обладающий легким мочегонным действием, усиливающий синтез белка, предотвращающий внутрипеченочный холестаза.

Беременным с гипертензией назначали магне-В6 (по 2 таблетки 3 раза в день), который усиливает процессы торможения в коре головного мозга, уменьшает спазм мускулатуры сосудов и действует как природный аналог блокатора кальциевых каналов, что приводит к снижению повышенного артериального давления.

Терапия в стационаре проводилась с включением в комплекс лечения физиотерапевтической процедуры — низкочастотной низкоамплитудной магнито-терапии с помощью аппарата «Гемоспок» и предполагало дозированное воздействие магнитного поля (МП) различных характеристик на кровь (индукция магнитного поля 50–70 мТл, ежедневная экспозиция 10–20 мин, курс 7 дней). Импульсы такого МП максимально приближаются к электромагнитным колебаниям внутренних органов человека, что вызывает длительное изменение деятельности стимулируемого органа, сопровождающееся лечебным эффектом. Безусловно, взаимодействие МП и организма не ограничивается первичными механизмами, оно гораздо сложнее, поскольку переход от первичного физико-химического уровня до организменного осуществляется через множество промежуточных стадий, причем все эти стадии охвачены взаимопереплетенными обратными связями которые могут свести на нет или даже инвертировать первичный эффект. Низкочастотные импульсные МП обладают стимулирующим действием на периферические нервно-мышечные структуры, усиливая метаболические реакции в нейронах и скорость проведения потенциалов по нервным проводникам, оказывают нейромистимулирующий эффект, улучшают процессы регенерации нервной ткани, способствуют повышению адаптации тканей к неблагоприятным факторам. Под влиянием МП установлены выраженные гемодинамические изменения на уровне микроциркуляторного русла: улучшаются окислительно-восстановительные процессы, транскапиллярный обмен и биологическая активность тканей. При воздействии МП усиливается скорость кровотока и сосудистая проницаемость, увеличивается сократительная способность сосудистой стенки и кровоснабжение органов, что приводит к улучшению трофики тканей — достигается значительный противоотечный, трофико-регенераторный и противовоспалительный эффекты. Действие МП на систему крови основано на стимуляции компенсаторных возможностей организма. Под его влиянием отмечено значительное угнетение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, реакции высвобождения тромбоцитарных факторов.

Для подтверждения эффективности комплексной терапии сочетанного гестоза легкой степени с включением в программу низкочастотной гемомангнито-терапии (НГМТ) проведена сравнительная оценка лечения двух групп в 36–38 недель гестации. Контролировали САД, выраженность отеков, протеинурию, а также состояние плода (КТГ, доплерометрия), некоторые показатели гемостаза. Первую группу составили беременные ($n = 75$), которым в комплекс лечения гестоза легкой степени наряду с вышеперечисленной схемой была включена НГМТ; во вторую группу вошло 65 женщин с гестозом легкой степени, которым проводили только медикаментозное лечение, без использования МП. Как свидетельствует динамика клинических проявлений данной патологии (табл. 8.6), после одного курса НГМТ частота выявления отеков уменьшилась в

4,3 раза (в контрольной группе в 2,3), $p < 0,05$; протеинурия — в 2,5 раза (в контрольной группе в 1,6); достоверно снизилось среднее артериальное давление, в то время как в контроле САД имело лишь тенденцию к снижению.

Таблица 8.6

Динамика клинических проявлений поздних гестозов при назначении НГМТ

Изученные показатели	Группы обследованных			
	Основная группа (n=75) (+ НГМТ)		Контрольная группа (n=65) (- НГМТ)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт. ст.	106,16 ± 3,24	91,82 ± 3,15* ^v	105,67 ± 3,54	101,57 ± 3,43
Отеки (частота выявления)	84 %	19,5 %* ^v	76,8 %	33,4 %*
Протеинурия (частота обнаружения)	49,3 %	20 %*	48 %	29,5 %

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к показателям до лечения; ^v $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к показателю контрольной группы.

Кроме того, как показали результаты изучения морфометрических параметров тромбоцитов, на фоне увеличения количества кровяных пластинок (PLT до лечения — $177,8 \pm 7,43 \times 10^9/\text{л}$, после лечения — $191,3 \pm 11,72 \times 10^9/\text{л}$) достоверно возрос их общий объем (PST до лечения — $0,15 \pm 0,01$ %, после лечения — $0,21 \pm 0,02$ %, ($p < 0,05$). В соответствии с собственными наблюдениями и данными литературы, следует отметить, что лучшей гемостатической функцией и большим объемом обладают «молодые» тромбоциты. Установлено, что после применения НГМТ имело место достоверное ($p < 0,05$) снижение степени анизоцитоза тромбоцитов (табл. 8.7).

Таблица 8.7

Динамика некоторых лабораторных показателей гемостаза у женщин с поздним гестозом легкой степени тяжести до и после лечения с использованием НГМТ

Показатели	Группы наблюдения			
	Основная группа (+ НГМТ)		Контрольная группа (- НГМТ)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PLT	177,8 ± 7,43	191,3 ± 11,72	16,95 ± 7,27	167,7 ± 8,15
PST	0,15 ± 0,01	0,21 ± 0,02*	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,02
MPV, fl	7,80 ± 0,12	7,22 ± 0,13*	7,91 ± 0,20	7,81 ± 0,18
PDW	18,41 ± 0,14	17,6 ± 0,16*	18,22 ± 0,20	18,09 ± 0,24
Степень агрегации с АДФ — $2,4 \times 10^{-7}$ моль	5,88 ± 0,31	3,07 ± 0,22	5,61 ± 0,29	4,72 ± 0,14
Скорость агрегации с АДФ — $2,4 \times 10^{-7}$ моль	7,18 ± 0,47	3,96 ± 0,14	7,23 ± 0,38	6,87 ± 0,42
Фибриноген, г/л	5,66 ± 0,84	3,82 ± 0,42* ^v	5,82 ± 0,72	5,14 ± 0,44
Спонтанный фибринолиз, %	14,10 ± 0,36	16,08 ± 0,40* ^v	13,12 ± 0,45	11,78 ± 0,69

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к показателю до лечения; ^v $p < 0,05$ — достоверное различие по отношению к контрольной группе.

Исследование агрегационной активности тромбоцитов в динамике выявило уменьшение степени их агрегации с индуктором АДФ в концентрации $2,4 \times 10^{-7}$ моль ($p < 0,05$) с $24,23 \pm 3,81$ моль до $3,96 \pm 0,14$ моль, достоверное снижение скорости агрегации ($p < 0,05$) с $7,18 \pm 0,47$ до $3,96 \pm 0,4$ %/мин. В контрольной группе беременных, которым в комплекс лечения не включалась НГМТ, также имело место некоторое снижение степени и скорости агрегации тромбоцитов с АДФ в указанной концентрации, однако эти различия оказались не достоверными.

Сравнительный анализ коагуляционных свойств крови в процессе лечения выявил снижение уровня фибриногена в основной группе обследованных беременных ($p < 0,05$) после лечения, который был достоверно ниже показателя в контрольной группе. Оценка фибринолитической активности крови выявила достоверное усиление спонтанного фибринолиза на фоне применения НГМТ ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе отмечено достоверное снижение этого показателя. Стационарное лечение беременных с гестозом легкой степени проводили в течение 14–16 дней при наличии клинико-лабораторной эффективности с обязательным последующим амбулаторным лечением до срока родов и в первые 3–5 суток после родов по показаниям [319, 322].

Повышение степени тяжести гестоза на фоне проводимой комплексной многокомпонентной терапии отмечено у 2 (2,7 %) женщин основной и у 12 (18,5 %) контрольной групп. Благополучно беременность завершилась до срока родов у 68 (90,7 %) женщин основной группы и 49 (73,4 %) контрольной. Состояние новорожденных оценено на 5 мин по шкале Апгар в 8–9 баллов у 88 % новорожденных, у 1 из них в 7 баллов (1,3 %) и у 1 — 6 (1,3 %) в основной группе и соответственно у 73,8, 21,5 и 4,7 % — в контроле ($p < 0,05$). Частота оперативного родоразрешения была выше в группе женщин, получавших медикаментозное лечение (7,6 %), при комплексной терапии с физиотерапевтической процедурой — 6,7 %.

8.4.2. Лечение женщины с гестозом средней степени тяжести

Обязательная госпитализация для интенсивного комплексного лечения и родоразрешения. Целью госпитализации явились: оценка степени тяжести гестоза; выявление фонового заболевания, определяющего особенности течения гестоза; исследование системы гемостаза, функции почек, печени; изучение функции фетоплацентарной системы (плода); решение вопроса о возможности пролонгирования беременности и выбора оптимального времени и метода родоразрешения.

В оценке степени тяжести гестоза обращали внимание на срок беременности, при котором появились признаки этого осложнения, а также на длительность его течения. Раннее начало и длительность течения гестоза во многом определяли степень его тяжести. Чем тяжелее гестоз, тем короче период лечения. При гестозе средней степени тяжести лечение включало:

1. Создание лечебно-охранительного режима (диазепам 5–10 мг внутримышечно, реланиум 2,0 внутримышечно, бром-валериановая микстура по 30 капель 3–4 раза в сутки) и др.

2. Диета (стол № 7 или 10), обогащенная витаминами, с ограничением поваренной соли до 4 г в день и жидкости до 800–1000 мл (под контролем точного диуреза).

3. Для восстановления ОЦК использовали инфузионную терапию в объеме 800–1200 мл растворов (реополиглюкин 400,0, реоглюман 400,0 с пентоксифиллином 5,0, рефортан 400,0, глюкозо-новокаиновая смесь и др.).

4. Гипотензивная терапия: предпочтение отдавали блокаторам кальциевых каналов — сульфату магния, который также обладает вазодилатирующим, противосудорожным, противоотечным, антиагрегационным и др. эффектами. Доза вводимого препарата зависела от массы тела женщины: при массе тела до 90 кг — из расчета 0,02 г/кг/ч; при массе тела больше 90 кг — из расчета 0,04 г/кг/ч. В зависимости от начального уровня САД: 100–110 мм рт. ст. — 20 мл 25 % раствора магнезии (5,0 г сухого вещества в 400 мл реополиглюкина); 111–120 мм рт. ст. — 30 мл 25 % раствора магнезии (7,5 г сухого вещества в 400 мл реополиглюкина). Перед введением сульфата магния определяли коленные рефлексы (наличие живых рефлексов), частоту дыхания (не менее 14 в 1 мин) и диурез (не менее 30 мл/ч). Препарат вводили внутривенно, медленно. Наряду с сульфатом магния использовали клофелин (внутрь 0,15 в 2–3 приема), а также нифедипин (10–20 мг 3–4 раза в сутки, внутрь) под контролем АД.

5. Для улучшения функции почек назначали спазмолитики (дротаверин 4,0 внутривенно 2–3 раза в сутки, папаверина гидрохлорид 2 % — 2–4 мл, эуфиллин — 2,4 % 5–10 мл), хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день).

6. С целью лечения фетоплацентарной недостаточности, профилактики синдрома задержки развития плода внутривенно вводили актовегин (80–160 мл, ежедневно № 7–10), вобэнзим (по 3 таблетки 3 раза в сутки).

7. Для коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов наряду с указанными препаратами применяли пентоксифиллин (5,0 внутривенно), дипиридамол (5,0 внутривенно), фраксипарин (2500 мЕ подкожно) и др.

8. Инфузионная терапия проводилась ежедневно в течение 5–7 дней с обязательным клинико-лабораторным контролем ее эффективности для решения вопроса о возможности продолжения беременности или досрочного родоразрешения. Наряду с медикаментозной терапией использовали физиотерапевтические процедуры (электросон № 5), неинвазивную гемомагнитотерапию № 7–10. При гипопротейнемии переливали альбумин 10–20 % — 160–240 мл, свежемороженную плазму 600–800 мл.

9. Для коррекции антиоксидантной защиты, стимуляции аэробного окисления использовали витамин Е (300–400 мг в сутки), кокарбоксылазу (100 мг в сутки внутривенно или внутримышечно), аскорбиновую кислоту (5 % — 5,0 внутривенно) и др.

Несмотря на комплексную интенсивную терапию гестоза средней степени утяжеление процесса отмечено у 4 (5,1 %) женщин из 78 в первой группе, получавшей в том числе НГМТ. В группе сравнения (вторая группа), где не ис-

пользовали указанный метод терапевтического воздействия, прогрессирование заболевания выявлено у 13 (17,1 %) — $p < 0,05$. Родоразрешены в срок 72 (92,3 %) беременные первой группы и 64 (84,2 %) второй. Оперативное родоразрешение в связи с ухудшением состояния выполняли в 2 (2,6 %) случаях в первой группе и в 9 (11,8 %) — во второй. Состояние новорожденных на 5 мин по шкале Апгар на 8–9 баллов оценено у 88,5 % матерей в первой группе и 78,9 % во второй. Кроме того, состояние 3 новорожденных во второй группе оценено на 6 баллов, 1 — на 4 балла, что потребовало реанимационных мероприятий.

Таким образом, включение низкочастотного низкоинтенсивного магнитного поля в комплексное лечение поздних гестозов легкой и средней степени тяжести способствовало более быстрому регрессу клинических проявлений данного осложнения. Наиболее выраженными были гипотензивный и противотеочный эффекты, что приводило к улучшению состояния плода. НГМТ способствовало нормализации реологических свойств крови, снижению тромбоцитарной активности, а значит, благоприятному течению беременности и благополучному родоразрешению. (Получен патент № 9056 «Способ лечения гестоза беременных женщин»).

8.4.3. Лечение женщин с гестозом тяжелой степени

Тяжелое течение гестоза при поступлении в акушерский стационар выявлено у тех беременных, которым не проводилась указанная схема профилактики, несмотря на наличие факторов риска его развития. Беременные находились в индивидуальной предродовой палате с интенсивным круглосуточным наблюдением медицинского персонала.

1. Условия лечебно-охранительного режима создавали путем изоляции от внешних раздражителей (завешенные, затемненные окна; преимущественное положение на левом боку); доброжелательная атмосфера, внимательное отношение персонала к пациентке, информирование родственников о состоянии беременной и т. д.

2. Мониторинг за состоянием больной проводился непрерывно (индивидуальный пост). Осуществляли контрольные исследования: каждые 30 мин измеряли АД, пульс, частоту дыхания; учитывали почасовой диурез и экскрецию белка; каждые 12 часов исследовали общий анализ крови (общий белок, билирубин, трансаминазы, определение азота, мочевины, креатинина мочевой кислоты); оценивали динамику клинического состояния плода (запись КТГ, доплерометрия) и пациентки каждые 2–3 часа (патологические симптомы, сознание и его адекватность, рефлексy и др.). Обязательным условием выполнения обследования и контроля состояния явилось соблюдение принципа «трех катетеров»: катетеризация центральных (подключные вены) и периферических сосудов, а также мочевого пузыря.

3. Главным в медикаментозном лечении тяжелых форм позднего гестоза являлось сочетание магнeзиальной терапии с седативной, антигипертензивной и осмоонкотерапией.

Инфузионную терапию, объемом не более 20–30 % ОЦК, проводили при наличии положительного диуреза, нормального венозного давления, отсутствия отека легких. Для создания нейролепсии назначали дроперидол (внутривенно 5–10 мг), седуксен (0,5 % — 2,0 внутривенно).

С целью устранения гиповолемии применяли коллоидные растворы: гидроксипропилированный крахмал (6 или 10 % — 10 мл/кг в сутки), реополиглюкин (400,0 внутривенно), альбумин (5 или 10 % — 200,0–400,0) СЗП (600–800 мл), реоглюман (400,0 внутривенно), рефортан (400,0 внутривенно) и др.

Гипотензивная терапия проводилась по методу управляемой нормализации до безопасного уровня артериального давления с помощью вазодилататоров (апрессин 5 мг), ганглиоблокаторов (бензогексонит 0,3 % — 0,5–1,0) или клофелина (0,01 % — 0,5–1,0 мл), магниевой терапии (25 % — 10–20 мл сульфата магния внутривенно). Максимальная суточная доза магнезии составляла 12,5–20,0 г сухого вещества. Перед введением препарата обязательно проверяли наличие коленных рефлексов (живые), частоту дыхания (не менее 14 в мин) и диуреза (не менее чем 30 мл в 1 час.). Магния сульфат вводили внутривенно, медленно (в течение 5 мин) — 12 мл 25 % раствора на 20–40 мл физиологического раствора хлорида натрия 0,9 %. Одновременно внутримышечно вводили 4,5–6 г препарата в зависимости от массы тела (0,1 г/кг), а потом повторяли дозу через каждые 4–6 часов. Введение сульфата магния продолжали до стабилизации САД и состояния больной.

Для коррекции микроциркуляторных нарушений назначали низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин 10 мл/кг в сутки, реоглюман), спазмолитики (дротаверин 4,0 внутривенно, дибазол 0,5–1 % 4–6 мл внутривенно и др.). Устранения гипопроотеинемии с одновременным восполнением дефицита жидкой части крови достигали введением белковых препаратов (альбумин 10 % — 100–200 мл внутривенно, свежемороженая плазма 400–600 мл). В комплексной медикаментозной терапии ПГ использовали гепатопротекторы (хофитол 5–10 мл внутривенно, эссенциале 2,0 внутривенно). Для нормализации гемостаза по показаниям применяли прямые антикоагулянты (гепарин 2,5–5 тыс. МЕ в сутки подкожно или фраксипарин 2500–5000 мЕ подкожно и др.), дезагреганты (пентоксифиллин 5,0 внутривенно, дипиридамол 0,5 % — 2,0 внутривенно и др.).

При гестозе тяжелой степени терапию сочетали с подготовкой к родоразрешению. Длительность лечения сочетанного гестоза тяжелой степени составила $2,1 \pm 0,3$ дня. В случае преждевременных родов для ускорения созревания легких плода назначали дексаметазон (12 мг внутримышечно дважды с интервалом 12 часов).

Прогрессирование гестоза на фоне комплексной терапии отмечено в 9,9 % случаев, что потребовало досрочного родоразрешения путем операции кесарева сечения. Родоразрешены таким образом 35,8 % женщин, у 4,9 % наложены выходные акушерские щипцы и у 6,2 % произведена вакуум-экстракция плода. Исследование агрегационной способности тромбоцитов позволило выявить снижение степени их агрегации под влиянием низких концентраций АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$) до $1,12 \pm 0,19$, что ниже показателя здоровых беременных ($3,26 \pm 0,47$).

Протеазоиндуцированная агрегация у 79,6 % беременных с тяжелым течением гестоза была ниже 34 % показателя светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы. Концентрация цитозольного кальция в тромбоцитах женщин оставалась высокой ($131,2 \pm 17,3$ нмоль).

Таким образом, указанные изменения свидетельствуют о выраженных патологических сдвигах в системе гемостаза у беременных с тяжелым течением сочетанного гестоза.

8.5. ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОГО ГЕСТОЗА У РОДИЛЬНИЦ

Клинические проявления гестозов, а тем более патоморфологические изменения в организме не исчезают сразу после родоразрешения женщины. Так, по нашим данным, на 1-е сутки послеродового периода клинические симптомы гестозов сохранялись у подавляющего числа обследованных (91,2 %), причем у 16 % женщин имело место даже утяжеление степени его проявлений на фоне комплексного медикаментозного лечения (стол № 7 или 10, настойка валерианы по 20 капель 3 раза в день, релиум по 2,0 внутримышечно 1–2 раза; дибазол 0,5–1 % по 4–6 мл внутримышечно, дротаверин 2–4 мл внутримышечно; клофелин по $\frac{1}{2}$ таблетки 1–2 раза в день; реополиглюкин или реоглюман по 400 мл внутривенно, медленно +0,5 дипиридамола, эуфиллин 2,4 % — 5–10 мл внутривенно, фракционно и др.).

На 2-е сутки признаки гестоза обнаруживались у 72 %, на 3-и — у 52,5 %, на 5-е — у 39,2 % женщин. Наиболее длительно сохранялись отеки: к 7 дню послеродового периода они определялись у 19,6 % родильниц.

Учитывая высокую эффективность применения НГМТ в комплексном лечении гестозов во время беременности, нами подтверждена целесообразность использования указанной физиотерапевтической процедуры в сочетании с медикаментозными препаратами и в послеродовом периоде.

Все обследованные нами родильницы были разделены на 2 группы: основную (I), когда в комплекс лечения наряду с указанными препаратами была включена неинвазивная гемоманнитотерапия (на курс 5–7 сеансов, надвенное на кубитальную область расположение индуктора, ежедневно, в течение 20 мин, магнитная индукция 50–70 мТл) и контрольную (II), в которой проводилось симптоматическое лечение гестозов только медикаментозно (см. выше).

Все родильницы обследованы по основным функциональным показателям системы гемостаза на 1, 5-е сутки и через 3 месяца после родов.

В таблице 8.8 представлены результаты общего лабораторного анализа крови и их динамика на 1, 5-е сутки и через 3 месяца после родов в обследованных группах.

В результате проведенного комплексного лечения с использованием НГМТ уже на 5-е сутки после родов в основной группе достоверно увеличилось количество тромбоцитов, уровень которых сохранялся и через 3 месяца после родов. Также под воздействием этого вида терапии у пациенток I группы отмечена более быстрая нормализация показателей содержания в крови эритроци-

тов, гемоглобина и СОЭ к 3 месяцу послеродового периода по сравнению с женщинами, не получавшими подобного лечения. Кроме того, в группе, где применялась НГМТ через 3 месяца после родов, достоверно выше был уровень тромбоцитов, эритроцитов на фоне статистически значимого различия СОЭ по сравнению с контролем. В контрольной группе лишь количество гемоглобина достоверно повысилось через 3 месяца после родов.

Таблица 8.8

Показатели общего анализа крови и их динамика на 1, 5-е сутки и через 3 месяца после родов у обследованных женщин

Сроки обследования после родов	Группы обследованных женщин, исследованные показатели	
	I (n=54)	II (n=49)
	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	
1-е сутки	3,64 \pm 0,07	3,61 \pm 0,11
5-е сутки	3,59 \pm 0,08	3,58 \pm 0,11
Через 3 месяца после родов	4,13 \pm 0,11 ^{*V}	3,51 \pm 0,07
	ГЕМОГЛОБИН (Г/Л)	
1-е сутки	112,04 \pm 2,24	106,96 \pm 2,72
5-е сутки	112,68 \pm 1,61	110,96 \pm 2,90
Через 3 месяца после родов	123,06 \pm 2,19*	126,60 \pm 12,80*
	Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	
1-е сутки	184,39 \pm 9,63	191,52 \pm 9,74
5-е сутки	234,52 \pm 13,56*	209,56 \pm 14,85
Через 3 месяца после родов	218,85 \pm 8,28 ^{*V}	184,92 \pm 15,25
	СОЭ (мм/час)	
1-е сутки	35,69 \pm 1,99	36,79 \pm 2,15
5-е сутки	35,32 \pm 2,06	35,13 \pm 2,42
Через 3 месяца после родов	14,03 \pm 0,97 ^{*V}	20,58 \pm 1,27

Примечание: * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю на 1-е сутки; ^V $p < 0,05$ — разница достоверна между показателями обеих групп.

Из представленных в таблице 8.9 данных следует, что в основной группе женщин к 5 дню послеродового периода достоверно снизился ПТИ, а спустя 3 месяца АЧТВ и содержание фибриногена ($p < 0,05$) на фоне достоверного увеличения спонтанного фибринолиза ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению ПТИ ($p > 0,05$), достоверно повысился гематокрит, продолжал снижаться спонтанный фибринолиз ($p > 0,05$) и увеличиваться уровень фибриногена А. Кроме того, отмечено уменьшение АЧТВ и повышение спонтанного фибринолиза ($p < 0,05$) у женщин основной группы, получавших в комплексном лечении гестоза НГМТ.

Таким образом, в поздний послеродовый период (через 3 месяца), на фоне НГМТ выявлена нормализация функции тромбоцитов у 87,2 % родильниц, коагуляционного потенциала крови — у 81,4 %. В то время как в контрольной группе эти показатели составляли соответственно 62,4 и 64,7 %.

В течение позднего послеродового периода достоверно повышалось содержание общего белка крови в основной группе ($p < 0,05$). Причем различия были достоверными и по отношению к контролю (табл. 8.10). Остальные биохимические показатели крови между группами существенно не различались.

Таблица 8.9

**Некоторые показатели коагулограммы и их динамика на 1, 5-е сутки
и через 3 месяца после родов у обследованных женщин**

Сроки обследования после родов	Группы обследованных женщин, исследованные показатели	
	I (n = 54)	II (n = 49)
	ПТИ	
1-е сутки	0,99 ± 0,01	0,97 ± 0,02
5-е сутки	0,94 ± 0,01*	0,96 ± 0,01
Через 3 месяца	0,98 ± 0,01	1,00 ± 0,01
	АЧТВ (с)	
1-е сутки	38,17 ± 0,87	38,76 ± 0,59
5-е сутки	37,13 ± 0,97	39,28 ± 0,73
Через 3 месяца	37,83 ± 0,31* V	39,40 ± 0,35*
	Гематокрит (%)	
1-е сутки	33,27 ± 0,94	32,48 ± 0,99
5-е сутки	32,47 ± 1,87	33,44 ± 1,18
Через 3 месяца	35,59 ± 1,22*	36,60 ± 0,84*
	Спонтанный фибринолиз (%)	
1-е сутки	13,83 ± 0,48	14,00 ± 0,59
5-е сутки	14,20 ± 0,61	14,96 ± 0,62
Через 3 месяца	16,59 ± 0,72* V	13,40 ± 0,87
	РКС (%)	
1-е сутки	67,47 ± 1,08	69,28 ± 1,07
5-е сутки	69,94 ± 0,62	70,28 ± 0,81
Через 3 месяца	67,83 ± 2,01	67,92 ± 0,64
	Фибриноген А (г/л)	
1-е сутки	4,87 ± 0,25	4,31 ± 0,45
5-е сутки	3,91 ± 0,25	4,15 ± 0,36
Через 3 месяца	3,63 ± 0,17*	4,63 ± 0,08

Примечание: * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю на 1-е сутки; ^V $p < 0,05$ — разница достоверна между показателями обеих групп.

Таблица 8.10

**Динамика общего содержания в крови белка на 1, 5-е сутки
и через 3 месяца после родов у обследованных женщин**

Сроки обследования после родов	Группы обследованных женщин, лабораторные показатели	
	I (n = 54)	II (n = 49)
	Общий белок (г/л)	
1-е сутки	63,37 ± 0,12	61,23 ± 1,25
5-е сутки	67,03 ± 0,89* ^v	63,16 ± 0,90
Через 3 месяца после родов	68,71 ± 1,10* ^v	61,22 ± 0,59

Примечание * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю на 1-е сутки; ^v $p < 0,05$ — разница достоверна между показателями сравниваемых групп.

Анализ морфофункциональных свойств тромбоцитов показал, что в результате лечения в послеродовом периоде у женщин основной группы отмечалось снижение активности тромбоцитов. Об этом свидетельствует наряду с увеличением их общего количества уменьшение среднего радиуса этих клеток

(MPV) и стандартного отклонения гистограммы распределения тромбоцитов по объему (PDV) ($p > 0,05$).

Наибольший эффект комплексного лечения гестозов в сочетании с гемоманнитотерапией в послеродовом периоде в основной группе отмечен в отношении снижения агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной АДФ (табл. 8.11). Данные, приведенные в таблице 8.11, свидетельствуют о том, что лечение гестозов с применением гемоманнитотерапии, начатое с первого дня послеродового периода, положительно влияет на первичное звено гемостаза, снижая агрегационную способность тромбоцитов.

Таблица 8.11

Показатели агрегационной способности тромбоцитов и их динамика на 1, 5-е сутки и через 3 месяца после родов у обследованных женщин

Концентрация АДФ	Показатели	Группы обследованных, показатели агрегации, сроки обследования	
		I (n=54)	II (n=49)
		АДФ-агрегация на 1-е сутки	
$2,4 \times 10^{-7}$	Степень (%)	$11,97 \pm 0,03$	$10,39 \pm 1,01$
	Скорость (%/мин)	$14,04 \pm 0,05$	$13,07 \pm 1,98$
		АДФ-агрегация на 5-е сутки	
$2,4 \times 10^{-7}$	Степень (%)	$3,40 \pm 0,01^{*v}$	$9,21 \pm 0,01$
	Скорость (%/мин)	$2,92 \pm 0,01^{*v}$	$6,82 \pm 0,01^{*}$
		АДФ-агрегация через 3 месяца после родов	
$2,4 \times 10^{-7}$	Степень (%)	$0,91 \pm 0,01^{*v}$	$8,52 \pm 0,01$
	Скорость (%/мин)	$1,61 \pm 0,01^{*v}$	$5,21 \pm 0,01$

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны по отношению к показателю на 1-е сутки; $^v p < 0,05$ — разница достоверна между показателями основной и контрольной групп.

Уменьшение степени АДФ-агрегации и ее замедление оказались более выраженными в основной группе по сравнению с контролем. Этот факт подтверждает предположение о дезагрегирующем эффекте методики гемоманнитотерапии, что дает основания к ее использованию для лечения в послеродовом периоде с целью активации первичного звена гемостаза у женщин, перенесших поздние гестозы.

Установлено, что после проведения 1-го курса (5 сеансов) НГМТ в сочетании с медикаментозной терапией восстанавливается агрегационная способность тромбоцитов у 71,2 % женщин.

Из представленных данных следует, что магнитотерапия нормализует показатели агрегационной способности тромбоцитов уже к 5 дню лечения. Этот восстанавливающий эффект достаточно стойкий, поскольку после использования этого метода практически не наблюдалось отклонений агрегационной способности тромбоцитов от нормы и через 3 месяца после лечения. Более того, сравнительный анализ сочетанной магнито- и лекарственной терапии и только медикаментозного лечения показал, что дополнительное физиотерапевтическое воздействие вызывало нормализацию функционального состояния тромбоцитов в более короткие сроки.

В таблице 8.12 представлена средняя продолжительность пребывания женщин в стационаре в послеродовом (послеоперационном) периоде в зависимости от способа родоразрешения, паритета родов и комплекса проведенных

лечебных мероприятий. Как видно из приведенных данных, у первородящих основной группы, где наряду с симптоматическим лечением гестозов проводилась гемомагнитотерапия, наблюдается сокращение времени пребывания в стационаре после родов через естественные родовые пути ($p > 0,05$) и после оперативного родоразрешения ($p < 0,05$). Это свидетельствует о высокой экономической эффективности комплексного лечения сочетанного гестоза с включением НГМТ в послеродовом периоде.

Таблица 8.12

Средняя продолжительность пребывания в стационаре обследованных женщин в послеродовом (послеоперационном) периоде

Порядковая характеристика родов	Метод родоразрешения	Группы обследованных, койко-дни	
		I (n = 54)	II (n = 49)
Первородящие	роды	6,32 ± 0,28	6,75 ± 1,43
	кесарево сечение	8,31 ± 0,12	10,44 ± 0,80*
Повторно-родящие	роды	6,63 ± 0,84	6,60 ± 0,24
	кесарево сечение	8,33 ± 0,88	9,0 ± 0,93

Примечание: * $p < 0,05$ — разница достоверна по отношению к показателю основной группы.

Таким образом, установлено:

- Общепринятые медикаментозные методы терапии гестоза в послеродовом периоде в комплексе с гемомагнитотерапией оказывают более выраженное положительное влияние на гемостаз женщин, страдающих ПГ, что проявляется в достоверном увеличении у них количества тромбоцитов ($p < 0,05$) уже к 5-му дню лечения и восстановлении агрегационной способности тромбоцитов у 71,2 % пациенток. Также отмечена более быстрая нормализация количества эритроцитов, гемоглобина и СОЭ к 3-му месяцу после родов.

- Положительный эффект НГМТ в комплексной терапии гестоза подтверждается результатами АДФ-агрегации, снижение которой в основной группе оказалось более выраженным ($p < 0,05$), чем в контрольной, что свидетельствует о дезагрегирующем действии гемомагнитотерапии.

- У рожениц, имевших поздний гестоз и получавших в комплексном лечении после родов НГМТ, отмечалась более быстрая нормализация коагуляционной способности крови и нормализация взаимоотношений свертывающей и противосвертывающей систем крови по тестам коагулограммы (снижение ПТИ, фибриногена А, торможение роста АЧТВ, усиление спонтанного фибринолиза и ретракции кровяного сгустка).

- Отмечены сокращение длительности пребывания в стационаре после родов через естественные родовые пути (в основной группе в среднем 6,32 ± 0,28 суток, а в контрольной — 6,75 ± 1,43), и достоверное уменьшение продолжительности койко-дня ($p < 0,05$) после оперативного родоразрешения (в основной группе 8,31 ± 0,02 суток, в контрольной — 10,44 ± 0,80) у первородящих женщин основной группы, что свидетельствует об экономической эффективности комплексного лечения сочетанного гестоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанный поздний гестоз является чрезвычайно важной в практическом и наиболее сложной в теоретическом отношении проблемой современного акушерства. Вопросам этиологии, патогенеза, доклинической диагностики, лечению и профилактике данного осложнения беременности посвящено большое количество серьезных работ, в том числе выполненных в последние годы. Эта многослойная проблема и сейчас продолжает находиться в стадии дальнейшего разностороннего и глубокого изучения, как в нашей республике, так и за ее пределами.

Однако предвестникам клинических проявлений сочетанного гестоза у беременных женщин уделяется чрезвычайно мало внимания. Следует подчеркнуть, что надеяться на эффективность лечения можно только при начавшемся, легком течении гестоза. В связи с этим особую значимость представляет следующая выдвинутая и подтвержденная результатами исследований наша новая гипотеза о том, что возникновение и развитие гестоза связано, прежде всего, с изменением структурно-функционального состояния тромбоцитов, возникающее под влиянием многочисленных неспецифических факторов (экстрагенитальная патология, иммунные комплексы, психогенные воздействия, токсины и др.), приводящих к окислительному, первично локальному, стрессу (в области плацентарной площадки), вызывающему нарушение фосфолипидного состава мембран клеток (тромбоцитов), изменение внутримолекулярной динамики структуры белков, что способствует еще большей активации тромбоцитов и, прежде всего, повышению их агрегационной способности, увеличению рецептор-зависимого поступления Ca^{2+} в их цитоплазму, компенсаторному снижению числа тромбоцитов в крови. Указанные изменения способствуют нарушению баланса в ходе процесса агрегации биологически активных веществ, нарушению их взаимосвязи с эндотелием сосудов, вызывая дестабилизацию и разрушение последнего, замыканию «порочного круга»: тромбоциты \rightarrow эндотелиоциты, нарушению равновесия в системе вазоконстрикторов и вазодилаторов с возникновением первично плацентарного, а затем распространенного вазоспазма, влекущего за собой перестройку системной и органной гемодинамики, что вызывает клинические проявления гестоза, нарушение функций жизненно-важных органов, ведет к полиорганной и полисистемной недостаточности.

В настоящее время поздний гестоз обычно развивается на фоне экстрагенитальной патологии. Частота сочетанных его форм в Республике Беларусь составляет 89,6 % и обусловлена неудовлетворительным в настоящее время исходным состоянием здоровья женщин репродуктивного возраста, наличием у них стрессов, вызванных современными социально-экономическими условиями жизни, усиливающими дизадаптацию организма женщин в процессе развития беременности, более раннему проявлению клинических симптомов гестоза (И. С. Сидорова, 2003). Выявленные особенности возникновения и течения сочетанных гестозов в современных условиях диктуют необходимость тщательной подготовки к планированию семьи с учетом экстрагенитальной патологии,

необходимость консультирования беременных у смежных специалистов в зависимости от имеющейся у них другой соматической патологии и проведения определенных мероприятий в прегравидарный период. Ведущее значение в развитии тяжелых форм позднего гестоза имеет патология сердечно-сосудистой (49,1 %), эндокринной (31,2 %) систем, болезни органов дыхания (26,8 %) и мочевыделительной системы (23,9 %). Высокий риск возникновения сочетанного гестоза с неблагоприятным исходом имеет место у молодых первобеременных и первородящих женщин, которым не были проведены лечебно-профилактические мероприятия по снижению риска развития клинических проявлений гестоза. Основными причинами летальных исходов являются несвоевременная госпитализация, недооценка тяжести течения патологического процесса, нерациональная тактика родоразрешения.

Проведенный анализ истории родов женщин, умерших от осложненного течения беременности, родов и послеродового периода поздним гестозом позволил прийти к утверждению, что с целью профилактики материнских потерь необходимо дальнейшее совершенствование методов прогнозирования, ранней (доклинической) диагностики и своевременного проведения патогенетически обоснованной многокомпонентной терапии гестозов, что снижает частоту клинических проявлений данной патологии в 2,4 раза. Беременность при наличии клинических проявлений сочетанного гестоза достоверно чаще ($p < 0,05$) протекает на фоне фетоплацентарной недостаточности. Течение родов при этом осложняется преждевременным излитием околоплодных вод в 95,3 % случаев ($p < 0,05$), аномалиями родовой деятельности в 46,7 % случаев ($p < 0,05$), инструментальным опорожнением полости матки у 65,3 % больных ($p < 0,05$).

Установлена сильная прямая связь тяжести гестоза с частотой и степенью задержки внутриутробного развития плода ($r = 0,72$): при легкой степени позднего гестоза ЗВУР I степени отмечен в 1,9 % случаев, средней степени — в 4,7 %, тяжелой степени — в 8,6 % наблюдений. ЗВУР II степени выявлен в 3,4 % случаях при среднетяжелом течении сочетанного гестоза. При прогрессировании позднего гестоза усугублялись нарушения маточно-фетоплацентарного кровотока, приводившие к развитию хронической или острой внутриматочной гипоксии плода, что обусловило высокую частоту проводившегося оперативного родоразрешения в 35,8 % при тяжелом течении гестоза — сильно прямая связь ($r = 0,71$).

Принимая во внимание ведущую роль тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции в патогенезе поздних гестозов, полагаем, что поздний гестоз начинается с предшествующего напряжения адаптационных механизмов организма в ответ на действие того или иного этиологического фактора. Клинические признаки начинают проявляться после того, как внутриклеточные и тканевые преобразования из приспособительных переходят в патологические. Изучение морфофункционального состояния тромбоцитов позволило обнаружить выраженные изменения их агрегационной способности (степени и скорости агрегации) в группе риска развития позднего гестоза на действие АДФ в низких концентрациях ($2,4 \times 10^{-7}$), достоверно превышающие показатели здоровых бере-

менных за 2–3 недели до клинических проявлений данной патологии (средняя прямая связь, $r = 0,32$). Повышению агрегационной активности тромбоцитов способствует также усиление ферментативного синтеза цАМФ и цГМФ. Так, у беременных с поздним гестозом активности ферментов АЦ и ГЦ в тромбоцитах были $0,34 \pm 0,02$ и $0,36 \pm 0,03$ соответственно, что было достоверно выше показателей здоровых беременных ($0,18 \pm 0,01$ и $0,14 \pm 0,01$, соответственно).

Определение повышенной концентрации катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов беременных с гестозом ($p < 0,05$) подтверждает наше мнение о вовлеченности в патологический процесс тромбоцитарного звена. Причем, установлена сильная прямая связь ($r = 0,89$) степени тяжести гестоза от уровня цитозольного кальция в тромбоцитах: при гестозе легкой степени — $109,8 \pm 6,4$, при средней степени — $123,7 \pm 7,7$, при тяжелом гестозе — $131,2 \pm 7,9$ нмоль.

Изучение молекулярно-мембранных механизмов функциональной активности тромбоцитов подтверждает зависимость их способности к агрегации от структурно-динамического состояния мембранных белков. Так, установлено, что чрезмерное усиление медленной ВМД белков мембран тромбоцитов при гестозе приводит к нарушению их способности к протеазоиндуцированной агрегации (сильная обратная связь, $r = -0,92$), которая с нарастанием степени тяжести патологического процесса снижалась по сравнению с ее показателями у женщин с неосложненной беременностью (78 % и выше): при гестозе легкой степени — 50–69 %, при средней степени — 35–49 % и при тяжелой степени — 34 % и ниже значений светопропускания. Причины наблюдаемого снижения способности тромбоцитов к протеазоиндуцированной агрегации, вероятно, связаны с нарушением процессов внутриклеточной трансдукции сигнала, вызванным чрезмерной лабильзацией медленной ВМД мембранных белков при позднем гестозе.

Выявленная активация ПОЛ, напряжение антиоксидантной защиты с последующим ее снижением свидетельствуют о том, что в патогенезе сочетанных гестозов существенную роль играет «оксидативный стресс». Результаты исследования морфометрических характеристик тромбоцитов показывают, что при развитии сочетанного гестоза росту их функциональной активности способствует увеличение среднего объема кровяных пластинок ($MPV > 9,95 \pm 2,66$) при снижении их общего числа ($PLT < 162,1412,09$) и росте анизоцитоза (средняя прямая связь, $r = 0,34$).

Выявленные морфофункциональные изменения тромбоцитов у беременных женщин с риском развития гестоза и с клиническими его проявлениями объясняются нами активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Изучение особенностей реактивности сосудов плаценты при физиологически протекающей беременности, в группе риска развития гестоза и с его клиническими проявлениями позволило установить у них различия констрикторного эффекта при действии таких вазоконстрикторов как серотонин, гистамин и перекись водорода. Установлено, что при физиологически протекающей беременности серотонин вызывает устойчивое сокращение сосудов плаценты независимо от наличия в них эндотелия: сила сокращения сосудов с интактным эн-

дотелием составила $3,66 \pm 1,27$ мН, без эндотелия — $15,09 \pm 1,87$ мН. Эндотелий не оказывал существенного влияния на величину констрикторного эффекта гистамина и перекиси водорода. В группе женщин с риском развития гестоза выявлена повышенная чувствительность сосудов плаценты на действие H_2O_2 , что с учетом активации свободнорадикальных реакций позволяет рекомендовать таким пациенткам антиоксидантную терапию (витамин Е, ликоред, селен и др.) для профилактики и коррекции клинических проявлений гестоза. При беременности, осложненной гестозом, вследствие особенностей внедрения трофобласта в спиральные сосуды в значительной мере трансформируется структура плацентарных сосудов, в результате чего их деэндотелизация приводила к снижению констрикторного эффекта серотонина в 1,6 раз, перекиси водорода — в 1,5 раз, а на действие гистамина — к увеличению в 1,6 раза. Блокатор NO-синтаза L-NAME не оказывал влияние на сократительные реакции сосудов плаценты при действии серотонина, что свидетельствует об ингибировании им синтеза в этих сосудах эндотелиального релаксирующего фактора (NO).

Изучение вазодилататорных реакций на действие NO-донора нитропрусида натрия и карбохолина позволило установить, что сосуды с удаленным и интактным эндотелием при гестозе расслаблялись значительно меньше ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Таким образом, при беременности, осложненной поздним гестозом, приспособительные реакции, направленные на сохранение гемостаза и купирование возникших его изменений, становятся патологическими. Следовательно, есть основания считать, что ведущим звеном патогенеза поздних гестозов является развитие при беременности тромбоцитарной дисфункции, способствующей возникновению нарушению функционирования эндотелиальных структур.

Выявленные сдвиги в тромбоцитарном звене гемостаза у беременных группы риска развития гестоза, позволили диагностировать преклинические и начальные клинические проявления позднего гестоза. При тестировании функционального состояния тромбоцитов низкими концентрациями АДФ ($2,4 \times 10^{-7}$ моль) достоверно повышается как степень, так и скорость их агрегации у беременных с факторами риска развития гестоза за 2–3 недели до появления клинических признаков этой патологии. Также установлено, что концентрация цитоплазматического кальция в тромбоцитах на доклиническом этапе развития гестоза увеличивается на 16 % по сравнению с неосложненной беременностью, что свидетельствует о нарушении кальциевого гомеостаза в организме еще до появления клинических признаков заболевания. Кроме того, изменение морфометрических характеристик тромбоцитов и их способности к протеазоиндуцированной агрегации являются дополнительными критериями, обеспечивающими раннюю диагностику сочетанного гестоза на доклинической стадии его развития.

Учитывая установленное нами упомянутое звено патогенеза поздних гестозов, следует признать временный его характер, так как выявленные характерные изменения для данной патологии чаще постепенно нормализуются после родов. Можно предполагать, что применение биологически активных соединений, воздействующих, прежде всего на агрегационные свойства тромбоцитов

станет эффективным методом профилактики и лечения сочетанного позднего гестоза.

В ходе исследования установлено, что при нарушении психологического состояния беременных в случае риска развития гестоза требуется оказание психологической поддержки психологом или психотерапевтом.

В зависимости от динамики проявлений психологических расстройств отдельные методы психотерапии могут применяться самостоятельно или в комбинации друг с другом, они могут сменять друг друга: для нормализации психического вегетативного тонуса, уменьшения стрессового состояния — психокоррекция, музыкально-резонансная терапия, релаксационный тренинг; для снижения личностной тревожности — комплексное воздействие; для улучшения самочувствия, активности, настроения — психокоррекция, арттерапия, музыкально-резонансная терапия, эриксоновский гипноз, гештальттерапия, релаксационный тренинг, нейролингвистическое программирование; для снижения невротичности — НЛП, арттерапия.

При нарушениях психологического и психического состояния женщин с признаками гестоза необходима корректировка с помощью психокоррекционных и психотерапевтических приемов. Эта работа может быть индивидуальной (реже — групповой): при истерических проявлениях — суггестивные методы; при высокой невротичности — НЛП, арттерапия; при наличии фобий — поведенческая терапия, рациональная терапия; при личностных нарушениях — гештальттерапия, символдрама; при наличии семейных проблем, конфликтов — семейная психотерапия; при острых реактивных состояниях — НЛП; при депрессивных проявлениях — аутогенная тренировка, релаксационный тренинг; при выраженном конфликтном, стрессовом состоянии, социальных фобиях, расстройствах адаптации — десенсибилизация посредством движений глаз, позитивная психотерапия, самовнушения, внушение (суггестия), гипносуггестия, рациональная психотерапия, музыкальная терапия.

На эффективность применения вышеперечисленных методов влияет особенность методики, профессиональные возможности психотерапевта и психолога, от готовности женщины к совместной работе (наличие комплайенса). Последнее особенно важно для женщин с признаками гестоза, у которых особенно в конце беременности значительно выражена замкнутость, ограничено общение, нарушена психо-социальная адаптация.

Психокоррекционные и психотерапевтические мероприятия должны проводиться с момента постановки женщины на учет в женской консультации до родов и продолжаться в послеродовом периоде по мере выявления психологических проблем женщины. При этом необходимо учитывать ее состояние, личностные особенности, отношение к предстоящим событиям, адекватность оценки женщиной своего состояния и себя лично для своевременной их коррекции при необходимости.

Разработанный и предложенный многокомпонентный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленный на профилактику сосудистых нарушений путем улучшения микроциркуляции при поздних гестозах нормали-

зующий функции тромбоцитов и эндотелия сосудов обладает эффективностью равной 96,5 %, снижает частоту клинических проявлений патологии в 2,4 раза.

Изучение эффективности МТ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при легко-средних формах поздних гестозов свидетельствует о значительном улучшении состояния больных: при использовании частота возникновения отеков уменьшается в 4,3 раза, протеинурии — в 2,5 раза, достоверно снижается уровень среднего артериального давления.

При использовании МТ в комплексе с медикаментозным лечением установлена нормализация функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза организма (повышение содержания тромбоцитов, снижение их агрегации при индукции АДФ) и коагуляционного звена системы гемостаза (уменьшение АЧТВ, уровня фибриногена). Повышение степени тяжести гестоза на фоне многокомпонентной (медикаментозной в сочетании с НГМТ) терапии при лечении позднего гестоза легкой степени выявлено у 2,7 % женщин, при средней степени — у 5,1 % пациенток (в группе контроля — 18,5 и 17,1 % женщин, соответственно). Выявленные положительные сдвиги клинико-лабораторных показателей подтверждают эффективность НГМТ в комплексном лечении беременных и родильниц с сочетанным гестозом.

Учитывая сказанное, результаты выполненной диссертационной работы, следуя принципам доказательной медицины, есть основания обобщить следующими положениями:

1. Высокая частота беременности, осложненной поздним гестозом (89,7 %) обусловлена высоким уровнем экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного периода (88,7 %), что снижает адаптационные возможности организма, способствуя более раннему появлению клинических симптомов сочетанного гестоза.

2. При беременности, осложненной сочетанным поздним гестозом, приспособительные механизмы адаптации организма становятся патологическими: повышается агрегационная способность тромбоцитов, увеличивается их средний объем и анизоцитоз, усиливается медленная внутримолекулярная динамика мембранных белков, способствующая снижению их способности к протеазоиндуцированной агрегации. Повышенной агрегационной способности кровяных пластинок способствует также рост концентрации катионов цитозольного кальция более чем на 28 %, а также изменение активности циклазной системы (наряду с аденилатциклазной дополнительно вовлечена гуанилациклазная система) и активация ПОЛ, напряжение антиоксидантной защиты с последующим ее снижением.

3. При беременности, осложненной сочетанным гестозом, нарушается ремоделирование сосудов плаценты в ответ на действие вазоконстрикторов: деэндотелизация приводит к снижению констрикторных эффектов серотонина в 1,6 раза, а на действие гистамина — к увеличению в 1,6 раза. Под влиянием перекиси водорода увеличивается чувствительность сосудов плаценты, а деэндотелизация приводит к снижению сократительных реакций в 1,5 раза. Вазодилаторные реакции на действие NO-донора нитропруссид натрия и карбохолина

снижаются, что свидетельствует об ингибировании NO-опосредованной регуляции сосудов плаценты.

4. Ведущим звеном патогенеза позднего гестоза является тромбоцитарно-эндотелиальная дисфункция, возникшая в результате нарушения приспособительных механизмов адаптации системы гемостаза во время беременности и способствующая возникновению первично плацентарного, а затем генерализованного вазоспазма, влекущая за собой перестройку системной и органной гемодинамики, что и вызывает клинические проявления гестоза.

5. У беременных женщин с клиническими проявлениями сочетанного гестоза выявлены следующие изменения психологических особенностей: нервно-психического состояния (усиление стресса, невротичность), повышение личностной и ситуативной тревожности по всем шкалам, снижение самооценки и КЖ, ухудшение интеллектуальных способностей. Достоверно снижается уровень психосоциальной адаптации. Выявленные особенности психосоциального статуса подтверждают целесообразность дифференцированного подхода с помощью психокоррекционных и психотерапевтических приемов.

6. Применение адекватных патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий, медикаментозных и физиотерапевтических, способствует снижению частоты возникновения поздних гестозов и степени его тяжести во время беременности (в 2,4 раза), более раннему восстановлению здоровья женщин в послеродовой период.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко, В. В.* Адренергические средства в акушерской практике / В. В. Абрамченко, О. В. Копленко ; под ред. В. В. Абрамченко. СПб.: Петрополис, 2000. 272 с.
2. *Абрамченко, В. В.* Активное ведение родов / В. В. Абрамченко. СПб.: Спец. лит-ра, 1999. 667 с.
3. *Абрамченко, В. В.* Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В. В. Абрамченко, Е. В. Костюшов, Л. А. Щербина. СПб.: Logos, 1995. 266 с.
4. *Абрамченко, В. В.* Перинатальная психология. Теория, методология, опыт / В. В. Абрамченко, Н. П. Коваленко. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 350 с.
5. *Абрамченко, В. В.* Принципы психопрофилактической подготовки беременных групп высокого риска к родам / В. В. Абрамченко // Перинатальная психология и медицина: профилактика, психокоррекция, психотерапия нервно-психических расстройств: сб. науч. работ по материалам II Междунар. конф. по перинатальной психологии. СПб., 2003. С. 59–61.
6. *Абрамченко, В. В.* Психосоматическое акушерство / В. В. Абрамченко. СПб.: СОТИС, 2001. 320 с.
7. *Айвазян, Т. А.* Изучение диагностических возможностей цветового теста у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т. А. Айвазян, В. П. Зайцев, И. А. Таравкова // Психол. журн. 1989. Т.10, № 3. С. 38–44.
8. *Акушерско-гинекологическая помощь* / под ред. В. И. Кулакова. М.: Медпресс, 2000. 512 с.
9. *Акушерство: справочник Калифорнийского университета* / под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. М.: Практика, 1999. 703 с.
10. *Александров, Л. С.* Изменение некоторых биохимических и биофизических показателей при беременности, отягощенной гестозом / Л. С. Александров, Н. И. Побединский // Акушерство и гинекология. 1994. № 3. С. 46–47.
11. *Амбулаторная диагностика и лечебно-профилактическая помощь при беременности, осложненной гестозом : метод. рекомендации* / сост. В. Н. Сидоренко, Л. Ф. Можейко. Минск: БГМУ, 2007. 22 с.
12. *Аналитические и диагностические аспекты практической коагулологии : метод. рекомендации* / сост. Ю. В. Киселевский [и др.]. Гродно: ГрГМУ, 1997. 80 с.
13. *Антагонисты кальция в комплексной регуляции родовой деятельности при аномалиях родовой сил, гестозе, гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу* / В. В. Абрамченко [и др.] // Журн. акушер. и женских болезней. 1998. № 1. С. 40–46.
14. *Антонова, И. Ш.* Диагностические и прогностическое значение морфофункциональных показателей клеточного звена системы гемостаза при гестозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. Ш. Антонова; Ставроп. гос. мед. акад. Ставрополь, 2005. 25 с.
15. *Антошина, Н. Л.* Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза / Н. Л. Антошина, С. И. Михалевич // Мед. новости. 2005. № 3. С. 23–28.
16. *Аржанова, О. Н.* Нарушения механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции / О. Н. Аржанова // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1997. № 4. С. 48–51.
17. *Ариас, Ф.* Беременность и роды высокого риска / А. Ариас. М.: Медицина, 1989. 685 с.
18. *Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению* / А. Л. Верткин [и др.] // Рос. кардиологич. журн. 2003. № 6. С. 59–65.
19. *Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению* / А. Л. Верткин [и др.] // Лечащий врач. 2006. № 3. С. 18–22.
20. *АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами* / С. М. Баймурадова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2004. № 2. С. 21–27.

21. *Ахмина, Н. И.* Патогенетические звенья гестозов беременных и их влияние на формирование плода / Н. И. Ахмина // *Материалы VI Рос. форума «Мать и дитя», 12–15 октября 2004. М., 2004. С. 19–20.*
22. *Базыма, Б. А.* Психология цвета: теория и практика / Б. А. Базыма. СПб.: Речь, 2005. 205 с.
23. *Баркаган, З. С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Молот. М.: «Ньюдиамед–АО», 2001. 296 с.
24. *Баркаган, З. С.* Очерки антитромботической профилактики и терапии / З. С. Баркаган. М.: «Ньюдиамед–АО», 2000. 148 с.
25. *Баркаган, З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. М.: Медицина, 1998. 528 с.
26. *Башмакова, Н. В.* Современные подходы к профилактике гестоза / Н. В. Башмакова, Л. А. Крысова, Е. Н. Ерофеев // *Акушерство и гинекология. 2006. № 5. С. 45–47.*
27. *Безощенко, Г. Б.* Иммунологические аспекты патогенеза ОПГ-гестоза на фоне хронического пиелонефрита / Г. Б. Безощенко, К. П. Хребтов, О. А. Неверовский // *Проблемы ОПГ-гестозов : тез. докл. Пленума межвед. науч. совета по акушерству и гинекологии РАМН, Всерос. науч.-практ. конф. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. Чебоксары, 1996. С. 27.*
28. *Белоцерковцева, Л. Д.* Современные подходы к ведению беременных с гестозами : учеб.-метод. пособие / Л. Д. Белоцерковцева, Т. М. Васечко, Л. В. Коваленко. Сургут: изд-во Сургут. гос. ун-та., 2003. 35 с.
29. *Белоцерковцева, Л. Д.* Тактика ведения беременных с гестозом средней степени тяжести / Л. Д. Белоцерковцева, Т. М. Васечко, Л. В. Коваленко // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии : сб. науч. тр. М.: Сургут, 2001. С. 84–89.*
30. *Белуга, В. Б.* Современные аспекты кесарева сечения при поздних гестозах. Тактика при кровотечениях и инфекционных осложнениях / В. Б. Белуга, И. Н. Яговдик // *Актуальные проблемы акушерства и гинекологии : сб. ст. Гродно, 2002. С. 46–49.*
31. *Беременность и роды у женщин с нейроэндокринно-обменными заболеваниями : учеб.-метод. пособие / сост. А. Ф. Добротина [и др.]. Н. Новгород: НГМА, 2005. 52 с.*
32. *Беспалова, Е. В.* Выбор оптимальной акушерской тактики в зависимости от адаптационных реакций беременных при гестозах : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е. В. Беспалова; Казахстан. гос. мед. акад. им. М. Оспанова. Алматы, 2005. 29 с.
33. *Биофизические методы диагностики состояния плода : учеб.-метод. рекомендации / В. Н. Сидоренко [и др.]. Минск: МГМИ, 1997. 12 с.*
34. *Блощинская, И. А.* Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза / И. А. Блощинская [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. Т. 3, № 6. С. 4–7.*
35. *Блощинская, И. А.* Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза / И. А. Блощинская // *Рос. вестн. акушерства и гинекологии. 2003. Т. 3, № 4. С. 7–10.*
36. *Боль и аналгезия : справ. практич. врача / М. Л. Машфорт [и др.]. М.: Литера, 2004. 488 с.*
37. *Боришевский, М. И.* Теоретические вопросы самопознания личности: психологические особенности самопознания подростка / М. И. Боришевский. Киев: Наука, 1980. 103 с.
38. *Боровикова, Н. В.* Психологическая помощь беременным / Н. В. Боровикова, С. Т. Посохова // *Рос. мед. журн. 2000. № 3. С. 10–14.*
39. *Буланова, К. Я.* Биологические и медицинские аспекты действия электромагнитных полей / К. Я. Буланова, Н. Г. Соловьева, Л. М. Лобанок // *Вести НАН Беларуси. Сер. биол. наук. 2003. № 4. С. 104–119.*
40. *Бурлачук, Л. Ф.* Словарь-справочник по психодиагностике / Л. Ф. Бурлачук, С. М. Морозов. СПб.: Питер Ком, 1999. 519 с.
41. *Вазоконстрикторные реакции кровеносных сосудов плаценты на поздних стадиях гестации: гипотетическая роль в этиологии гестозов / Л. С. Лукша [и др.] // Актуальные во-*

просы современной медицины : материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ. Минск, 2001. Ч. 1. С. 281–283.

42. *Валленберг, Х. С. С.* Новые достижения в тактике ведения ранней преэклампсии и HELLP-синдрома / Х. С. С. Валленберг // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 29–32.

43. *Валленберг, Х. С. С.* Профилактика преэклампсии: возможно ли это? / Х. С. С. Валленберг // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 52–55.

44. *Василенко, Л. В.* Доклиническая диагностика и лечение гестоза / Л. В. Василенко [и др.] // *Пробл. беременности*. 2000. № 1. С. 26–30.

45. *Василенко, Л. В.* Некоторые аспекты диагностики гестозов / Л. В. Василенко, Л. А. Лернер // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов*. 1999. № 2. С. 98–101.

46. *Васильева, В. В.* Особенности психологического статуса женщин при физиологической и осложненной беременности / В. В. Васильева, К. Ю. Сагамонова, А. А. Богдасарова // *Перинатальная психология и медицина : сб. материалов конф. по перинатальной психологии*. СПб., 2001. С. 161–163.

47. *Васильева, В. В.* Психопрофилактическое сопровождение беременных женщин в системе акушерского мониторинга / В. В. Васильева // *Перинатальная психология и медицина: профилактика, психокоррекция, психотерапия нервно-психических расстройств : сб. науч. работ по материалам II Междунар. конф. по перинатальной психологии*. СПб., 2003. С. 43–45.

48. *Вашкинель, В. К.* Ультраструктура и функции тромбоцитов человека / В. К. Вашкинель, М. Н. Петров. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1982. 88 с.

49. *Вейн, А. М.* Болевые синдромы в неврологической практике / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, А. Б. Данилов. М.: МЕД Пресс, 1999. 372 с.

50. *Вейн, А. М.* Боль и обезболивание / А. М. Вейн, М. Я. Авруцкий. М.: Медицина, 1997. 280 с.

51. *Величины* сравнения уровня Д-димеров и фибриногена у беременных и родильниц / Л. С. Бут-Гусаим [и др.] // *Рецепт*. 2006. № 6. С. 71–76.

52. *Ветров, В. В.* Гомеостаз у беременных с гестозом / В. В. Ветров // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 2. С. 12–14.

53. *Ветров, В. В.* Значение синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза : обзор / В. В. Ветров, Л. А. Пестряева // *Эфферентная терапия*. 2005. Т. 11, № 3. С. 3–9.

54. *Влияние* курения на течение гестоза у беременных женщин / А. Н. Андреева [и др.] // *Материалы VI Рос. форума «Мать и дитя», Москва, 12–15 октября 2004. М., 2004. С. 14–15.*

55. *Влияние* плацентарных белков на иммунорегуляторные клетки у женщин с нормально протекающей беременностью и осложненной гестозом беременностью / Л. В. Посисеева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 26–29.

56. *Влияние* сочетанного действия комплексной терапии и магнитотерапии на уровень МДА при лечении гестоза у беременных / И. В. Пухтеева [и др.] // *Медэлектроника-2004. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : материалы 3-й Междунар. науч.-техн. конф.* Минск, 2004. С. 335–338.

57. *Влияние* степени HLA-совместимости супругов на развитие и тяжесть гестоза / Г. Т. Сухих [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 2. С. 183–185.

58. *Влияние* циклических нуклеотидов на уровень кальция в цитоплазме тромбоцитов женщин с физиологически протекающей беременностью и с гестозом / В. Н. Сидоренко [и др.] // *Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник*. Минск, 2005. Вып. 10. С. 82–83.

59. *Возможности* применения музыкотерапии в медицинской практике / В. Н. Сидоренко [и др.] // *Охрана материнства и детства*. 2004. № 4. С. 184–188.

60. *Волошин, П. В.* Медико-психологические аспекты экстремальных событий и проблема посттравматических стрессовых расстройств / П. В. Волошин, Л. Ф. Шестопалова, В. С. Подкорытов // *Междунар. мед. журн.* 2000. Т. 6, № 3. С. 31–34.

61. Волчок, Н. В. Гестоз как причина преждевременных родов / Н. В. Волчок, И. В. Дуда // Мед. журн. 2006. № 2. С. 31–33.
62. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль плода : учеб. пособ. / С. Л. Воскресенский. Минск: Книжны Дах, 2004. 304с.
63. Высоцкий, А. А. Антиоксидантная активность Se-содержащего поливитаминного комплекса у беременных женщин с различной степенью гестоза / А. А. Высоцкий, Т. Н. Галяс, А. Г. Мойсеенок // Питание и обмен веществ : сб. науч. ст. Гродно, 2002. С. 29–34.
64. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мешкорудная // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
65. Газазян, М. Г. Клинико-иммунологические критерии в диагностике ОПГ-гестоза / М. Г. Газазян, З. Л. Конгаревская // Проблемы ОПГ-гестозов : тез. докл. пленума межвед. науч. совета по акушерству и гинекологии РАМН, Всерос. науч.-практ. конф. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. Чебоксары, 1996. С. 298.
66. Гемомагнитотерапия в комплексной профилактике тромботических осложнений в акушерской практике / С. Н. Комар [и др.] // Здоровоохранение. 2006. № 10. С. 24–26.
67. Герасимович, Г. И. Поздний гестоз беременных / Г. И. Герасимович // Мед. новости. 2000. № 4. С. 3–16.
68. Гестоз — болезнь адаптации / В. Н. Серов [и др.]. Новосибирск: РИПЭЛ-Плюс, 2001. 208 с.
69. Гестозы : метод. указания / сост. Т. Н. Охотина. Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова, 2003. 31 с.
70. Гестозы : рук. для врачей / Б. М. Венцовский [и др.] ; под ред. Б. М. Венцовского. М.: Медицина, 2005. 267 с.
71. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
72. Глущенко, С. И. Психологическая диагностика в системе психопрофилактической подготовки беременной к родам / С. И. Глущенко, А. Г. Киселев // Перинатальная психология и медицина : сб. материалов конф. по перинатальной психологии. СПб., 2001. С. 67–70.
73. Говалло, В. И. Иммунология репродукции / В. И. Говалло. М.: Медицина, 1987. 302 с.
74. Гольдфарб, Ю. С. Физиогемотерапия острых отравлений / Ю. С. Гольдфарб, Е. А. Лужников. М.: Медпрактика-М, 2002. 200 с.
75. Гомон, Е. С. Психовегетативная оценка развития осложнений течения беременности / Е. С. Гомон, В. Н. Сидоренко // Труды молодых ученых : материалы респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины». Минск, 2005. Т. 2. С. 65–69.
76. Гомон, Е. С. Психосоциальная поддержка беременных женщин / Е. С. Гомон, В. Н. Сидоренко // Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Республики Беларусь : материалы рес. науч.-практ. конф. Минск, 2005. С. 279–281.
77. Григорян, Г. Е. Магниторецепция и механизмы действия магнитных полей на биосистемы / Г. Е. Григорян. Ереван, 1999. 77 с.
78. Гудков, Г. В. Комплексное исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных с гестозом / Г. В. Гудков, А. В. Поморцев, О. К. Федорович // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 45–50.
79. Гутикова, Л. В. Антиоксидантный гомеостаз у беременных с поздними гестозами / Л. В. Гутикова // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. 2003. № 4. С. 48–49.
80. Гутикова, Л. В. Взаимосвязь некоторых биохимических показателей в системе мать–плод при поздних гестозах / Л. В. Гутикова // Мед. новости. 2004. № 2. С. 81–84.
81. Гутикова, Л. В. Взаимосвязь показателей перекисного окисления липидов с лактогенезом и галактопозом у родильниц, перенесших гестоз / Л. В. Гутикова, В. А. Лискович, Л. Н. Кеда // Здоровоохранение. 2007. № 4. С. 64–66.

82. *Гутикова, Л. В.* Гипогалактия, развивающаяся на фоне перенесенного гестоза / Л. В. Гутикова, Р. А. Анисим, О. Е. Кузнецов // *Здравоохранение РФ*. 2007. № 2. С. 53–56.
83. *Гутикова, Л. В.* Критерии степени тяжести позднего гестоза. Витаминно-гормональный гомеостаз в системе мать–плацента–плод / Л. В. Гутикова. Гродно: ГГМУ, 2005. 110 с.
84. *Гутикова, Л. В.* Особенности артериального кровотока в системе мать–плацента–плод у беременных гестозом / Л. В. Гутикова, А. Р. Плоцкий, В. А. Лискович // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007. № 2. С. 35–39.
85. *Гутикова, Л. В.* Особенности психосоматического статуса у беременных с поздним гестозом / Л. В. Гутикова, Т. Ю. Егорова // *Актуальные вопросы психического здоровья : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию каф. мед. психологии и психотерапии ГрГМУ*. Гродно, 2005. С. 43–47.
86. *Гутикова, Л. В.* Поздний гестоз как фактор ухудшения репродуктивного здоровья женщин / Л. В. Гутикова // *Здоровье населения — основа благополучия страны: материалы V съезда организаторов здравоохранения Республики Беларусь*. Минск, 2006. С. 219–221.
87. *Гутикова, Л. В.* Показатели витаминно-гормонального статуса у беременных с поздним гестозом / Л. В. Гутикова // *Мед. новости*. 2004. № 1. С. 94–96.
88. *Гутикова, Л. В.* Структурные и биохимические особенности плаценты при гестозах / Л. В. Гутикова // *Здравоохранение*. 2004. № 2. С. 46–48.
89. *Гущин, И. В.* Гомеостаз при гестозе и способы коррекции его изменений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Гущин ; НИИ акушерства, гинекологии и педиатрии Респ. Таджикистан. М., 1998. 42 с.
90. *Данилова, Л. А.* Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л. А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003. 736 с.
91. *Действие* сериновых протеаз на внутримолекулярную динамику мембранных белков и агрегацию тромбоцитов человека / В. М. Мажуль [и др.] // *Биофизика*. 2002. Т. 47, № 4. С. 653–662.
92. *Диагностика* и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных / В. И. Краснопольский [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2006. № 1. С. 69–72.
93. *Диагностика, профилактика и лечение гестозов : метод. рекомендации* / МЗ РБ ; разработ. НИИ охраны материнства и детства ; сост. О. Н. Харкевич [и др.]. Минск, 2001. 32 с.
94. *Динамика* болевых ощущений у женщин в процессе развития и разрешения беременности / В. Н. Сидоренко [и др.] // *Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя»* / под ред. В. И. Кулакова. М., 2002. Т. 1. С. 547–549.
95. *Динамические* изменения функции печени при физиологически протекающей беременности и гестозе / А. М. Торчинов [и др.] // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. № 6. С. 49–53.
96. *Дифференцированные* подходы к ведению женщин с гестозами во время беременности, в родах и послеродовом периоде : учеб. пособ. / Л. Д. Белоцерковцева [и др.]. Сургут: Сургут. гос. ун-т., 2004. 84 с.
97. *Дмитриев, В. В.* Практическая коагулопатия / В. В. Дмитриев. Минск: Бел. наука, 2004. 544 с.
98. *Дорофеев, Т. И.* Циклические нуклеотиды и адаптация организма / Т. И. Дорофеев, Л. А. Кожемякина, В. Т. Ивашкин. Л., 1978. 137 с.
99. *Дуянова, О. П.* Гестоз. Профилактика тяжелых форм : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / О. П. Дуянова ; Амур. гос. мед. акад. М., 2004. 20 с.
100. *Дюгеев, А. Н.* Принципы интенсивной терапии тяжелых атипичных форм позднего гестоза / А. Н. Дюгеев, М. Д. Фомин, О. О. Заварзина // *Рос. мед. журн.* 2000. № 1. С. 38–43.
101. *Елисеев, О. М.* Сердечно-сосудистые заболевания у беременных / О. М. Елисеев. М.: Медицина, 1994. 320 с.
102. *Емельянова, Е. С.* Исход беременности и родов у женщин с гестозом / Е. С. Емельянова, О. Л. Титенкова // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : мате-*

риалы 55 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, 2003. С. 213–214.

103. *Жданов, Г. Г.* Гипербарическая оксигенация при гестозе и эклампсии / Г. Г. Жданов, А. В. Кулагин // Вестн. интенсивной терапии. 2004. № 4. С. 67–69.

104. *Журавлев, Ю. В.* Новый подход к оценке состояния беременной женщины, страдающей экстрагенитальной патологией, и возможности прогноза здоровья новорожденного ребенка / Ю. В. Журавлев, О. В. Лысенко // Репродуктивная функция у женщин Беларуси в современных экологических условиях : сб. науч. работ акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси. Гомель, 1997. Т. 1. С. 191–193.

105. *Зайнулина, М. С.* Особенности действия клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у беременных с поздним токсикозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. С. Зайнулина; СПб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. СПб., 1993. 20 с.

106. *Зайнулина, М. С.* Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М. С. Зайнулина, Н. Н. Петрищева // Журн. акушерства и женских болезней. 1997. № 1. С. 59–62.

107. *Закревская, А. Л.* Сезонные изменения агрегационной активности тромбоцитов у крыс / А. Л. Закревская, Н. Н. Петрищев // Физиол. журн. СССР. 1988. Т. 124, № 12. С. 1765–1768.

108. *Занько, С. Н.* Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов / С. Н. Занько, Н. И. Киселева // Служба крови в системе здравоохранения : материалы науч.-практ. конф. Гродно, 2005. С. 111–116.

109. *Захаров, И. С.* Прогнозирование и коррекция адаптационных нарушений в группе риска позднего гестоза на основе кардиоинтервалографии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. С. Захаров ; Кемеров. гос. мед. акад. Барнаул, 2003. 21 с.

110. *Захарова, А. В.* Психология формирования самооценки / А. В. Захарова. Минск: Вышэйш. шк., 1993. 102 с.

111. *Заяц, В. И.* Методика расчета экономической эффективности новых способов лечения и профилактики / В. И. Заяц // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации: материалы конф. студентов и молодых ученых. Витебск, 2000. С. 239–241.

112. *Зверко, В. Л.* Влияние пентоксифиллина на деформируемость эритроцитов у беременных с поздним гестозом / В. Л. Зверко // Актуальные вопросы современной медицины : сб. науч. тр. Гродно, 2002. С. 367–369.

113. *Зверко, В. Л.* Кислородосвязующие свойства крови при гестозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Л. Зверко; Грод. гос. мед. ун-т. Гродно, 2003. 20 с.

114. *Зверко, В. Л.* Характеристика кислородосвязующих свойств крови при гестозе / В. Л. Зверко // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии : сб. ст. Гродно, 2005. С. 52–58.

115. *Зильбер, А. П.* Акушерство глазами анестезиолога / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. Петрозаводск: изд-во Петрозавод. ун-та, 1997. 397 с.

116. *Зильбер, А. П.* Преэклампсия и эклампсия: клинико-физиологические основы и алгоритмы диагностики : учеб. пособ. для врачей-курсантов / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман, А. Г. Павлов. Петрозаводск, 1997. 52 с.

117. *Зозуля, О. В.* Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом / О. В. Зозуля, В. А. Рогов // Терапевт. арх. 1997. № 6. С. 17–20.

118. *Иванов, Е. П.* Руководство по гемостазиологии / Е. П. Иванов. Минск: Беларусь, 1991. 304 с.

119. *Иванова, Л. А.* Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза / Л. А. Иванова, Т. Е. Кисина, Е. В. Мозговая // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : сб. тез. / С.-Петербург. МАПО. СПб., 2002. С. 200.

120. *Изменение Ca^{2+} гомеостаза в тромбоцитах беременных женщин с гестационным сахарным диабетом* / О. Д. Бичан [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сб. статей. Минск, 2006. Т. 2. С. 156–158.
121. *Инструкция по определению агрегационной активности тромбоцитов на анализаторе.* № АР2110. Минск, 1995. 22 с.
122. *Инструкция по психопрофилактической подготовке беременных женщин к родам* / разработ.: В. Н. Сидоренко [и др.] ; регистр. № 12-0103: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.12. 2003. Минск, 2004. 42 с.
123. *Исследование влияния экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии на реологические свойства крови, структурно-функциональные параметры эритроцитов и некоторые показатели эритрона при распространенном атеросклерозе.* / Н. Г. Кучинский [и др.] // Эффективные и физико-химические методы терапии : материалы 3-й Белорус. науч.-практ. конф. / под ред. В. А. Остапенко. Могилев, 1998. С. 194–498.
124. *Исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера у беременных с гестозом* / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2006. № 5. С. 15–17.
125. *Исследование системы крови в клинической практике* / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. М.: Медицина, 1997. 480 с.
126. *Исследования гестоза у беременных: новые подходы к ранней диагностике и профилактике* / К. Я. Буланова [и др.] // Радиация и антропология: итоговые материалы выполнения Государственной программы ориентированных фундаментальных исследований. Гомель, 2005. С. 15–18.
127. *Калюжный, Л. В.* Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л. В. Калюжный. М.: Медицина, 1984. 358 с.
128. *Каминский, В. В.* Прогнозирование, профилактика и лечение поздних гестозов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. В. Каминский; Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. Киев, 1999. 39 с.
129. *Камышников, В. С.* Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. Минск: Бел. наука, 2001. 695 с.
130. *Камышников, В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. Минск: Беларусь, 2000. Т. 1. 496 с.
131. *Кардиотропное действие люлиберина. Влияние на активность фосфоорилазы А, орнитинкарбоксылазы и концентрацию 3,5-АМФ* / И. А. Исаченков [и др.] // Биохимия. 1979. Т. 44, № 2. С. 233–239.
132. *Карпенко, В. Г.* Особенности процессов адаптации и состояния основных звеньев гомеостаза в системе «мать–плацента–плод» при поздних гестозах и анемиях беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Г. Карпенко; Харьков. гос. мед. ун-т. Харьков, 2002. 33 с.
133. *Карпович, А. П.* Гидроксиэтилкрахмалы в терапии гестозов / А. П. Карпович // Науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Гроднен. гос. мед. ун-та, посвящ. памяти проф. С. И. Гельберга : тез. докл. Гродно, 2004. С. 103–104.
134. *Качество жизни беременных женщин* / В. Н. Сидоренко [и др.] // Актуальные проблемы здорового образа жизни в современном обществе : тез. докл. Междунар. науч. конф., 15–17 апр. 2003 г. Минск, 2003. С. 2–5.
135. *Каюпова, Г. Ф.* Течение и исход беременности у юных женщин с гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Г. Ф. Каюпова; Башкир. гос. мед. ун-т. Уфа, 2003. 22 с.
136. *Кинит, Д. Н.* Гестоз как системная воспалительная реакция / Д. Н. Кинит. Новосибирск, 2000. 20 с.
137. *Кира, Е. Ф.* Хофитол в лечении ОПГ-гестозов / Е. Ф. Кира // Журн. акушерства и женских болезней. 1999. Т. 48, № 1. С. 46–49.
138. *Киселева, Е. Ю.* Коррекция нарушений морфофункционального состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза гидроксипропилированным крахмалом при гестозе (кли-

нико-эксперим. исслед.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е. Ю. Киселева; РАМН. Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. М., 2000. 24 с.

139. *Киселева, Н. И.* Гестоз и экстрагенитальные заболевания / Н. И. Киселева // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 60-й науч. сес. ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. Витебск, 2005. С. 380–383.

140. *Киселева, Н. И.* Гестоз как причина материнской смертности / Н. И. Киселева // Неотложная медицина : материалы Междунар. науч.-практ. конф. Гомель, 2003. С. 76–77.

141. *Киселева, Н. И.* Гестоз: прогнозирование и ранняя диагностика (обзор литературы) / Н. И. Киселева // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. 2004. № 4. С. 20–27.

142. *Киселева, Н. И.* Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение / Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. 2006. № 1. С. 49–56.

143. *Киселева, Н. И.* Исследование функционального состояния эндотелия у беременных с целью прогнозирования развития гестоза / Н. И. Киселева // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека : сб. тр. Витеб. гос. мед. ун-та, посвящ. 70-летию образования ВГМУ. Витебск, 2004. Вып. 3. С. 297–301.

144. *Киселева, Н. И.* Клинико-патогенетическое обоснование использования показателей липопероксидации и метаболизма монооксида азота для оценки течения гестоза / Н. И. Киселева // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2007. № 1. С. 171–174.

145. *Киселева, Н. И.* Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // Дисфункция эндотелия: эксперим. и клинич. исслед. : тр. 3-й Междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 2004. С. 201–204.

146. *Киселева, Н. И.* Медико-социальные факторы риска развития гестоза / Н. И. Киселева // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. 2006. № 2. С. 43–47.

147. *Киселева, Н. И.* Определение циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у беременных с гестозом / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : тез. докл. 59-й науч. сес. ун-та, посвящ. 70-летию ВГМУ. Витебск, 2004. С. 100–101.

148. *Киселева, Н. И.* Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови при беременности, осложненной гестозом / Н. И. Киселева // Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. Витебск, 2003. С. 348–351.

149. *Киселева, Н. И.* Пути снижения материнской смертности при гестозе / Н. И. Киселева // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации : тез. докл. Витебск, 2003. С. 117–118.

150. *Киселева, Н. И.* Роль дисфункции эндотелия а патогенезе гестоза / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. Витебск, 2003. С. 362–365.

151. *Киселева, Н. И.* Роль монооксида азота в развитии артериальной гипертензии при гестозе / Н. И. Киселева // Мед. панорама. 2006. № 11. С. 49–51.

152. *Киселева, Н. И.* Роль эндотелиально-сосудистого фактора в патогенезе гестоза / Н. И. Киселева // Мед. новости. 2007. № 2. С. 68–71.

153. *Киселева, Н. И.* Современные представления о патогенезе гестоза / Н. И. Киселева // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2004. Т. 3, № 3. С. 5–13.

154. *Киселева, Н. И.* Содержание продуктов деградации NO (нитратов/нитритов) и количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови беременных женщин с гестозами / Н. И. Киселева // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека : сб. тр. сотрудников Витеб. гос. мед. ун-та. Витебск, 2003. Вып. 2. С. 327–330.

155. *Киселева, Н. И.* Сравнительная характеристика гипотензивных и антиоксидантных препаратов в комплексной терапии гестоза / Н. И. Киселева // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2007. Т. 6, № 2. С. 77–84.

156. *Киселева, Н. И.* Целесообразность применения антиоксидантов в комплексной терапии гестоза / Н. И. Киселева, С. Н. Занько // *Рецепт.* 2007. № 1. С. 99–103.
157. *Киселева, Н. И.* Циркулирующие в крови эндотелиальные клетки как маркер повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом / Н. И. Киселева // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* 2007. Т. 6, № 1. С. 119–125.
158. *Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии* / В. И. Кулаков [и др.]. М.: Триада-Х, 2001. 336 с.
159. *Клинические лекции по акушерству и гинекологии* / под ред. А. Н. Стрижакова [и др.]. М.: Медицина, 2000. 379 с.
160. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология* / под ред. В. И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Вып. 2. 560 с.
161. *Коваленко-Маджуга, Н. П.* Перинатальная психология / Н. П. Коваленко-Маджуга. 2-е изд., доп. СПб., 2001. 214 с.
162. *Козаева, Т. З.* Состояние системной гемодинамики у юных первородящих с гестозом при нарушении становления репродуктивной функции / Т. З. Козаева, Т. С. Быстрицкая, О. Г. Путинцева // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* 2000. № 3. С. 22–26.
163. *Козий, М. Н.* Интенсивная терапия осложненных форм гестозов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / М. Н. Козий; Белгород. гос. ун-т. Воронеж, 2002. 28 с.
164. *Колгушкина, Т. Н.* Гестоз: современные аспекты проблемы / Т. Н. Колгушкина, В. А. Шостак, В. Э. Кирдик // *Мед. новости.* 2000. № 9. С. 22–36.
165. *Комар, С. Н.* Воздействие гемостазиотерапии на агрегацию тромбоцитов и уровень Д-димеров беременных и родильниц / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // *Донезология-2006. Проблемы диагностики и коррекции состояния здоровья в напряженной экологической среде обитания : материалы II Междунар. конф. СПб, 2006. С. 223–225.*
166. *Комар, С. Н.* Воздействие гемостазиотерапии на морфометрические свойства тромбоцитов у беременных и родильниц / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // *Мед. панорама.* 2006. № 4. С. 31–33.
167. *Комар, С. Н.* Воздействие неинвазивной гемостазиотерапии на реологические показатели крови в послеродовом периоде / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко, К. Я. Буланова // *Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2004. Вып. 9. С. 51–52.*
168. *Комар, С. Н.* Лабораторная оценка эффективности медикаментозной профилактики тромботических осложнений в послеродовом периоде / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // *Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. Витебск, 2003. С. 365–369.*
169. *Комар, С. Н.* Оптимизация профилактики тромботических осложнений в акушерстве с помощью неинвазивной аутогемостазиотерапии / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // *Медико-социальная экспертиза и реабилитации : сб. науч. ст. Минск, 2004. Вып. 6. С. 319–323.*
170. *Комар, С. Н.* Оценка эффективности применения гемостазиотерапии у беременных и родильниц с факторами риска развития тромботических осложнений с помощью исследования уровня Д-димеров / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко, Л. Е. Бондарь // *Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2005. Вып. 10. С. 80–81.*
171. *Комар, С. Н.* Применение гемостазиотерапии в позднем сроке беременности для профилактики тромбоэмболических осложнений / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко, Л. В. Чиж // *Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Республики Беларусь : материалы Респ. науч.-практ. конф. Минск, 2005. С. 285–287.*
172. *Комар, С. Н.* Прогнозирование риска тромботических осложнений в акушерской практике / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // *Вестн. НАН Беларуси.* 2005. № 1. С. 64–67.
173. *Комар, С. Н.* Сравнительная характеристика применения традиционных медикаментозных средств профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц в комплексе с низкочастотной гемостазиотерапией / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко //

Медэлектроника-2004. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Минск, 2004. С. 355–359.

174. *Комплексное* исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных с поздним гестозом / Г. В. Гудков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2001. № 3. С. 45–51.

175. *Кон, И. С.* Открытие «Я» / И. С. Кон. М.: Политиздат, 1978. 214 с.

176. *Констрикторные* эффекты серотонина на изолированных сосудах плаценты при преэклампсии / В. Н. Сидоренко [и др.] // *Материалы VII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь*. Гродно, 2002. С. 82–87.

177. *Корзо, Т. М.* Современные подходы к коррекции нарушений в системе гемостаза при осложненном течении беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Т. М. Корзо; С.-Петерб. мед. акад. последипл. образования. Л., 1998. 29 с.

178. *Коррекция* нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / М. А. Репина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 38–46.

179. *Костенкова, Л. Ю.* Состояние нервной системы у женщин в трех триместрах беременности. Комплексное неврологическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Л. Ю. Костенкова; Челяб. гос. мед. акад. Оренбург, 2005. 22 с.

180. *Крукиер, И. И.* Продукция и рецепция факторов роста в плаценте при физиологической беременности, осложненной гестозом / И. И. Крукиер, Т. Н. Погорелова, В. И. Орлов // *Биомедицинская химия*. 2007. Т. 53, № 1. С. 86–90.

181. *Кузник, Б. И.* Физиологическая роль тромбоцитов в гемостазе / Б. И. Кузник // *Казан. мед. журн*. 1977. Т. 58, № 6. С. 25–29.

182. *Кулаков, В. И.* Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов / В. И. Кулаков, Л. Е. Мурашко, В. А. Бурлев // *Акушерство и гинекология*. 1995. № 2. С. 3–5.

183. *Кулаков, В. И.* Клиническая трансфизиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков, В. А. Серов, А. М. Абубакирова. М.: Триада-Х, 2002. 336 с.

184. *Кулаков, В. И.* Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза / В. И. Кулаков, Л. Е. Мурашко // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 3–6.

185. *Кулаков, В. И.* Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации / В. И. Кулаков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2004. № 2. С. 3–5.

186. *Кулаков, В. И.* Экстремальное родоразрешение / В. И. Кулаков, И. В. Прошина. М.: Медицина, 1994. 272 с.

187. *Кустаров, В. Н.* Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение / В. Н. Кустаров, В. А. Линде. СПб.: Гиппократ, 2000. 160 с.

188. *Лабораторные* и инструментальные исследования в диагностике : справочник / пер. с англ. В. Ю. Халатова ; под ред. В. Н. Титова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 960 с.

189. *Лабораторные* методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда [и др.] ; под общ. ред. Е. Д. Гольберга. Томск, 1980. 313 с.

190. *Ласая, Е. В.* Особенности возникновения и течения соматоформной вегетативной дисфункции у беременных / Е. В. Ласая, В. Н. Сидоренко, Е. С. Гомон // *Мед. панорама*. 2003. № 9. С. 34–37.

191. *Леонтьев, А. Н.* Деятельность. Сознание. Личность / А. Н. Леонтьев. М.: Политиздат, 1975. 211 с.

192. *Лобанок, Л. М.* Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты / Л. М. Лобанок, Л. С. Лукша // *Мед. новости*. 1999. № 4. С. 21–29.

193. *Лойко, Е. Н.* Влияние H₂O₂ на АДФ-индуцированную агрегацию и Ca²⁺-ответ тромбоцитов и дезагрегация тромбоцитов / Е. Н. Лойко, А. Б. Самаль // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук*. 2003. № 4. С. 80–83.

194. *Лойко, Е. Н.* Обратимое ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов перекисного водорода / Е. Н. Лойко, А. Б. Самаль, С. М. Шуляковская // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук*. 2003. № 2. С. 97–100.

195. Лучко, С. А. Гестоз как причина материнской смертности в Республике Беларусь за период с 1990 по 2002 гг. / С. А. Лучко // Мед. панорама. 2004. № 3. С. 54–56.
196. Лучникова, Е. В. Вторичная профилактика позднего гестоза у женщин с экстрагенитальными заболеваниями путем дифференцированного применения фитотерапии во втором триместре беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е. В. Лучникова; Алтайск. гос. мед. ун-т. Барнаул, 2004. 22 с.
197. Лызикова, Т. В. Гестоз, развивающийся на фоне экстрагенитальной патологии / Т. В. Лызикова, И. М. Савченко // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда. Гродно, 2002. Т. 2. С. 265–268.
198. Лызикова, Т. В. Сочетанный гестоз и его профилактика / Т. В. Лызикова, И. М. Савченко // Неотложная медицина : материалы Междунар. науч.-практ. конф. Гомель, 2003. С. 121–122.
199. Лысенко, О. В. Прогнозирование и профилактика гестоза: клиничко-лабор. исслед. : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / О. В. Лысенко; Витеб. гос. мед. ун-т. Минск, 2004. 22 с.
200. Лысенко, О. В. Характеристика типичных психологических состояний при нормальной и осложненной поздним гестозом беременности / О. В. Лысенко, С. Н. Занько, С. В. Лысенко // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2004. Т. 3, № 1. С. 62–68.
201. Мажуль, В. М. Агрегационная активность тромбоцитов беременных женщин с гестозом / В. М. Мажуль, Т. С. Черновец, В. Н. Сидоренко // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : материалы Междунар. науч. конф., VI съезд Белор. обществ. объедин. фотобиологов и биофизиков / под ред. И. Д. Волотовского [и др.]. Минск, 2004. Т. 1. С. 215–217.
202. Мажуль, В. М. Внутримолекулярная динамика и функциональная активность белков / В. М. Мажуль, Е. М. Зайцева, Д. Т. Щербин // Биофизика. 2000. Т. 45, Вып. 6. С. 965–989.
203. Мажуль, В. М. Низкочастотные флуктуации структуры белка / В. М. Мажуль, Е. М. Зайцева, Д. Т. Щербин // Весці НАН Беларусі. 2004. № 4. С. 124–143.
204. Мажуль, В. М. Фосфоресценция при комнатной температуре триптофановых остатков белка / В. М. Мажуль, Е. М. Зайцева, Д. Т. Щербин // Журн. приклад. спектроскопии. 2002. Т. 69, № 2. С. 186–191.
205. Макаров, О. В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? : рук. для врачей / О. В. Макаров [и др.] ; под ред. О. В. Макарова. М.: Гэотар-медиа, 2006. 141 с.
206. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. М.: «Триада-Х», 2003. 904 с.
207. Малахова, Е. К. Клиническое течение поздних гестозов в современных условиях / Е. К. Малахова, С. П. Терешкова // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь : материалы съезда. Минск, 2002. Т. 1. С. 287–290.
208. Мамась, А. Н. Особенности инфузионной терапии гестоза / А. Н. Мамась // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Гомель, 2003. Вып. 4. С. 338–340.
209. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2003. Т. 2, № 2. С. 5–17.
210. Матевосян, И. Э. Сочетанное применение актопротектора и антиоксиданта в комплексной терапии ОПГ-гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 03.00.04 / И. Э. Матевосян; СПб. гос. педиатр. мед. акад. СПб., 2005. 22 с.
211. Медвединский, И. Д. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза / И. Д. Медвединский, Б. Д. Зиелин, Л. Н. Юрченко // Анестезиология и реаниматология. 2000. № 3. С. 48–52.
212. Медвединский, И. Д. Синдром воспалительного ответа при гестозе / И. Д. Медвединский // Вестн. интенсивной. терапии. 2000. № 1. С. 21–24.

213. *Медведевский, И. Д.* Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе / И. Д. Медведевский [и др.] // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного : сб. науч. тр. Екатеринбург, 1999. С. 25–32.
214. *Медведевский, И. Д.* Тяжелый гестоз с позиции синдрома воспалительного ответа / И. Д. Медведевский [и др.] // Вестн. интенсивной терапии. 2003. № 1. С. 19–26.
215. *Меликова, Н. Л.* Дифференцированный подход к профилактике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных высокого риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н. Л. Меликова; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. М., 1999. 24 с.
216. *Мерсон, Ф. З.* Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф. З. Мерсон. М.: Дело, 1993. 138 с.
217. *Методика* оценки качества жизни больных и инвалидов : метод. рекомендации / БелНИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов ; сост.: А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина. Минск, 2000. 16 с.
218. *Методика* оценки цефалгического синдрома в практике медицинской реабилитации медико-социальной экспертизы больных с артериальной гипертензией: инструкция по применению / НИИМСЭиР ; сост.: Н. Г. Аринчина, Е. В. Котько, А. В. Осипова. Минск, 2004. 27 с.
219. *Механизмы* развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести / И. А. Салов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. № 6. С. 8–10.
220. *Микроциркуляция* при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза / И. А. Блощинская [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. № 6. С. 4–7.
221. *Милованов, А. П.* Патология системы мать–плацента–плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. М.: Медицина, 1999. 385 с.
222. *Минкевич, К. В.* Сравнительная оценка эффективности различных методов магнетиальной терапии в комплексном лечении позднего токсикоза беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / К. В. Минкевич; С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. СПб., 1996. 23 с.
223. *Михеенко, Г. А.* Влияние социально-экономических факторов на формирование гестоза / Г. А. Михеенко, Е. В. Шаталова // Акушерство и гинекология. 2005. № 3. С. 20–23.
224. *Модификация* определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови / С. Н. Селютина [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. 2000. № 2. С. 8–10.
225. *Можейко, Л. Ф.* Угроза невынашивания беременности как фактор риска развития гестоза / Л. Ф. Можейко, Н. Н. Рубахова // Рецепт. 2007. № 3. С. 64–68.
226. *Молекулярная биология* клетки / Б. Альбертс [и др.]. М.: Мир, 1994. Т. 1. 516 с.
227. *Молекулярно-мембранные механизмы* нарушения функциональной активности тромбоцитов при гестозах / В. Н. Сидоренко [и др.] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы науч. конф. Минск, 2004. С. 133–135.
228. *Мороз, С. С.* Клинико-биохимическое обоснование использования гепатопротекторов при гестозах / С. С. Мороз, Л. В. Гутикова // Актуальные вопросы гепатологии. Экспериментальная гепатология. Терапевтическая гепатология. Хирургическая гепатология : тез. докл. 6-й Междунар. симпоз. гепатологов Беларуси. Минск, 2004. С. 102–104.
229. *Морфологические* изменения в плаценте при поздних токсикозах беременных / В. В. Зарудин [и др.] // Арх. патологии. 1976. № 11. С. 23–26.
230. *Мурашко, Л. Е.* Новое в лечении гестоза: гипотеза / Л. Е. Мурашко, Я. Г. Мойсюк // Пробл. беременности. 2001. № 4. С. 42–45.
231. *Мурашко, Л. Е.* Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе, и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности / Л. Е. Мурашко, О. Н. Ткачева, И. В. Тумбаев // Акушерство и гинекология. 2007. № 2. С. 32–36.

232. *Мясникова, О. А.* Применение в комплексном лечении гестозов немедикаментозных методов терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / О. А. Мясникова; Алтай. гос. мед. ин-т. Барнаул, 2002. 23 с.
233. *Назаренко, Г. И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кашкун. 2-е изд., стереотип. М.: Медицина, 2002. 544 с.
234. *Нарушение* сосудистой регуляции и исход беременности / Е. С. Гомон [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси : рецен. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2003. Вып. 8. С. 33–34.
235. *Нарушение* тромбоцитарного звена гемостаза при гестозе / И. Ш. Антонова [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология : материалы 2-й Всерос. конф., Москва, 2–4 февраля 2005 г. М., 2005. С. 8.
236. *Нетрадиционные* методы лечения в акушерстве и гинекологии / И. К. Акимова [и др.] ; под ред. А. Г. Коломейцевой. Киев: Здоров'я, 1996. 364 с.
237. *Новик, А. А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 320 с.
238. *Новый* метод профилактики и лечения предоперационного стресса / В. Н. Сидоренко [и др.] // Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях : сб. науч. работ VI съезд акушеров-гинекологов и неонатологов. Минск, 1997. Т. 2. С. 496–499.
239. *Новый* подход к изучению состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза при физиологической беременности и гестозе / А. Н. Дюгеев [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза : материалы междунар. симпоз. М., 1998. С. 35–36.
240. *Обмен* магния и терапия препаратами магния при гестозе / А. Л. Верткин [и др.] // Фарматека. 2005. № 2. С. 13–19.
241. *Овсянкина, О. М.* Стандартизация измерения АД и его интерпретация при гестозе / О. М. Овсянкина, В. Н. Сидоренко, С. Л. Шелег, // Современные проблемы эндокринологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. докл. Минск, 1994. С. 41–47.
242. *Ожирение* как фактор риска гестоза у беременных женщин / А. Н. Андреева [и др.] // Материалы VI Рос. форума «Мать и дитя», Москва, 12–15 октября, 2004. М., 2004. С. 14.
243. *Орлов, Л. В.* Оценка параметров кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики и контроля эффективности гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Л. В. Орлов; Казан. гос. мед. ун-т. Казань, 2002. 16 с.
244. *Осипова, В. В.* Болевые синдромы в неврологической практике / В. В. Осипова. М.: Медпресс, 1999. 295 с.
245. *Основные* механизмы адаптации человека / В. С. Авдеева [и др.]. М.: Наука, 1993. 189 с.
246. *Основные* проблемы материнской смертности в последние 5 лет / В. Н. Серов [и др.] // Пробл. беременности. 2001. № 3. С. 15–19.
247. *Особенности* болевой и тактильной чувствительности у беременных женщин и их взаимосвязь с исходом беременности / В. Н. Сидоренко [и др.] // Медэлектроника-2002. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : тр. междунар. науч.-техн. конф. Минск, 2002. С. 174–177.
248. *Особенности* динамики некоторых показателей гемостаза при физиологическом течении беременности / С. А. Гаспарян [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. № 3. С. 24–27.
249. *Особенности* психической адаптации беременных женщин и ожидаемая ими боль в родах / В. Н. Сидоренко [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2001. Вып. 6. С. 51.
250. *Особенности* течения родов в зависимости от нервно-психического состояния женщин во время беременности / В. Н. Сидоренко [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси : рецен. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2002. Вып. 7. С. 25.

251. *Особенности* факторной структуры личности беременных женщин и уровень ожидаемой ими боли в родах / А. Л. Пушкарев [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины : материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ. Минск, 2001. Ч. 2. С. 98–100.
252. *Охрана* здоровья женщин и детей в Республике Беларусь : информ.-аналит. материалы / МЗ РБ, НИИ ОМД ; под рук. Г. А. Шишко, Н. Н. Пилипевича. Минск, 2000. 167 с.
253. *Оценка* ожидаемой боли в родах у беременных женщин при взятии их на учет в раннем сроке беременности / В. Н. Сидоренко [и др.] // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии : сб., тр., посвящ. 70-летию НИИ ОМД. Минск, 2001. С. 219–221.
254. *Оценка* тромбоцитопоза с помощью автоматических анализаторов крови / С. В. Колодей [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. 2001. № 6. С. 38–41.
255. *Пантелеев, Р. С.* Методика исследования самоотношения (МИС) / Р. С. Пантелеев // Практикум по психодиагностике: конкретные психодиагностические методики. М.: изд-во МГУ, 1989. С. 166–170.
256. *Пантелеев, Р. С.* Методика исследования самоотношения / Р. С. Пантелеев, В. В. Столин // Вестн. МГУ. Сер. 14: Психология. 1989. № 1. С. 39–44.
257. *Пересада, О. А.* Острая цереброваскулярная патология среди причин материнской смертности / О. А. Пересада, Т. Г. Антиперович, А. В. Астапенко // Мед. панорама. 2005. № 4. С. 42–47.
258. *Петрищев, Н. Н.* Дисфункция эндотелия и методы ее коррекции / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : тр. 3-й междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 2004. С. 25–30.
259. *Печерина, В. Л.* Профилактика позднего гестоза / В. Л. Печерина, Е. В. Мозговая // Рос. мед. журн. 2000. Т. 8, № 3. С. 28.
260. *Подтетенев, А. Д.* Тактика ведения родов при гестозе / А. Д. Подтетенев, Т. В. Братчикова. М.: РУДН, 2004. 237 с.
261. *Поиск* наиболее эффективных параметров воздействия низкочастотных магнитных полей на тромбоциты и биохимические константы крови / Д. Н. Чичкан [и др.] // Эфферентные и физико-химические методы терапии: материалы III научн.-практ. конф., 23–25 сент. 1998 г. / Минздрав Беларуси, Междунар. ассоц. спец. по эфферентным и физико-химическим методам лечения в мед. БелНИИ экол. и профпатол., Респ. центр сорбц. методов детоксикации ; под ред. В. А. Остапенко. Могилев, 1998. С. 213–218.
262. *Показатели* оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом / Л. В. Аккер [и др.] // Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 17–19.
263. *Пономарева, А. Ю.* Роль ангиогенных факторов роста, эндотелина-1 и нейрокина Е в генезе гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А. Ю. Пономарева; Рост. науч.-исслед. ин-т акушерства и педиатрии. Ростов-н/Д., 2007. 23 с.
264. *Постнов, Ю. В.* К развитию концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) / Ю. В. Постнов // Кардиология. 2000. № 10. С. 4–12.
265. *Применение* гемоманнитотерапии в медицине / С. Н. Комар [и др.] // Здоровая мать — здоровый ребенок : сб. материалов VIII съезд педиатров Республики Беларусь. Минск, 2006. С. 227–230.
266. *Применение* неинвазивной аутогемоманнитотерапии в акушерской практике: инструкция / разработ.: В. Н. Сидоренко [и др.] ; регистр. № 14-0204: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь. Минск, 2005. 12 с.
267. *Применение* хофитола для профилактики развития тяжелых форм гестоза / Т. А. Патсаев [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2006. № 3. С. 49–51.
268. *Принципы* профилактики и лечения ОПГ-гестозов / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. 1993. № 3. С. 14–17.

269. *Прогнозирование* развития гестозов с учетом психофизиологической индивидуальности беременных / К. В. Воронин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1989. № 6. С. 26–28.
270. *Профилактика* гестоза и фетоплацентарной недостаточности в современном акушерстве / А. Н. Стрижаков [и др.] // *Рос. вест. акушера-гинеколога*. 2001. Т. 1, № 3. С. 32–38.
271. *Профилактика* гестоза : инструкция / разработ.: В. Н. Сидоренко [и др.] ; регистр. № 198-1203: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 09.08.2004. Минск, 2004. 8 с.
272. *Прохоров, В. Н.* Психоэмоциональное состояние женщин при физиологической и осложненной ожирением беременности / В. Н. Прохоров, В. В. Абрамченко // *Перинатальная психология и медицина* : сб. материалов конф. по перинатальной психологии. СПб., 2001. С. 168–171.
273. *Психодиагностическое* обследование больных и инвалидов на этапе медико-профессиональной реабилитации : метод. рекомендации / БелНИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов ; сост.: А. Л. Пушкарев. Минск, 1997. 26 с.
274. *Психологические* методы количественной оценки боли / В. В. Кузьменко [и др.] // *Соврем. медицина*. 1986. № 10. С. 44–48.
275. *Пуга, Н. П.* Дифференцированный подход к профилактике поздних гестозов и фетоплацентарной недостаточности у женщин с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н. П. Пуга; Киев. МАПО им. П. Л. Шупика. Киев, 2002. 20 с.
276. *Пушкарев, А. Л.* Качество жизни: структура понятия и перспективы использования его в лечении и реабилитации / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина, Н. Е. Крылова // *Пробл. реабилитации*. 2000. № 1. С. 32–37.
277. *Радзинский, В. Е.* Проблемы гестоза и подходы к их решению / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина // *Казан. мед. журн*. 2007. Т. 88, № 2. С. 114–117.
278. *Радзинский, В. Е.* Прогнозирование гестоза и задержки развития плода по генотипам матери и плода / В. Е. Радзинский [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 4. С. 23–26.
279. *Рациональная* фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : рук. для практикующих врачей / В. И. Кулаков [и др.] ; под общ. ред В. И. Кулакова, В. Н. Серова. М.: Литера, 2005. 1152 с.
280. *Реактивность* изолированных сосудов плаценты на поздних стадиях гестации / Л. С. Лукша [и др.] // *X съезд Белорусского общества физиологов* : тез. докл. Минск, 2001. С. 94–95.
281. *Резонансная* терапевтическая музыка: инструкция на метод / разработ.: Г. И. Герасимович, П. Хюбнер, В. Н. Сидоренко; регистр. № 46-9510: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 03.11.95. Минск, 1995. 8 с.
282. *Репина, М. А.* Гестоз как причина материнской смертности / М. А. Репина // *Журн. акушерства и женских болезней*. 2000. № 2. С. 11–18.
283. *Репина, М. А.* Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / М. А. Репина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1998. № 5. С. 38–45.
284. *Репина, М. А.* Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза у беременных с гестозом / М. А. Репина, Т. М. Корзо // *Проблемы беременности высокого риска* : материалы междунар. семинара. М., 1999. С. 88–90.
285. *Репина, М. А.* Преэклампсия и материнская смертность / М. А. Репина. СПб.: изд. дом СПбМАПО, 2005. 208 с.
286. *Репина, М. А.* Системная энзимотерапия в лечении гестоза / М. А. Репина, Т. М. Корзо, Я. А. Корнилова // *Мед. панорама*. 2005. № 8. С. 41–43.
287. *Решетняк, Ю. Г.* Оценка показателей первичного гемостаза при осложненном течении беременности / Ю. Г. Решетняк // *Актуальные вопросы современной медицины* : сб. материалов XIV науч.-практ. конф. врачей. Новосибирск, 2004. С. 22–23.

288. *Рокицкий, П. Ф.* Биологическая статистика / П. Ф. Рокицкий. Минск: Вышэйш. шк., 1973. 316 с.
289. *Роль циклических нуклеотидов тромбоцитов в патогенезе гестоза* / В. Н. Сидоренко [и др.] // *Вестні НАН Беларусі.* 2005. № 2. С. 27–32.
290. *Рубинштейн, С. Я.* Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике : практ. рук. / С. Я. Рубинштейн. М.: Медицина. 1970. 474 с.
291. *Русакевич, П. С.* Лазеропунктура позднего гестоза беременных / П. С. Русакевич // Немедикаментозные методы лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии : сб. науч.-практ. материалов, посвящ. 20-летию каф. акушерства и гинекологии № 2 БелМАПО / под общ. ред. К. И. Малевича. Минск, 2000. С. 36–40.
292. *Савельева, Г. М.* Достижения и перспективы перинатальной медицины / Г. М. Савельева // *Акушерство и гинекология.* 2003. № 2. С. 3–6.
293. *Савельева, Г. М.* Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестоза / Г. М. Савельева // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* 1998. № 2. С. 21–26.
294. *Савельева, Г. М.* Проблемы гестоза в современном акушерстве / Г. М. Савельева // Тез. 36-го ежегод. конгр. Междунар. о-ва по патофизиологии беременности. М., 2004. С. 194–195.
295. *Савельева, Г. М.* Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза / Г. М. Савельева [и др.] // *Рос. вестн. акушерства и гинекологии.* 2001. № 3. С. 66–72.
296. *Савельева, Г. М.* Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // *Акушерство и гинекология.* 1998. № 5. С. 6–9.
297. *Садчиков, Д. В.* Системный подход к оценке течения беременности и гестоза / Д. В. Садчиков, Д. В. Елютин // *Пробл. беременности.* 2001. № 3. С. 26–28.
298. *Салов, И. А.* Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе / И. А. Салов, Н. П. Чеснокова, Т. Н. Глухова // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2002. Т. 1, № 3. С. 66–70.
299. *Салов, И. А.* Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести / И. А. Салов [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2003. Т. 3, № 6. С. 8–10.
300. *Самаль, А. Б.* Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / А. Б. Самаль, С. Н. Черенкович, Н. Ф. Хмара. Минск: Вышэйш. шк., 1990. 104 с.
301. *Свечников, П. Д.* Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / П. Д. Свечников; СПб. гос. мед. ун-та им. И. П. Павлова. СПб., 2000. 23 с.
302. *Селье, Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье ; пер. с англ. Медицина, 1960. 254 с.
303. *Селютин, С. Н.* Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови / С. Н. Селютин, А. Ю. Селютин, Л. И. Паль // *Клинич. и лаб. диагностика.* 2000. № 2. С. 8–10.
304. *Сепиашвили-Якубова, Т. И.* Роль эндотелиальных факторов фибринолиза в патогенезе сосудистых расстройств у беременных с гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.06 / Т. И. Сепиашвили-Якубова; НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. СПб., 2003. 25с.
305. *Серов, В. Н.* Гестоз — современная лечебная тактика / В. Н. Серов // *Рос. мед. журн.* 2005. Т. 13, № 1. С. 2–7.
306. *Серов, В. Н.* Гестоз: современная лечебная тактика / В. Н. Серов // *Фарматека.* 2004. № 1. С. 67–71.
307. *Серов, В. Н.* Критические состояния в акушерстве : рук. для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. М.: Медиздат, 2003. 704 с.
308. *Серов, В. Н.* Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Н. Стрижанов, С. А. Маркин. М.: МИА, 1997. 436 с.

309. Серов, В. Н. Эклампсия : рук. для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. А. Ю. Лубнин. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 463 с.
310. Сидоренко, В. Н. Особенности функционального состояния сосудов плаценты при гестозе / В. Н. Сидоренко, К. Я. Буланова, Л. М. Лобанок // Тр. IV Междунар. науч.-практ. конф. «Дисфункция эндотелия». Витебск, 2006. С. 214–218.
311. Сидоренко, В. Н. Реактивность изолированных сосудов плаценты при гестозе / В. Н. Сидоренко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы науч. конф. Минск, 2004. С. 200–203.
312. Сидоренко, Б. А. Лечение и профилактика артериальной гипертензии, вызванной беременностью / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Кардиология. 1997. № 6. С. 65–71.
313. Сидоренко, В. Н. Взаимосвязь функционального состояния тромбоцитов и сократительно-дилататорных реакций сосудов последа при гестозе / В. Н. Сидоренко // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2004. Вып. 9. С. 55.
314. Сидоренко, В. Н. Взаимосвязь сократительных и дилататорных реакций сосудов последа и функциональное состояние тромбоцитов при гестозе / В. Н. Сидоренко // Мед. новости. 2004. № 12. С. 77–80.
315. Сидоренко, В. Н. Влияние резонансной музыки на основные гемодинамические показатели у беременных женщин / В. Н. Сидоренко, Е. С. Гомон // Немедикаментозные методы лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии : сб. науч.-практ. материалов, посвящ. 20-летию каф. акушерства и гинекологии № 2 Бел. МАПО. Минск, 2000. С. 44–47.
316. Сидоренко, В. Н. Влияние сеансов релаксирующей музыкальной терапии на основные гемодинамические показатели у беременных женщин с различным уровнем исходного артериального давления / В. Н. Сидоренко, Е. С. Гомон, Н. С. Акулич // Новости хирургии. 1998. № 2. С. 123–124.
317. Сидоренко, В. Н. Возможности использования медицинской резонансной музыки в акушерстве / В. Н. Сидоренко [и др.] // Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях : сб. науч. работ VI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов. Минск, 1997. Т. 2. С. 487–492.
318. Сидоренко, В. Н. Доклиническая диагностики и профилактика гестоза / В. Н. Сидоренко // Мед. панорама. 2003. № 9. С. 59–61.
319. Сидоренко, В. Н. Коррекция повышенной агрегационной способности тромбоцитов при гестозе / В. Н. Сидоренко // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. Минск, 2004. Вып. 9. С. 54–55.
320. Сидоренко, В. Н. Коррекция повышенной агрегационной способности тромбоцитов при гестозе АТФ и магний-содержащими препаратами / В. Н. Сидоренко, К. Я. Буланова, Л. М. Лобанок // Весці НАН Беларусі. 2004. № 2. С. 75–81.
321. Сидоренко, В. Н. Морфометрические особенности тромбоцитов беременных женщин с гестозом / В. Н. Сидоренко // Весці НАН Беларусі. 2007. № 3. С. 72–75.
322. Сидоренко, В. Н. Неинвазивная гемомагнитотерапия при гестозе / В. Н. Сидоренко, С. Н. Комар // «Медэлектроника-2003». Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : материалы междунар. науч.-техн. конф. Минск, 2003. С. 318–321.
323. Сидоренко, В. Н. Особенности реактивности изолированных сосудов плаценты при гестозе / В. Н. Сидоренко // Весці НАН Беларусі. 2004. № 2. С. 46–51.
324. Сидоренко, В. Н. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы крови и возможности их коррекции у беременных женщин с гестозом / В. Н. Сидоренко // Мед. новости. 2007. № 5. С. 84–86.
325. Сидоренко, В. Н. Предоперационный стресс / В. Н. Сидоренко // Здоровоохранение Беларуси. 1997. № 12. С. 13–17.
326. Сидоренко, В. Н. Развитие и совершенствование психофизической подготовки беременных к родам / В. Н. Сидоренко, Е. С. Гомон, Е. В. Ласая // Мед. новости. 2002. № 7. С. 10–12.

327. *Сидоренко, В. Н.* Роль тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции при позднем гестозе (гипотетическая модель отдельных звеньев его патогенеза) / В. Н. Сидоренко // Мед. панорама. 2007. № 5. С. 16–19.
328. *Сидоренко, В. Н.* Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом / В. Н. Сидоренко // Мед. журн. 2007. № 2. С. 71–73.
329. *Сидоренко, В. Н.* Современные подходы к прогнозированию и патогенетической профилактике гестоза в условиях женской консультации / В. Н. Сидоренко, Л. Ф. Можейко // Мед. журн. 2007. № 2. С. 73–76.
330. *Сидоренко, В. Н.* Формирование здорового образа жизни у беременных женщин с учетом их психосоматического статуса / В. Н. Сидоренко [и др.] // Актуальные проблемы здорового образа жизни в современном обществе : тез. междунар. науч.-практ. конф. Минск, 2003. С. 86–87.
331. *Сидоренко, В. Н.* Эффективность Хофитола в профилактике и лечении отеков у беременных женщин / В. Н. Сидоренко // Рецепт. 2006. № 6. С. 61–64.
332. *Сидоренко, В. Н.* Эффективность энзимотерапии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при гестозе / В. Н. Сидоренко // Мед. новости. 2007. № 6. С. 91–94.
333. *Сидорова, И. С.* Гестоз / И. С. Сидорова. М.: Медицина, 2003. 415 с.
334. *Сидорова, И. С.* Изменение церебральной гемодинамики при гестозе / И. С. Сидорова, Н. В. Скосырева // Акушерство и гинекология. 2005. № 4. С. 3–6.
335. *Сидорова, И. С.* Особенности профилактики гестозов с помощью антиагрегантов / И. С. Сидорова, И. О. Макарова, А. А. Сидоров // Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов : тез. докл. I междунар. симпоз. М., 1997. С. 108.
336. *Симанов, И. В.* Беременность и роды при различных формах позднего гестоза / И. В. Симанов // Новые технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии : сб. науч. тр. М., 2000. С. 117–118.
337. *Симанов, И. В.* Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. В. Симанов; Рос. гос. мед. ун-т. М., 2004. 24 с.
338. *Симанов, И. В.* Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза / И. В. Симанов, Р. И. Шилина // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, № 6. С. 58–63.
339. *Системная* эндотоксемия в патогенезе ОПГ-гестоза / В. Н. Серов [и др.] // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1995. № 2. С. 12–17.
340. *Собчик, Л. Н.* Метод цветочных выборов. Модифицированный цветочный тест Люшера. МЦВ-м : практ. рук. / Л. Н. Собчик. СПб.: Речь, 2001. 190 с.
341. *Современные* аспекты диагностики, терапии, профилактики и реабилитации гестоза : метод. рекомендации / Смолен. мед. ин-т; сост. А. Н. Иванян [и др.]. Смоленск, 1999. 51 с.
342. *Современные* аспекты подготовки семьи к родам / Е. С. Гомон [и др.]. Минск: Асобны Дах, 2005. 135 с.
343. *Современные* подходы к ведению беременных с гестозами : учеб.-метод. пособ. / сост. Л. Д. Белоцерковцева [и др.]. Сургут, 2003. 35 с.
344. *Современные* подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза : метод. указания № 99/80 / Рос. акад. мед. наук. ; сост.: Г. М. Савельева [и др.]. М., 1999. 28 с.
345. *Современные* подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза : метод. указания / Рос. акад. мед. наук. ; сост.: Г. М. Савельева [и др.]. М., 2000. 43 с.
346. *Современный* подход к оптимизации демографической политики путем применения высоких технологий в учреждениях родовспоможения / А. В. Каличенко [и др.] // Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы 10 междунар. симп. М., 2001. С. 211–212.
347. *Содержание* катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов у беременных с гестозом / В. Н. Сидоренко [и др.] // Весці НАН Беларусі. 2007. № 1. С. 57–59.

348. *Содержание* микроэлементов в биосферах у женщин при патологии беременности / К. У. Вильчук [и др.] // Мед. панорама. 2006. № 4. С. 3–7.
349. *Сорокина, С. Э.* Поздние гестозы беременных как возможное проявление экологической дисадаптации / С. Э. Сорокина // Мед. новости. 1999. № 4. С. 63–65.
350. *Сорокина, Т. Т.* Роды и психика : практ. рук. / Т. Т. Сорокина. Минск: Новое знание, 2003. 352 с.
351. *Состояние* системы гемостаза у беременных с гестозом на фоне инфузионной терапии / Е. А. Коньчева [и др.] // Акушерство и гинекология. 1997. № 2. С. 19–23.
352. *Состояние* сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при гестозах различной степени тяжести / Ю. Г. Решетняк [и др.] // Сибирский консилиум. 2004. № 4. С. 11–13.
353. *Спектр* антифосфолипидных антител у беременных с гестозом / Г. Т. Сухих, И. В. Пономарева, Ж. А. Городничева и др. // Акушерство и гинекология. 1998. № 5. С. 22–26.
354. *Сперанская, Н. В.* Циклазная система и ее роль в регуляции клеточного обмена / Н. В. Сперанская, А. А. Некрасова, И. К. Шхвацабая. Ташкент, 1978. 95 с.
355. *Спиридонова, Н. В.* Структурно-функциональная характеристика мембран и подвижность окислительно-восстановительных процессов у женщин с гестозами в условиях экологического неблагополучия : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Н. В. Спиридонова; Самар. гос. мед. ун-т. Самара, 1997. 23 с.
356. *Способ* лечения гестоза беременных женщин : пат. № 9056, Республика Беларусь, С₁ А61 2/08 / В. Н. Сидоренко [и др.]; заявитель Сидоренко В. Н. № а 20031040; заявл. 13.11.2003; опубл. 30.04.07 // Афіцыйны бюл. 2007. № 2. С. 57.
357. *Способ* профилактики гестоза : пат. № 9317, Республика Беларусь / В. Н. Сидоренко [и др.] // Афіцыйны бюл. 2007. № 3. С. 56.
358. *Сташков, А. М.* Гипоксическое и антиокислительное биологическое действие многодневного применения слабого переменного магнитного поля сверхнизкой частоты / А. М. Сташков, И. Е. Горохов // Биофизика. 1998. Т. 43, Вып. 5. С. 807–810.
359. *Стрижаков, А. Н.* Диагностическое и прогностическое значение исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с гестозом / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Акушерство и гинекология. 1997. № 2. С. 13–19.
360. *Стрижаков, А. Н.* ОПГ-гестозы / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, Т. М. Васечко // Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А. Н. Стрижакова [и др.]. М.: Медицина, 2000. С. 34–49.
361. *Стрижаков, А. Н.* Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев // Акушерство и гинекология. 1998. № 5. С. 13–18.
362. *Стрижакова, Н. В.* Современные аспекты комплексной терапии тяжелых форм гестоза / Н. В. Стрижакова, А. Н. Дюгеев, М. Д. Фомин // Проблемы ОПГ-гестозов : тез. докл. Пленума межвед. науч. совета по акушерству и гинекологии РАМН, Всерос. науч.-практ. конф. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. Чебоксары, 1996. С. 180.
363. *Стрижова, Н. Ф.* Современное представление о патогенетических механизмах позднего токсикоза беременных / Н. Ф. Стрижова // Акушерство и гинекология. 1995. № 5. С. 15–18.
364. *Струков, И. С.* Патологическая анатомия : учеб. / И. С. Струков, В. Н. Серов. М.: Медицина, 1995. 427 с.
365. *Судаков, К. В.* Новые аспекты классической концепции стресса / К. В. Судаков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. № 2. С. 124–130.
366. *Судаков, К. В.* Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация: обзор // Терапевт. арх. 1997. Т. 69, № 1. С. 70–71.
367. *Супряга, О. М.* Антигипертензивная лекарственная терапия у беременных / О. М. Супряга // Рос. мед. журн. 1999. № 5. С. 41–43.
368. *Супряга, О. М.* Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности / О. М. Супряга, Т. Б. Елохина // Акушерство и гинекология. 1995. № 7. С. 8–12.

369. *Сысоева, И. В.* Современное представление о биологическом действии магнитных полей и их применении в медицине / И. В. Сысоева // Мед. новости. 2005. № 4. С. 21–28.
370. *Терешкова, С. П.* Особенности течения поздних гестозов в современных условиях / С. П. Терешкова, Е. Т. Малахова // Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. Витебск, 2003. С. 326–329.
371. *Терешкова, С. П.* Современные аспекты позднего гестоза беременных / С. П. Терешкова, Е. Т. Малахова // Труды Гродненского государственного медицинского университета: (к 45-летию университета). Гродно, 2004. С. 241–243.
372. *Тимофеев, В. В.* Клинико-патогенетическое обоснование применения эноксапарина натрия при лечении беременных женщин с гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.37 / В. В. Тимофеев; Казан. гос. мед. акад. Казань, 2004. 24 с.
373. *Тимофеева, Т. В.* Функциональное состояние эндотелия у беременных с нарушением функций печени на фоне ОПГ-гестоза и холестатического гепатоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Т. В. Тимофеева; СПб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. СПб, 2003. 27 с.
374. *Титенкова, О. Л.* Экстрагенитальная патология и гестоз / О. Л. Титенкова, Е. С. Емильянова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 55 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, 2003. С. 230–231.
375. *Токова, З. З.* Гестоз и материнская смертность / З. З. Токова, О. Г. Фролова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 3. С. 52–55.
376. *Токова, З. З.* Гестоз, нерешенные вопросы (обзор литературы) / З. З. Токова // Пробл. репродукции. 2004. Т. 10, № 2. С. 46–51.
377. *Токова, З. З.* Материнская смертность при гестозах / З. З. Токова, О. Г. Фролова // Акушерство и гинекология. 1998. № 5. С. 9–12.
378. *Тромбоцитарный гемостаз при физиологической и осложненной поздним гестозом беременности* (Т. П. Шевлюкова [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза : тез. междунар. симп., Москва, 19–20 ноября 1998. М., 1998. С. 36–37.
379. *Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии* / А. Я. Сенчук [и др.]. Киев: Маком, 2003. 360 с.
380. *Улащик, В. С.* Магнитотерапия: состояние, проблемы, перспективы развития / В. С. Улащик // Применение магнитных полей в медицине : материалы междунар. науч.-практ. конф. Оренбург, 2000. С. 124–126.
381. *Улащик, В. С.* Основы общей физиотерапии / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. Минск; Витебск, 1997. 256 с.
382. *Физиологическая и клиническая оценка некоторых показателей общего анализа крови исследуемого с помощью современных гематологических анализаторов : метод. рекомендации* / сост. А. И. Кубарко, В. А. Переверзев. Минск: МГМИ, 1997. 21 с.
383. *Физиология системы гемостаза* / В. П. Балуда [и др.] ; под общ. ред. В. П. Балуды. М.: Медицина, 1995. 243 с.
384. *Филимончикова, И. Д.* Новые подходы к ранней диагностике и профилактике гестоза / И. Д. Филимончикова, Г. В. Чижова // Акушерство и гинекология. 2005. № 1. С. 46–48.
385. *Формирование групп женщин с повышенным риском акушерской и гинекологической патологии методов математического моделирования : метод. рекомендации* / МЗ БССР ; сост.: Г. И. Герасимович, А. И. Герасимович, В. Н. Сидоренко. Минск: МГМИ, 1989. 31 с.
386. *Функциональное состояние тромбоцитов при преэклампсии* / В. Н. Сидоренко [и др.] // Материалы VII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. Гродно, 2002. С. 96–98.
387. *Хамадьянов, У. Р.* Гестозы беременных / У. Р. Хамадьянов, Н. Г. Кульмухаметова, В. В. Пчелов. Уфа: [б.и.], 1997. 153 с.
388. *Ханин, Ю. Л.* Стресс и тревога в спорте / Ю. Л. Ханин. М.: Физкультура и спорт, 1983. 288 с.

389. *Харди, И.* Врач, сестра, больной / И. Харди ; пер. с венг. 3-е изд. Будапешт, 1974. 344 с.
390. *Харкевич, Д. А.* Фармакология : учеб. / Д. А. Харкевич. М.: Медицина, 1996. 486 с.
391. *Харкевич, О. Н.* Гестоз / О. Н. Харкевич // Охрана материнства и детства. Витебск, 2001. № 2. С. 69–81.
392. *Харкевич, О. Н.* Современные принципы гипотензивной терапии при гестозе беременных / О. Н. Харкевич // Стратегия борьбы с артериальной гипертензией и ее осложнениями в условиях реформирования здравоохранения : материалы II Междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 2003. С. 70–73.
393. *Харкевич, О. Н.* Состояние эндокринно-гемодинамических механизмов адаптации при нормальном и осложненном гестозом течении беременности / О. Н. Харкевич // Мед. новости. 2001. № 7. С. 62–67.
394. *Цвелев, Ю. В.* Руководство к практическим занятиям по акушерству и гинекологии / Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин ; под ред. Ю. В. Цвелева. СПб.: Фолиант, 2007. 620 с.
395. *Цветовой тест Люшера (стандартизированный вариант) : метод. рекомендации / ПИМАТОН ; сост. В. И. Тимофеев, Ю. И. Филимоненко.* СПб., 2002. 31 с.
396. *Черепанова, Н. А.* Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Н. А. Черепанова // Казан. мед. журн. 2007. Т. 88, № 2. С. 150–153.
397. *Черновец, Т. С.* Закономерности агрегации тромбоцитов, индуцированной действием протеаз в низких концентрациях / Т. С. Черновец // Молодежь в науке : материалы респ. конф. молодых ученых НАН Беларуси. Минск, 2003. С. 283–287.
398. *Чернуха, Е. А.* Родовой блок / Е. А. Чернуха. М.: Триада-Х, 1999. 365 с.
399. *Чиркин, А. А.* Клинический анализ лабораторных данных / А. Л. Чиркин. М.: Мед. лит., 2007. 385 с.
400. *Шалина, Р. И.* Гестоз в современном акушерстве / Р. И. Шалина // Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности : тез. докл. Всерос. пленума. М., 2000. С. 273–274.
401. *Шевлюкова, Т. П.* Гемостаз при физиологической и осложненной поздним гестозом беременности / Т. П. Шевлюкова, А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова. Тюмень: [б. и.], 1999. 41 с.
402. *Шевлюкова, Т. П.* Морфофункциональные свойства тромбоцитов у беременных и родильниц с поздним гестозом / Т. П. Шевлюкова // Акушерство и гинекология. 2000. № 1. С. 12–15.
403. *Шевлюкова, Т. П.* Роль тромбоцитов при гемостазе / Т. П. Шевлюкова. Тюмень: [б. и.], 1999. 96 с.
404. *Шевлюкова, Т. П.* Состояние гемостаза у беременных с гестозом на фоне коррекции антиоксидантами / Т. П. Шевлюкова // Медицина и охрана здоровья 99 : материалы междунар. симп. Тюмень, 1999. С. 23–24.
405. *Шевлюкова, Т. П.* Нарушения гемостаза при позднем гестозе и их коррекция антиоксидантами и антиагрегантами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Т. П. Шевлюкова; Тюмен. гос. мед. акад. Томск, 2000. 40 с.
406. *Шехтман, М. М.* Некоторые методы прогнозирования поздних токсикозов у беременных / М. М. Шехтман, Т. Б. Елохина // Акушерство и гинекология. 1996. № 3. С. 3–6.
407. *Шехтман, М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. М.: Триада-Х, 2003. 816 с.
408. *Шифман, Е. М.* Интенсивная терапия эклампсии / Е. М. Шифман // Материалы Всерос. междисциплинар. конф. М.; Стамбул, 2002. С. 110.
409. *Шифман, Е. М.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе, В. Я. Варганов. Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. 304 с.
410. *Шифман, Е. М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е. М. Шифман. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. 432 с.

411. Шляхова, И. Ю. Прогнозирование и профилактика развития гестоза у беременных с сердечно-сосудистой патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. Ю. Шляхова; Саратов. гос. мед. ун-т. Волгоград, 2004. 20 с.
412. Шухов, В. С. Боль. Механизмы формирования исследования в клинике : науч. обзор / В. С. Шухов. Обзор. информ. Сер. Невропатология и психиатрия. 1990. Вып. 1. 62 с.
413. Эйныш, Е. А. Влияние музыки на некоторые показатели электроэнцефалограммы у беременных с гестозом / Е. А. Эйныш // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф.: под общ. ред. А. И. Касима, А. А. Литвина. Гомель, 2004. С. 195–197.
414. Эйныш, Е. А. Музыкаотерапия в комплексном лечении поздних гестозов / Е. А. Эйныш // Бел. мед. журн. 2004. № 2. С. 102–105.
415. Эйныш, Е. А. Музыкаотерапия в комплексном лечении поздних гестозов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Е. А. Эйныш; Бел. гос. мед. ун-т. Минск, 2004. 20 с.
416. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика : метод. рекомендации / сост.: Е. В. Мозговая [и др.]. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. 32 с.
417. Эффективность применения актовегина в комплексной терапии гестоза / Л. В. Гутикова [и др.] // Актуальные вопросы перинатологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию Гродн. обл. клинич. род. дома. Гродно, 2005. С. 103–106.
418. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies / J. W. Meekins [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1994. Vol. 101, № 8. P. 669–674.
419. Activated protein C resistance and pregnancy / P. G. Lingvist [et al.] // Thromb. Haemost. 1999. Vol. 81, № 4. P. 532–537.
420. Akatin, M. Why perinatal mortality cannot be a proxy for maternal mortality / M. Akatin, D. Maine, A. Francisco // Studies Family Planning. 1997. Vol. 28, № 4. P. 331–335.
421. Alfirevic, Z. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies / Z. Alfirevic, J. P. Neilson // Cochrane Database. Syst. Rev. 2000. № 2. P. 38.
422. Alterations of biological parameters in mice chronically exposed to low-frequency (50Hz) electromagnetic fields / L. Bonhomme-Faivre [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. 2005. Vol. 43, № 9. P. 924–929.
423. Arginine load in preeclampsia a test a nitric oxide reserve / F. F. Facchinetti [et al.] // Prenatal. Neonatal. Med. 1997. Vol. 2, Suppl. 1. P. 7.
424. Arngrimsson, R. Genetic aspects of hypertension in pregnancy / R. Arngrimsson, R. Geirsson // Acta Obst. Gynec. Scand. 1997. № 167. P. 18.
425. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G. N. Levine [et al.] // Circulation. 1996. Vol. 93, № 6. P. 1107–1113.
426. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia / J. C. Chambres [et al.] // GAMA. 2001. Vol. 285, № 2. P. 1607–1612.
427. Atrial natriuretic in pregnancy and pregnancy induced hypertension / A. Fournier [et al.] // Can. F. Physiol. Pharm. 1991. Vol. 69, № 10. P. 1601–1608.
428. Attenuation of the vasoconstrictor effects of tromboxane and endothelin by nitric oxide in human fetal-placental circulation / L. Myatt [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 166, № 1, Pt. 1. P. 224–226.
429. Baltag, V. Factori imunogenetici in preeclampsia / V. Baltag // Materialele congresului al III-lea al obstetricienilor-ginecologi si pediatriilor din Republica Moldova. Chisinau, 1999. P. 3–5.
430. Beere, H. M. Stress management-heat shock protein 70 and regulation of apoptosis / H. M. Beere, D. R. Green // Trends Cell. Biol. 2001. Vol. 11, № 1. P. 6–10.
431. Bernheim, J. Hypertension in pregnancy / J. Bernheim // Nephron. 1997. Vol. 76, № 3. P. 254–263.

432. *Binhi, V. N.* Amplitude and frequency dissociation spectra of ion-protein complex rotating in magnetic fields / V. N. Binhi // *Bioelectromagnetics*. 2000. Vol. 21, № 1. P. 34–45.
433. *Bodis, J.* Hypothesis of pre-eclampsia requires inclusion of the role of platelets / J. Bodis, A. Torok, H. Tinneberg // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 177, № 1. P. 243–244.
434. *Brainstem* ischemia and preeclampsia / B. Housni [et al.] // *Hypertens. Pregnancy*. 2004. Vol. 23, № 3. P. 269–273.
435. *Brass, L. F.* Signaling through G proteins in platelets: to the integrins and beyond / L. F. Brass [et al.] // *Thromb. Haem.* 1997. Vol. 78, № 1. P. 581–589.
436. *Bredt, D. S.* Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology / D. S. Bredt // *Free Rad. Res.* 1999. Vol. 31, № 6. P. 577–596.
437. *Broughton Pipkin, F.* Preeclampsia — the “disease of theories” / F. Broughton Pipkin, P. C. Rubin // *Am. J. Med.* 1995. Vol. 646. P. 453–456.
438. *Broughton Pipkin, F.* The hypertensive disorders of pregnancy / F. Broughton Pipkin // *Br. Med. J.* 1995. Vol. 311, № 7005. P. 609–613.
439. *Brown, A. A.* Dielary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease / A. A. Brown, F. B. Hu // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73, № 4. P. 673–686.
440. *Burger, M. M.* Proteolytic enzymes initiating cell division and escape from contact inhibition of growth / M. M. Burger // *Nature*. 1970. Vol. 227, № 254. P. 170–171.
441. *Change* in platelet count predicts eventual material outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count / B. K. Renhart [et al.] // *J. Mater. Fetal. Med.* 2001. Vol. 10, № 1. P. 29–34.
442. *Chronic* blockade of nitric oxide synthase and endothelin receptors during pregnancy in the rat: effect on reactivity of uterine artery in vitro / E. Wight [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investing.* 1998. Vol. 5, № 6. P. 288–295.
443. *Clinical* analysis of pregnancy complicated by hypertension in the material of the department of obstetrics and perinatology of the Pomeranian Academy of Medicine / R. Czajka [et al.] // *Ginekol. Pol.* 2004. Vol. 75. P. 361–366.
444. *Comparison* of platelet activation and procoagulant activity of blood cells in healthy pregnant women and EPH-gestosis patients / D. Kolasa [et al.] // *Ginecol. Pol.* 2000. Vol. 71, № 6. P. 474–479.
445. *Conrad, K. R.* Nitric oxide synthase activity in placentae from women preeclampsia / K. R. Conrad, A. K. Davis // *Placenta*. 1995. Vol. 16, № 8. P. 691–699.
446. *Coughlin, S. R.* How the protease thrombin talks to cells / S. R. Coughlin // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1999. Vol. 96, № 20. P. 11023–11027.
447. *Cunningham, F.* Hypertension in pregnancy / F. Cunningham, M. Lindheimer // *N. Eng. J. Med.* 1992. Vol. 326, № 14. P. 927–932.
448. *Davey, M. G.* Actions of thrombin and other coagulant and proteolytic enzymes on blood platelets / M. G. Davey, F. Luscher // *Nature*. 1967. Vol. 216, № 118. P. 857–858.
449. *Dawes, M.* The vasodilator actions of nebivolol in forearm vasculature of with essential hypertension / M. Dawes, S. E. Bret // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994. Vol. 48. P. 460–463.
450. *De Groot C. J.* New insights into the etiology of preeclampsia / C. J. De Groot, R. N. Taylor // *Ann. Med.* 1993. Vol. 25, № 3. P. 243–249.
451. *Dean, W. D.* Regulation of platelet plasma membrane Ca^{2+} - ATPase by cAMP-dependent and tyrosine phosphorylation / W. D. Dean [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272, № 24. P. 15113–15119.
452. *Decrease* and dysfunction of endothelial progenitor cells in umbilical cord blood with maternal pre-eclampsia / J. Xia [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007. Vol. 33, № 4. P. 465–474.
453. *Decreased* platelet aggregation, increased bleeding time and resistance to thrombolism in P_2V_1 - deficient mice / J. E. Fabre [et al.] // *Nat. Med.* 1999. Vol. 5, № 10. P. 1199–1202.
454. *Dekker, G.* Etiology and pathophysiology of preeclampsia / G. Dekker // *Zentralbl. Gynecol.* 1994. Vol. 116, № 2. P. 57–60.

455. *Depression and the chronic pain experience* / J. A. Haythornthwait [et al.] // *Pain*. 1991. Vol. 46, № 2. P. 177–184.
456. *Dery, O.* Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases / O. Dery [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274, № 6, Pt. 1. P. 1429–1452.
457. *Dufour, P.* Hypertension in pregnancy. Diagnosis, complications, treatment / P. Dufour, D. Subtil, F. Ruech // *Rev. Prat.* 2000. Vol. 50, № 11. P. 1231–1237.
458. *Duley, L.* Drugs for rapid-treatment of very high blood pressure during pregnancy / L. Duley, D. J. Henderson-Smart // *Cochrane Database Rev.* 2000. № 2. P. 1149.
459. *Early detection of eclampsia by determination of platelet aggregability* / D. Felfering-Borhm [et al.] // *Tromb. Res.* 2000. Vol. 98, № 2. P. 139–146.
460. *Elevated levels of serum lipoprotein and apolipoprotein phenotype are not related to preeclampsia* / C. B. Leerink [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1997. Vol. 76, № 7. P. 625–628.
461. *Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries* / S. Sabry [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 115, № 6 P. 1038–1042.
462. *Engstrom, S.* Five hypothesis to examine the nature of magnetic field transduction in biological systems / S. Engstrom, R. Fitzsimmons // *Bioelectromagnetics.* 1999. Vol. 20, № 7. P. 423–430.
463. *EPH-gestosis (pre-eclampsia) – induced decrease of gelatinase activity may promote an accumulation of collagen in the umbilical cord artery* / Z. Galewska [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 88, № 2. P. 189–195.
464. *Erkkola, R.* Can preeclampsia be predicted and prevented? / R. Erkkola // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1997. –Vol. 164, Suppl. P. 98–100.
465. *Eskenazi, B.* A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia / B. Eskenazi, L. Fenster, S. Sidney // *JAMA.* 1991. Vol. 266, № 2. P. 407–416.
466. *Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study* / R. T. Lie [et al.] // *BMJ.* 1998. Vol. 316. P. 1343–1347.
467. *Gallery, E. D.* Sublingual nifedipine in human pregnancy / E. D. Gallery, A. Z. Gyory // *Austral. Zealand J. Med.* 1997. Vol. 27, № 5. P. 538–542.
468. *Genetic aspects of stroke: human and experimental* / F. J. Carr [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2002. Vol. 22, № 7. P. 767–773.
469. *Gentz, B. A.* Alternative therapies for the management of pain in labor and delivery / B. A. Gentz // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 4, № 44. P. 704–732.
470. *Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy: World Health Organisation International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 158, № 1. P. 80–83.
471. *Goodfellow, C. F.* Maternal lymphocyte responses during normal and abnormal pregnancies, measured in vitro using composite trophoblast antigens and phytohaemagglutinin / C. F. Goodfellow // *Immunol. Rev.* 1983. Vol. 75. P. 61–85.
472. *Grechuta, M.* Changes in central nervous system during preeclampsia / M. Grechuta, G. Opala // *Wiad Lek.* 2005. Vol. 58, № 7–8. P. 433–436.
473. *Gryniewicz, G.* A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties / G. Gryniewicz, M. Poenie, R.Y. Tsien // *J. Bio. Chem.* 1985. Vol. 260, № 6. P. 3440–3450.
474. *Hayashi, M.* Changes in platelet ATP secretion and aggregation during pregnancy and in pregnancy / M. Hayashi, F. Kiumi, K. Matsuya // *Am. J. Mad. Sci.* 1999. Vol. 318, № 2. P. 115–121.
475. *Hollenberg, M. D.* Protease-mediated signalling: new paradigms for cell regulation and drug development / M. D. Hollenberg // *Trends Pharmacol. Sci.* 1996. Vol. 17, № 1. P. 3–6.
476. *Humoral immunity status in neonates born to preeclamptic toxemia mothers* / S. Das [et al.] // *J. Indian. Med. Assoc.* 1998. Vol. 96, № 3. P. 77–79.
477. *Immunoregulation of host-versus graft responses in the uterus* / D. A. Clark [et al.] // *Today.* 1984. № 5. P. 111–15.

478. *Implication of external Mg²⁺-ions in the depolarization of smooth muscle cells membrane of the human chorionic placental vessels: a hypotesis / M. Bara [et al.] // Magnes Res. 1997. Vol. 10, № 1. P. 3–10.*
479. *Is genetic susceptibility for pre-eclampsia and eclampsia associated with implantation failure and fetal demise? / R. Arngrimsson [et al.] // Lancet. 1994. Vol. 343, № 8913. P. 1643–1644.*
480. *Izetbegovic, S. Breech presentation and delivery procedure / S. Izetbegovic // Med. Arh. 2006. Vol. 60, № 6. P. 401–402.*
481. *Jakobs, K. H. Thrombin-like inhibitory action of trypsin and trypsin-like proteases on human platelet adenylate cyclase / K. H. Jakobs, R. Grandt // Eur. J. Biochem. 1988. Vol. 172, № 1. P. 255–260.*
482. *Jams, D. Manual of obstetrics and gynecology / D. Jams, F.P. Zuspan. 2 ed. Toronto, 1990. 1125 p.*
483. *Jusher, T. F. Biology of the endothelium / T. F. Jusher, M. Barton // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 10, № 11, Suppl. 2. P. 3–10.*
484. *Kaplan, P. W. Eclampsia / P. W. Kaplan // Neurol. Clin. 1994. Vol. 13, № 3. P. 565–582.*
485. *Keefe, F. J. Pain behavior concepts: controversies, current status, future directions / F. J. Keefe, J. Lefebvre // Proceeding of the VII World Congress of Pain. N.Y. Elsevier, 1994. P. 127–148.*
486. *Khlar, S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression / S. Khlar // H. Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16, № 1. P. 60–62.*
487. *Kingwell, B. A. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease / B. A. Kingwell // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000. Vol. 27, № 4. P. 239–250.*
488. *Klimek, M. Influence of ACTH-depot doses on neuroendocrine gestosis treatment / M. Klimek, B. Tomaczewska // Ginekol. Pol. 2006. Vol. 77, № 2. P. 110–116.*
489. *Knight, W. E. Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females / W. E. Knight, N. S. Rickard // J. Music Ther. 2001. Vol. 4, № 38. P. 254–272.*
490. *Kubes, P. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion / P. Kubes, M. Suzuki, D. N. Granges // Proc. Natl. Acad. Sci. 1991. Vol. 88, № 11. P. 4651–4655.*
491. *Kurki, T. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia / T. Kurki, V. Hiilesmaa, R. Raitasalo // Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 95, № 4. P. 487–490.*
492. *L-arginine infusion decreases platelet aggregation through an intraplatelet nitricoxide release / M. Marietta [et. al.] // Thromb. 1997. Vol. 88, № 2. P. 229–235.*
493. *Lazarov, R. Preeclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count / R. Lazarov [et al.] // Neg. Tijdschr. Geneesk. 1999. Vol. 12, № 143. P. 10–13.*
494. *Lind, J. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H. C. Wallenburg // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001. Vol. 98, № 1. P. 28–35.*
495. *Long-term nitric oxide synthase inhibition in rat pregnancy reduced renal kallikrein / S. P. Salas [et al.] // Hypertension. 1999. Vol. 34, № 4, Pt. 2. P. 865–871.*
496. *Lopez-Jaramillo, P. Calcium, nitric oxide and preeclampsia / P. Lopez-Jaramillo // Semin. Perinatol. 2000. Vol. 24, № 1. P. 33–36.*
497. *Lual, F. NO concentration are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia / F. Lual, A. Young, I.A. Greer // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 173, №3, Pt. 1. P. 714–718.*
498. *Madazli, R. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia / R. Madazli [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. Vol. 85, № 2. P. 205–208.*
499. *Magnesium sulphate Vs Diazepam in the management of eclampsia / L. Shamsuddin [et al.] // Acta Obst. Gynec. Scand. 1997. Vol. 76. P. 34.*
500. *Magnesium: physiology and pharmacology / W. J. Fawcett, E. J. Haxby, D. A. Male // Br. J. Anaesth. 1999. Vol. 83, № 2. P. 302–320.*

501. *Margulies, M.* Hypertensive emergency and eclampsia / M. Margulies, J. Voto // *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 1997. Vol. 76. P. 8.
502. *Marnach, M. J.* Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy / M. J. Marnach, K. D. Ramin, P. S. Ramsey // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101, № 2. P. 331–335.
503. *Mazhul, V.* Slow internal dynamics of membrane proteins in mechanisms of protease-induced aggregation of platelets / V. Mazhul [et al.] // *Cell. Biol. Intern.* 2003. Vol. 27, № 7. P. 571–578.
504. *Melzak, R.* The McGill Pain Questionnaire major properties and scoring methods / R. Melzak // *Pain.* 1975. Vol. 1, № 3. P. 277–299.
505. *Morris, N. H.* Nitric oxide synthase activities in placental tissue from normotensive, pre-eclampsia and growth retarded pregnancies / N. H. Morris, S. R. Sooranna, B. Ramsay // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 102, № 9. P. 711–719.
506. *Morris, N. H.* Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia / N. H. Morris, B. M. Eaton, G. Dekker // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. № 103, № 1. P. 4–15.
507. *Neilson, J. P.* Hormonal placental function tests for fetal assessment in high risk pregnancies / J. P. Neilson, L. J. Cloherty // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. № 2. P. 108.
508. *Ness, R. B.* Heterogenous causes constituting the single syndrome of pre-eclampsia: A hypothesis and its implications / R. B. Ness, J. M. Roberts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 175, № 5. P. 1365–1370.
509. *Nicolson, G. L.* Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells. II. Surface changes associated with transformation and malignancy / G. L. Nicolson // *Biochim. Biophys. Acta.* 1976. Vol. 458, № 1. P. 1–72.
510. *Nitric oxide in different types of hypertension during pregnancy* / J. V. Garmendia [et al.] // *Clin. Sci.* 1997. Vol. 93, № 51. P. 413–421.
511. *Nitric oxide in preeclampsia lack of evidence for decreased production* / R. Di Jorio [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 76, № 2. P. 65–70.
512. *Nitric oxide inhibition of lipid peroxidation: kinetics of reaction with lipid peroxyl radicals and comparison with alpha-tocopherol* / V. B. O'Donnell [et al.] // *Biochemistry.* 1997. Vol. 36, № 49. P. 15216–23.
513. *Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia* / N. H. Morris [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 103, № 1. P. 4–15.
514. *NO-concentration in amniotic fluid from women with preeclampsia and infections* / U. von Mandach [et al.] // *Prenatal. Neonatal. Med.* 1997. Vol. 2, Supple. 1. P. 27.
515. *Norris, L. A.* Whole blood platelet aggregation in moderate and severe pre-eclampsia / L. A. Norris [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 100, № 7. P. 684–688.
516. *Observation on preeclampsia-eclampsia and the advances in the evolution of some laboratory tests* / M. F. Noguera Sanchez [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* 1997. № 65. P. 300–304.
517. *Park, C. M.* Abducens nerve palsy in pre-eclampsia after delivery: an unusual case report / C. M. Park, S. Y. Kim // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007. Vol. 33, № 4. P. 543–545.
518. *Platelet responsiveness to L-arginine in hypertensive disorders of pregnancy* / J. Nesi [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* 2000. Vol. 19, № 3. P. 323–330.
519. *Poulsen, H.* Is ANP responsible for the hemoconcentration in preeclampsia? / H. Poulsen, M. Sthjemquist, N.O. Sjoberg // *Med. Hypotheses.* 1993. Vol. 41, № 3. P. 235–238.
520. *Pouta, A. M.* An increase of the plasma N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in preeclampsia / A. M. Pouta, O. J. Vuolteenaho, I. J. Laatikainen // *Obst. Gynec.* 1997. Vol. 89, № 5, Pt. 1. P. 747–753.
521. *Preeclampsia and related disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide* / S. A. Friedman [et al.] // *Clin. Perinatol.* 1995. Vol. 22, № 2. P. 343–355.
522. *Pre-eclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count* / R. Lazarov [et al.] // *Neg. Tijdschr. Geneesk.* 1999. Vol. 12, № 143. P. 10–13.

523. *Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis* / G. Simonazzi [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 10. Print.
524. *Protease activated receptors: theme and variations* / P. J. O'Brien [et al.] // *Oncogene.* 2001. Vol. 20, № 13. P. 1570–1581.
525. *Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin* / M. L. Kahn [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 103, № 6. P. 879–887.
526. *Rawiska, I. Medico-social aspects pregnancy, labor and puerperium in patients the solitary mother home in Karwowo near Szczecin* / I. Rawicka // *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006. Vol. 52, № 1. P. 91–104.
527. *Redman, C. W. Earle platelet consumption in preeclampsia* / C. W. Redman, J. Bonnar, L. Beilin // *Br. Med. J.* 1978. Vol. 25, № 1. P. 467–469.
528. *Redman, C. W. Immunological aspects of pre-eclampsia* / C. W. Redman // *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 6, № 3. P. 601–615.
529. *Reduction of placental nitric oxide synthase activity in preeclampsia* / S. P. Brennooke [et al.] // *Clin. Sci.* 1997. Vol. 93, № 1. P. 51–55.
530. *Reed, K. L. Umbilical venous Doppler Velocity pulsations and inferior vena cava pressure elevation in fetal lambs* / K. L. Reed // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87, № 4. P. 617–620.
531. *Regulation of human placental development by oxygen tension* / O. Genbacev [et al.] // *Science.* 1997. Vol. 277, № 5332. P. 1669–1672.
532. *Relationship of cell adhesion molecule expression to endothelium-dependent relaxation in normal pregnancy and pregnancies complicated with preeclampsia of fetal growth restriction* / F. Lyall [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999. Vol. 6, № 4. P. 196–201.
533. *Renin gene restriction fragment length polymorphism do not show linkage with preeclampsia and eclampsia* / R. Arngrimsson [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 73, № 1. P. 10–13.
534. *Roberts, J. M. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension* / J. M. Roberts, C. W. Redman // *Lancet.* 1993. Vol. 341, № 8858. P. 1447–1454.
535. *Rosado, J. A. Cyclic nucleotides modulate store-mediated calcium entry through the activation of protein-tyrosine phosphatases and altered actin polymerization in human platelets* / J. A. Rosado [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, № 19. P. 15666–15675.
536. *Schuiling, G. Why preeclampsia?* / G. Schuiling, T. Koiter, M. Faas // *Human Reprod.* 1997. Vol. 12, № 10. P. 2087–2092.
537. *Selvaggi, L. Angiogenesis in preeclampsia* / L. Selvaggi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995. Vol. 59, № 1. P. 83–89.
538. *Shelembach, D. L-arginine deficiency: the resor for the disturbed NO-pathway in preeclampsia* / D. Shelembach, E. Beinder, A. Grunert // *Prenat. Neonatal. Med.* 1997. Vol. 2, Suppl. 1. P. 29.
539. *Sibai, B. M. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute failure: different clinical syndromes or just different names?* / B. M. Sibai, L. Kustermann, J. Velasco // *Curr. Opin. Nephrol. Hyperthes.* 1994. Vol. 4, № 4. P. 436–446.
540. *Sibai, B. M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia* / B. M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105, № 2. P. 402–410.
541. *Sibai, B. M. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia* / B. M. Sibai // *Am. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163, № 5. P. 1141–1145.
542. *Sibai, B. M. Prevention of preeclampsia: a big disappointment* / B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179, № 5. P. 1275–1278.
543. *Sibai, B. M. The HEELP-syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?* / B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162, № 2. P. 311–316.

544. *Sidorenco, V. N.* Die Auswirkungen der Medizinischen Resonanz Therapie Musik auf der Behandlung des OPH- Syndroms // V. N. Sidorenco // Natur Madizin. 1995. № 4. S. 2–5.
545. *Sidorenco, V. N.* Die Auswirkungen der Medizinischen Resonanz Therapie Musik auf das Kind im Mutterleib / V. N. Sidorenco // Natur Madizin. 1998. № 8. S. 101–105.
546. *Sidorenco, V. N.* Sterbrenduzierende wirkungen der Medizinischen Resonanz Therapie Musik / V. N. Sidorenco // Natur Madizin. 1998. № 8. S. 96–101.
547. *Siess, W.* Molecular mechanisms of platelet activation / W. Siess // Phys. Rew. 1989. Vol. 69. P. 58–178.
548. *Skajaa, K.* Preeclampsia: etiology, physiopathology, treatment / K. Skajaa // SO: Ugeskr-Laeger. 1993. Vol. 155, № 24. P. 1845–1851.
549. *Slow internal dynamics of membrane proteins in mechanisms of protease-induced aggregation of pleteles / V. Mazhul [et al.] // Cell. Biol. Intern. 2003. Vol. 27. P. 571–578.*
550. *Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotesive and preeclamptic pregnancy / D. O. Anuba [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 181, № 6. P. 1479–1484.*
551. *Strittmatter, H. J.* Secretion and regulation of cytokines during pregnancy and gestosis / H. G. Strittmatter // Z. Geburtshilfe Neonatol. 2007. Vol. 211, № 2. P. 69–75.
552. *Sud, S. S* Serial plasma fibronectin levels in preeclampsia / S. S. Sud [et al.] // In. J. Gynaecol. Obstet. 1999. Vol. 66, № 2. P. 123–128.
553. *Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy / J. M. Roberts [et al.] // Hypertens. Pregnancy. 2003. Vol. 22, № 2. P. 109–127.*
554. *Suzuki, H.* Pregnancy induced hypertension / H. Suzuki // Nippon Rinsho. 1997. Vol. 55, № 8. P. 2123–2129.
555. *Svenson, A.* Hypertension in pregnancy / A. Svenson // Clin. Exp. Hypertension. 1993. Vol. 15. P. 1353–1361.
556. *The effect of nifedipine on urinary excretion of calcium in preeclampsia / J. R. Barton [et al.] // Am. J. Perinatol. 1997. Vol. 14, № 10. P. 609–612.*
557. *The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review / Z. C. Luo [et al.] // Paediatr.Perinat Epidrmiol. 2007. Vol. 21, Suppl. 1. P. 36–45.*
558. *The efficacy of phenytoin in eclampsia / S. Naidu [et al.] // J. Obstet. Gynec. 1997. Vol. 17, № 1. P. 13–17.*
559. *The possible role of intravenous immunoglobulin in preventing pre-eclampsia / R. Orvieto [et al.] // Med. Hypothesis. 1993. Vol. 41, № 2. P. 160–164.*
560. *The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy on the European society of cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 761–781.*
561. *The vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is involved in cGMP- and cAMP-mediated inhibition of agonist-induced platelet aggregation, but is dispensable for smooth muscle function / A. Aszodi [et al.] // EMBO J. 1999. Vol. 18, № 1. P. 37–48.*
562. *Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia / Y. Ohno [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1997. Vol. 76, № 10. P. 928–932.*
563. *Turk, D. C.* Pain and behavioral perspective / D. C. Turk, D. Meichenbaum, M. Genest. N.Y.: Guilford Press, 1983. 1112 p.
564. *Tyrer, S. P.* Psychology, psychiatry and chronic pain / S. P. Tyrer. Oxford: Butterworth Heinemann, 1992. 765 p.
565. *Urinary cyclic GMF, endothelin and prostaglandin E2a in normal pregnancy and pre-eclampsia / B. A. Clark [et al.] // Am. J. Perinatol. 1997. Vol. 14, № 9. P. 559–562.*
566. *Vaughan, D. E.* Effect of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patiens with acute anterior myocardial infarction / D. E. Vaughan [et al.] // Circulation. 1997. Vol. 96, № 2. P. 442–447.
567. *Villar, J.* World health organization systematic review of screening tests for pre-eclampsia / J. Villar [et al.] // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105, № 5. P. 1152.

568. *Vitamin C* improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus / H. H. Ting // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97, № 1. P. 22–28.
569. *Von Dadelszen, P.* Subclassification of preeclampsia / P. Von Dadelszen, L. A. Magee, J. M. Roberts // *Hypertens. Pregnancy.* 2003. Vol. 22, № 2. P. 143–148.
570. *Wang, Y.* Aspirin inhibits both lipid peroxides and thromboxane in preeclamptic placentas / Y. Wang, S. W. Walsh // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 18, № 3. P. 585–591.
571. *Warner, T. D.* Relations hips between the endothelin and nitric oxide pathways / T. D. Warner // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999. Vol. 26, № 3. P. 247–252.
572. *Which* plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia? / B. W. Arbogast [et al.] // *Lancet.* 1994. Vol. 343, № 8893. P. 340–341.
573. *Witlin, A. G.* Hypertension in pregnancy: current concepts of preeclampsia / A. G. Witlin, B. M. Sibai // *Annu. Rev. Med.* 1997. Vol. 48. P. 115–127.
574. *Witlin, A. G.* Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia / A. G. Witlin, B. M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92, № 5. P. 883–889.
575. *Yang, G. M.* Central and peripherae hemodynamics in severe preeclampsia / G. M. Yang, Y. C. Yang, K. G. Wang // *Acta Obstet. Cynecol. Scand.* 1996. Vol. 78, № 2. P. 120–126.
576. *Zhang, J.* Partner change, birth interval and risk of preeclampsia: a paradoxical triangle / J. Zhang // *Paediatr. Perinat Epidemiol.* 2007. Vol. 21, Suppl. 1. P. 31–35.
577. *Zhou, Y.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome / Y. Zhou, C. H. Damsky, S. J. Fisher // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99, № 9. P. 2152–2164.
578. *Zusterzeel, P. L.* Maternal stress and pregnancy outcomes in a prenatal clinic population / P. L. Zusterzeel, H. Rutten, H. M. Roelofs // *Placenta.* 2001. Vol. 22, № 2–3. P. 213–219.
579. *Zusterzeel, P. L.* Polymorphisms in biotrasformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss / P. L. Zusterzeel, W. L. Nelen, H. M. Roelofs // *Mon. Hum. Reprod.* 2000. Vol. 99, Suppl. 5. P. 474–478.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Предисловие.....	4
Глава 1. Патофизиологические основы развития, диагностики и профилактики сочетанных форм поздних гестозов.....	7
1.1. Современная концепция этиопатогенеза поздних гестозов беременности и их распространенность.....	7
1.2. Современный взгляд на классификацию гестоза.....	10
1.3. Роль тромбоцитарного звена гемостаза при позднем сочетанном гестозе беременных.....	17
1.4. Нарушение реактивности сосудов плаценты при позднем гестозе.....	24
1.4.1. Роль эндотелия в сосудистом ремоделировании.....	24
1.4.2. Особенности реактивности сосудов при позднем гестозе.....	25
1.5. Состояние аденилатциклазной системы при физиологической беременности и при поздних сочетанных гестозах.....	31
1.5.1. Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной поздним гестозом.....	32
1.5.2. Роль циклических нуклеотидов в регуляции функционального состояния тромбоцитов у беременных.....	34
1.6. Особенности психоэмоционального состояния женщин во время беременности.....	37
1.7. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению позднего сочетанного гестоза.....	41
Глава 2. Распространенность позднего гестоза в Республике Беларусь за период 1996–2005 гг.....	44
Глава 3. Сравнительная клиническая характеристика беременных женщин, страдающих поздним гестозом.....	48
Глава 4. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при сочетанном гестозе.....	62
4.1. Агрегационная способность тромбоцитов.....	62
4.2. Содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах обследованных беременных женщин.....	66
4.3. Концентрация катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов обследованных женщин.....	69
4.4. Протеазоиндуцированная агрегация тромбоцитов обследованных беременных женщин.....	71

4.5. Молекулярно-мембранные механизмы нарушения функциональной активности тромбоцитов при гестозах	74
4.6. Морфометрические характеристики тромбоцитов у обследованных беременных женщин	76
4.7. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы крови у обследованных женщин.....	78
Глава 5. Особенности реактивности сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом	80
5.1. Констрикторные реакции сосудов плаценты при гестозе.....	80
5.2. Дилататорные реакции сосудов плаценты у обследованных женщин	89
5.3. Содержание циклических нуклеотидов в сосудах плаценты.....	92
Глава 6. Роль тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции при позднем гестозе. Гипотетическая модель отдельных звеньев патогенеза	95
Глава 7. Психологические особенности и качество жизни при беременности, осложненной сочетанным гестозом	101
7.1. Характеристика личностных особенностей обследованных беременных женщин	103
7.2. Характеристика показателей тревожности у обследованных беременных женщин	108
7.3. Характеристика самооценки беременных женщин.....	112
7.4. Характеристика ожидаемой боли в родах у обследованных беременных женщин	115
7.5. Характеристика показателей актуального нервно-психического состояния беременных женщин	118
7.6. Характеристика качества жизни обследованных женщин на различных этапах беременности	123
7.7. Характеристика показателя психосоциальной адаптации у обследованных беременных женщин	127
7.8. Корреляционные взаимосвязи между психологическими особенностями личности женщин в процессе развития беременности и у женщин с вероятностью развития гестоза	128
7.9. Влияние психологических особенностей личности беременных на характер осложнений в родах.....	129
Глава 8. Патогенетические обоснования современных подходов к прогнозированию, ранней диагностике, эффективному лечению и комплексной профилактике поздних сочетанных гестозов.....	134
8.1. Прогнозирование развития позднего сочетанного гестоза	134

8.2. Совершенствование методов ранней диагностики сочетанного гестоза	138
8.3. Оздоровительные и лечебно-профилактические мероприятия у женщин с риском развития сочетанных гестозов	140
8.4. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с клиническими проявлениями сочетанного гестоза	147
8.4.1. Лечение женщин с гестозом легкой степени тяжести	148
8.4.2. Лечение женщин с гестозом средней степени тяжести	151
8.4.3. Лечение женщин с гестозом тяжелой степени.....	153
8.5. Оптимизация комплексного лечения сочетанного гестоза у родильниц.....	155
Заключение.....	160
Литература.....	167

Научное издание

Сидоренко Валентина Николаевна

**ПОЗДНИЙ СОЧЕТАННЫЙ ГЕСТОЗ:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА,
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Монография

Ответственная за выпуск В. Н. Сидоренко
В авторской редакции
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.04.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 11,62. Уч.-изд. л. 13,31. Тираж 100 экз. Заказ 473.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет.
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
220030, г. Минск, Ленинградская, 6.