



«Интенсивная терапия тяжелой преэклампсии и её осложнений: эклампсии, HELLP-синдрома»

Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России (утверждены 15.09.13) www.far.org.ru

Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л.

**Уральский государственный медицинский университет г. Екатеринбург
Российский университет дружбы народов г. Москва
Областной перинатальный центр г. Екатеринбург
Свердловская областная клиническая больница № 1**

2014

При создании рекомендаций использовались...



Условия при написании рекомендаций





Далеко ли мы ушли...



«смертельная опасность для матери и плода больше, когда мать не приходит в себя после судорог»

«первородящие - больше риск судорог чем многорожавшие»

«судороги в течение беременности более опасны чем те, которые начинаются после родоразрешения»

Mauriceau F. 1673.

«Нет ничего более трудного или более таинственного, чем этиология эклампсий в послеродовом периоде»

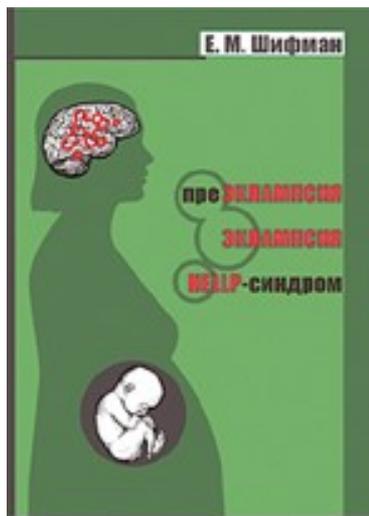
Burns J., 1832



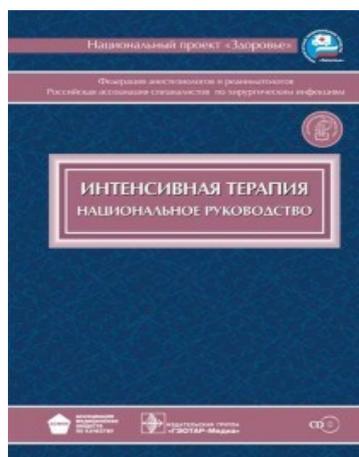
Объявление перед ж/д переездом

**"Поезд здесь проходит за 14 секунд,
независимо от того, находится ли ваш
автомобиль на рельсах или перед
шлагбаумом"**

Тяжелая преэклампсия и эклампсия



Национальное руководство
«Интенсивная терапия»,
2008



Журнал «Status
Praesens» № 2, 2010



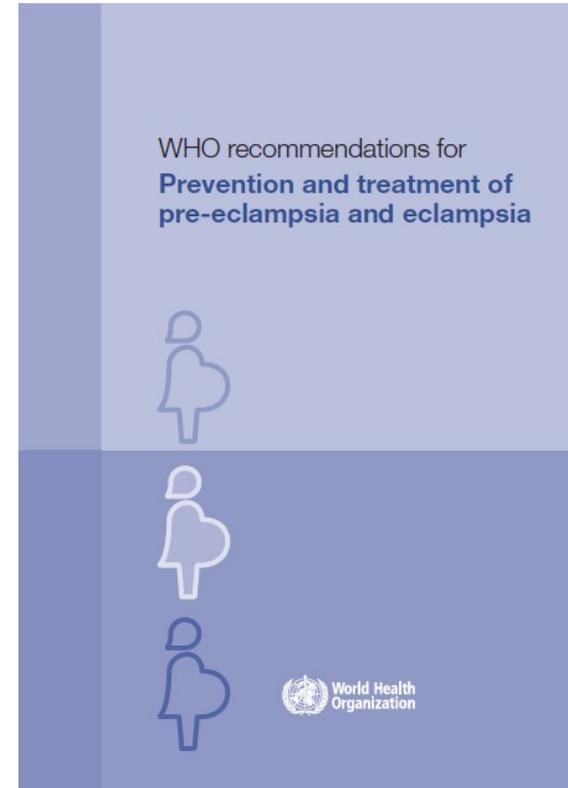
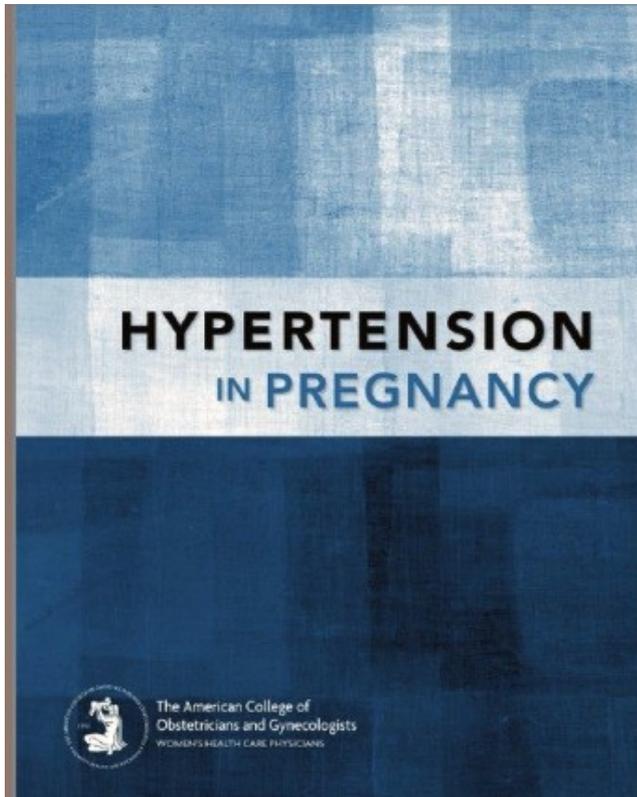
Журнал «Анестезиология и
реаниматология» № 5, 2013



Национальное руководство.
Краткое издание
«Интенсивная терапия», 2012



Сайт Федерации
анестезиологов-
реаниматологов России
www.far.org.ru





ПРАВИТЕЛЬСТВО СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ПРИКАЗ

№ _____

Екатеринбург

О внедрении протокола «Интенсивная терапия и анестезия тяжелой преэклампсии и ее осложнений (эклампсия, HELLP-синдром)»

**Любой приказ, который может быть
неправильно понят, понимается неправильно.**

(Армейская аксиома)

Классификация преэклампсии

ПРИКАЗ МЗ РФ № 170 от 27.05.97

«О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (с изменениями от 12 января 1998 г.)

**Понадобилось 15 лет для перехода
«гестоза» в «преэклампсию»**

Преэклампсия и эклампсия в МКБ 10

012. Вызванные беременностью отёки и протеинурия без гипертензии

012.0. Вызванные беременностью отеки

012.1. Вызванная беременностью протеинурия

012.2. Вызванные беременностью отеки и протеинурия

013. Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии

014. Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией

014.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести

014.1. Тяжелая преэклампсия

014.9. Преэклампсия (нефропатия) неуточненная

015. Эклампсия

015.0. Эклампсия во время беременности

015.1. Эклампсия в родах

015.2. Эклампсия в послеродовом периоде

015.9. Эклампсия неуточненная по срокам

**Преэклампсия бывает «плохая» и «очень плохая»
Легкой преэклампсии не бывает!!!**

Критерии постановки диагноза преэклампсии

- **Срок беременности более 20 недель**
- **Артериальная гипертензия** (АД диаст>90 мм рт.ст. или 140/90 мм рт.ст. после 20-й недели беременности)
- **Протеинурия** (белок в моче 300 мг/л или выделение белка более 300 мг/сутки)

В подавляющем большинстве классификаций отёки не рассматриваются как критерий преэклампсии!

Milne F, Redman C., Walker J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community
BMJ 2005;330:576-580 (12 March), doi:10.1136/bmj.330.7491.576

Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? BJOG. 2005 Mar;112(3):280-5

Куликов А.В. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol. 2005 Feb;105(2):402-10.

Шкала 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 |

Индекс гестоза: до 7 баллов – легкий, 8-11 баллов – средней тяжести
12 и более – тяжелый



Биомаркеры преэклампсии



Тромбофилия и акушерские осложнения

| Тромбофилия | Ранняя потеря беременности | Поздняя потеря беременности | Преэклампсия | Отслойка плаценты | Задержка развития плода |
|---|----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Factor V Leiden (гомозиготная) | 2.71 (1.32–5.58) | 1.98 (0.40–9.69) | 1.87 (0.44–7.88) | 8.43 (0.41–171.20) | 4.64 (0.19–115.68) |
| Factor V Leiden (гетерозиготная) | 1.68 (1.09–2.58) | 2.06 (1.10–3.86) | 2.19 (1.46–3.27) | 4.70 (1.13–19.59) | 2.68 (0.59–12.13) |
| Prothrombin gene variant (гетерозиготная) | 2.49 (1.24–5.00) | 2.66 (1.28–5.53) | 2.54 (1.52–4.23) | 7.71 (3.01–19.76) | 2.92 (0.62–13.70) |
| MTHFR C677T (гомозиготная) | 1.40 (0.77–2.55) | 1.31 (0.89–1.91) | 1.37 (1.07–1.76) | 1.47 (0.40–5.35) | 1.24 (0.84–1.82) |
| Дефицит антитромбина | 0.88 (0.17–4.48) | 7.63 (0.30–196.36) | 3.89 (0.16–97.19) | 1.08 (0.06–18.12) | NA |
| Дефицит протеина C | 2.29 (0.20–26.43) | 3.05 (0.24–38.51) | 5.15 (0.26–102.22) | 5.93 (0.23–151.58) | NA |
| Дефицит протеина S | 3.55 (0.35–35.72) | 20.09 (3.70–109.15) | 2.83 (0.76–10.57) | 2.11 (0.47–9.34) | NA |

Материнская сторона

Плодовая сторона

Миометрий

Децидуа

Фиксированные ворсины

Сосуды плода

Межворсинчатое пространство

Гладкие мышцы

Внутрисосудистый трофобласт

Вневорсинчатый инвазивный трофобласт

Трофобласт ворсин

Фибрин

Высокое pO_2

Материнский кровоток

Межворсинчатое пространство

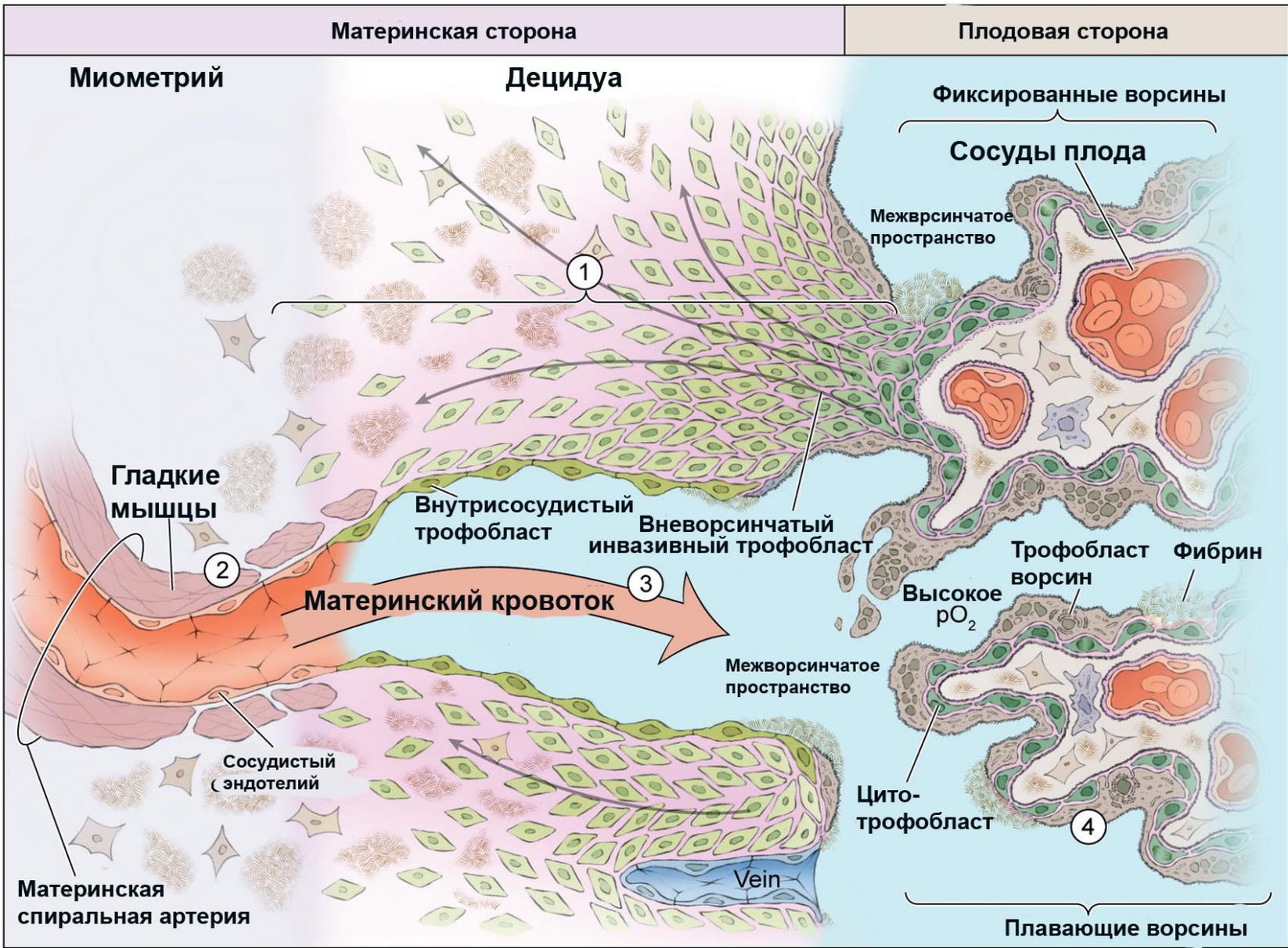
Сосудистый эндотелий

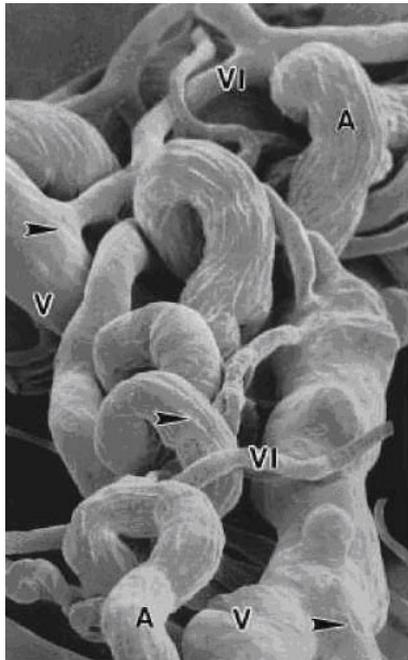
Цитотрофобласт

Материнская спиральная артерия

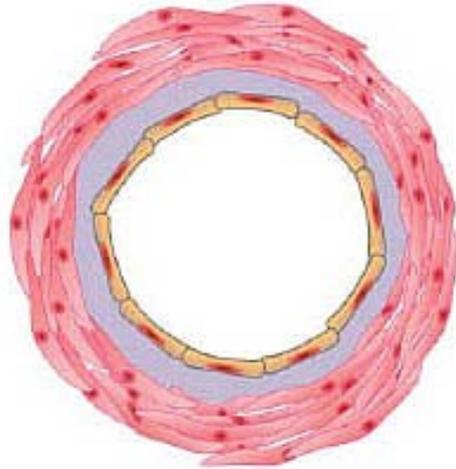
Vein

Плавающие ворсины

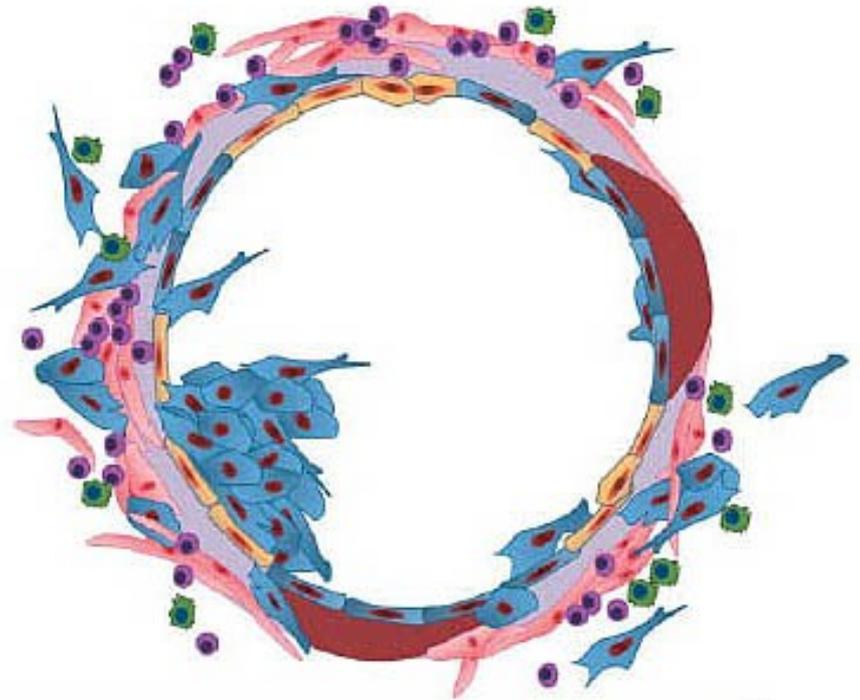




Спиральная артерия



Ремоделирование спиральной артерии



Материнская сторона

Плодовая сторона

Миометрий

Децидуа

Межворсинчатое пространство

Синцитиальный узел

Материнские спиральные артерии

Гладкие мышцы

Вневорсинчатый инвазивный трофобласт

Материнский кровоток

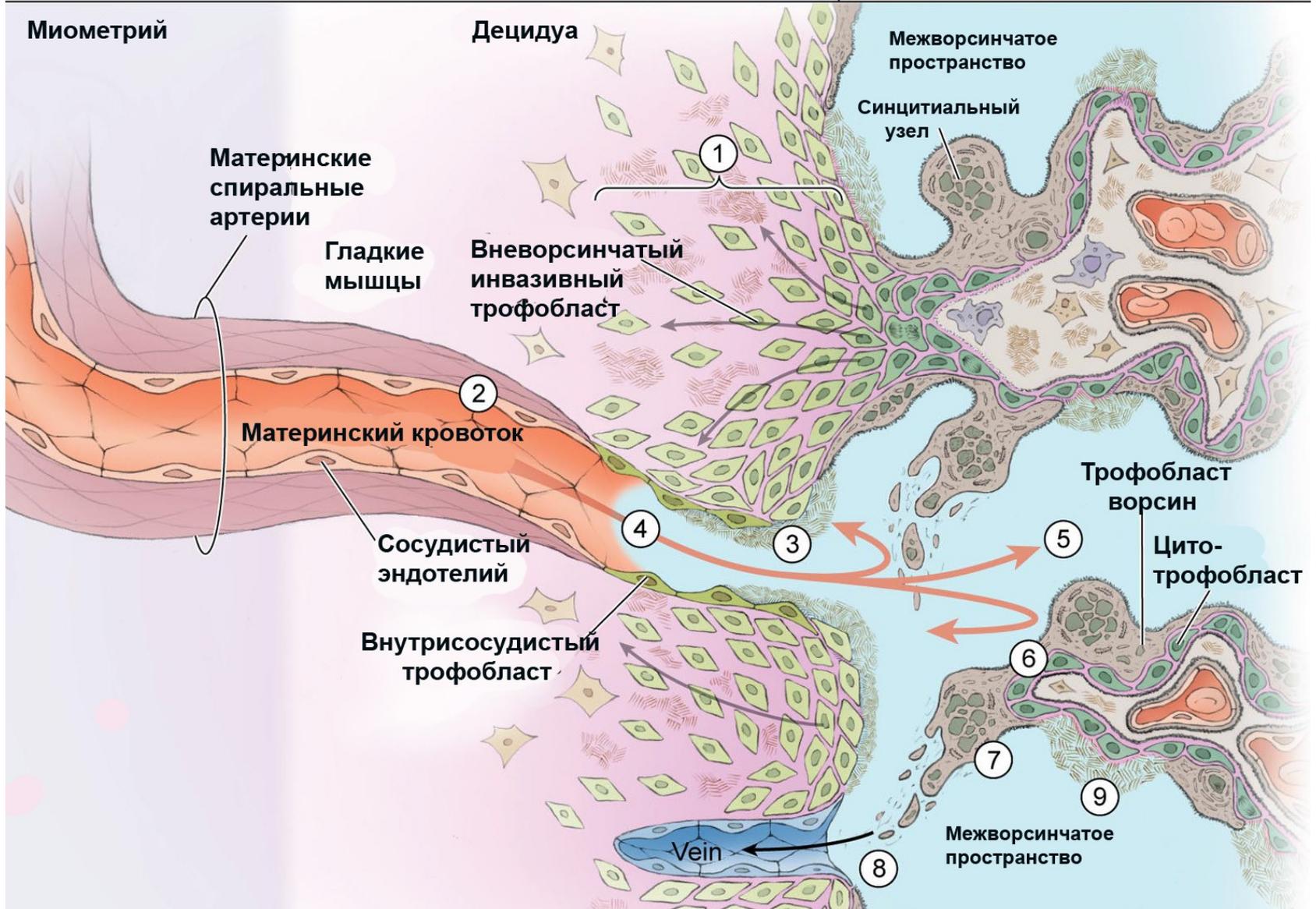
Сосудистый эндотелий

Внутрисосудистый трофобласт

Трофобласт ворсин

Цитотрофобласт

Межворсинчатое пространство



Морфология спиральных артерий при преэклампсии

Отсутствует адаптивная трансформация спиральных артерий

Частичная трансформация спиральных артерий



А этой теории более 70 лет!

**Развитие беременности.
Ускоренный апоптоз трофобласта,
нарушение развития спиральных артерий
Повышение TNF-а, IL-6, IL-1 , IL-1 β , sFlt-1, AT1-AA Снижение VEGF, PlGF**

Плацентарная ишемия

Задержка развития плода

**Материнские факторы:
Повреждение эндотелия сосудов, капиллярная утечка,
нарушение кровообращения, спазм сосудов,
микротромбообразование**

Клинические проявления после 20 недели



Моделирование преэклампсии на ЖИВОТНЫХ

- ◆ **У беременных животных преэклампсия не развивается!**
- ◆ **Для того, чтобы вызвать подобные преэклампсии изменения применяются:**
 - **Ингибиторы NO** (Nomega-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME))
 - **Ингибитор ангиогенеза Suramin** (Sigma Chemical Co, St Louis, MO)
 - **Хирургическое сужение маточных артерий** (reductions in uterine perfusion pressure (RUPP))
 - **Введение бактериального липополисахарида – эндотоксина**
 - **Моделирование диабета стрептозотоцином**
 - **Холод и голодовка**
 - **Раздражение симпатических ганглиев**



- Podjarny E, Losonczy G, Baylis C. Animal models of preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004 Nov;24(6):596-606
- Mayr AJ, Lederer W, Wolf HJ, Dunser M, Pfaller K, Mortl MG. Morphologic changes of the uteroplacental unit in preeclampsia-like syndrome in rats. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(1):29-37
- Nash P, Wentzel P, Lindeberg S, Naessen T, Jansson L, Olovsson M, Eriksson UJ. Placental dysfunction in Suramin-treated rats—a new model for pre-eclampsia. *Placenta.* 2005 May;26(5):410-8
- Pedrycz A, Wieczorski M, Czerny K. Secondary preeclampsia in rats with nephrotic syndrome -- experimental model. *Reprod Toxicol.* 2005 Mar-Apr;19(4):493-500.
- Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar;186(3):544-50.
- Beller FK. Low-dose endotoxin infusion: a new model? *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1634-5.

**Эндотелиальная дисфункция. Воспаление
Нарушения кровообращения. Очаговые некрозы.
Микротромбообразование**

Полиорганная недостаточность

ЦНС: Головная боль, фотопсии,
парестезии фибрилляции, судороги
ССС: Артериальная гипертензия
Сердечная недостаточность, Гиповолемия
Почки: Протеинурия, олигурия,
ЖКТ: Боли в эпигастральной области, Изжога,
тошнота, рвота, **Гепатоз**
Тромбоцитопения
ФПН: Задержка развития плода, Гипоксия плода
Аntenатальная гибель плода

ЦНС: Кровоизлияние в мозг
Легкие: ОРДС Отек легких,
пневмония
Печень: HELLP-синдром,
некроз, разрыв печени
ДВС-синдром
Почки: ОПН
Отслойка плаценты
Геморрагический шок

**При своевременном родоразрешении –
прогноз благоприятный**

**Независимо от родоразрешения –
прогноз может быть сомнительный**

Главная опасность – недооценка степени тяжести преэклампсии



несвоевременное родоразрешение –
прогрессирование СПОН

Критерии артериальной гипертензии во время беременности

(Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure ACOG-American College of Obstetricians and Gynecologists)

- Повышение систолического давления крови на **30 мм рт. ст.** по сравнению с его средней величиной, зарегистрированной до 20 недели беременности.
- Повышение диастолического давления крови на **15 мм рт.ст.** по сравнению с его средней величиной, зарегистрированной до 20 недели беременности.
- Если основные показатели давления до 20 недели беременности не были известны, регистрация величины **140/90 мм рт.ст.** и выше является достаточной для соответствия критерию артериальной гипертензии.

Классификация АД у беременных по НВРЕР

Норма (допустимое) АДсист. менее или равно 140 мм рт.ст., АДдиаст. менее или равно 90 мм рт.ст.

Умеренная гипертензия: АДсист. 140-150 мм рт.ст., АДдиаст. 90-109 мм рт.ст.

Тяжелая гипертензия: АДсист. более или равно 160 мм рт.ст., АДдиаст. более или равно 110 мм рт.ст.

Критерии тяжести преэклампсии

Средней тяжести

АД - 140/90 – 160/110 мм рт.ст.

Протеинурия (белок в моче 300 мг/л или выделение белка более 300 мг/сутки)

Тяжелая

- **АДсист** до 160 мм рт ст или более и **АДдиаст** до 110 мм рт ст и более.
- **Протеинурия** 2,0 г и более за 24 часа.
- **Или клиника преэклампсии и +:**
 - Повышение креатинина >1,2 мг/дл
 - Тромбоцитопения менее 100000 в мкл
 - Повышение АЛТ или АСТ.
 - HELLP-синдром
 - Устойчивые головные боли или другие церебральные или зрительные расстройства.
 - Устойчивая эпигастральная боль.
 - Отек легких
 - Задержка развития плода

Исследования «PIERS»

(Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk)

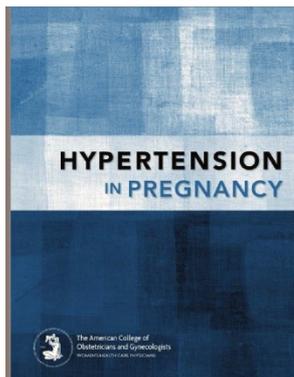
- Достоверная прогностическая значимость в отношении неблагоприятного исхода:

Для матери:

- Боль в груди
- Одышка
- Отек легких
- Тромбоцитопения
- Повышение уровня печеночных ферментов
- HELLP-синдром
- Уровень креатинина более 110 мкмоль/л

Перинатальный результат:

- АД диастол. более 110 мм рт.ст.
- Отслойка плаценты



ACOG, 2013

TABLE E-1. Diagnostic Criteria for Preeclampsia ⇐

| | |
|--|---|
| Blood pressure | <ul style="list-style-type: none"> Greater than or equal to 140 mm Hg systolic or greater than or equal to 90 mm Hg diastolic on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure Greater than or equal to 160 mm Hg systolic or greater than or equal to 110 mm Hg diastolic, hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy |
| and | |
| Proteinuria | <ul style="list-style-type: none"> Greater than or equal to 300 mg per 24-hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection) or Protein/creatinine ratio greater than or equal to 0.3* Dipstick reading of 1+ (used only if other quantitative methods not available) |
| Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following: | |
| Thrombocytopenia | <ul style="list-style-type: none"> Platelet count less than 100,000/microliter |
| Renal insufficiency | <ul style="list-style-type: none"> Serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease |
| Impaired liver function | <ul style="list-style-type: none"> Elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration |
| Pulmonary edema | |
| Cerebral or visual symptoms | |

* Each measured as mg/dL.

**Протеинурия
необязательна!**

Осложнения преэклампсии:

Эклампсия

Определение эклампсии

Эклампсия («молния, вспышка») - развитие судорожного приступа, серии судорожных приступов у женщин на фоне преэклампсии при отсутствии других причин, способных вызвать судорожный припадок.



Частота 1 на 2000-3500 родов

В мире ежегодно 4 000 000 женщин развивает преэклампсию и 50000-60000 погибает от эклампсии

Основные симптомы, предшествующие эклампсии

Признаки

Частота

| | |
|--|--------|
| Головная боль | 82-87% |
| Гиперрефлексия | 80% |
| Артериальная гипертензия (>140/90 мм рт ст, или > +30/+15 от уровня нормы) | 77% |
| Протеинурия (более 0,3 г/сутки) | 55% |
| Отеки (умеренные отеки голеней) | 49% |
| Зрительные расстройства | 44% |
| Абдоминальная боль | 9% |

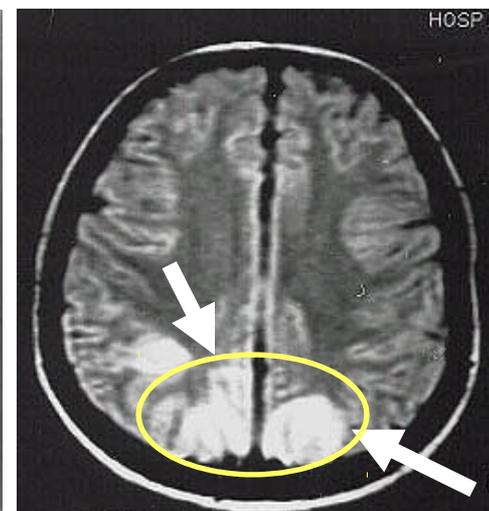
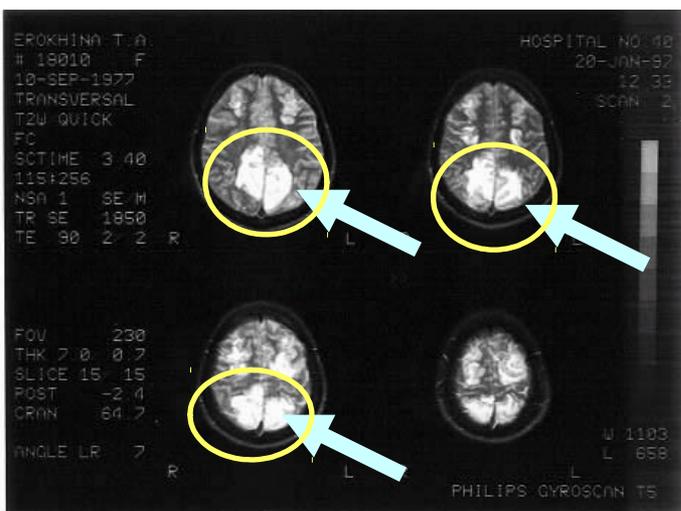
Дифференциальная диагностика судорог

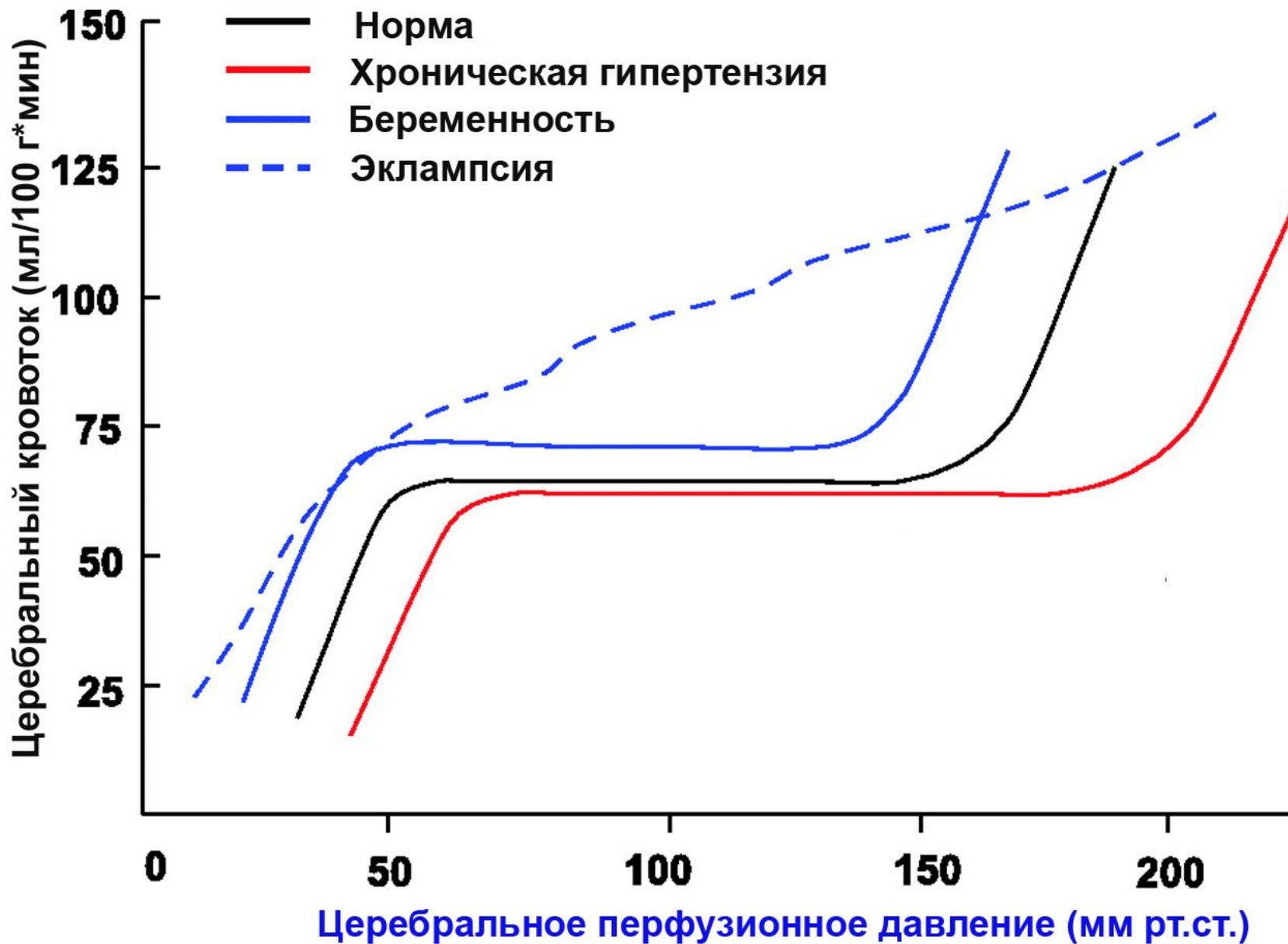
- Сосудистые заболевания ЦНС.
- Ишемический инсульт.
- Внутримозговое кровоизлияние/аневризмы.
- Тромбоз вен сосудов головного мозга.
- Опухоли головного мозга.
- Абсцессы головного мозга.
- Артерио-венозные мальформации.
- Артериальная гипертензия.
- Инфекции (энцефалит, менингит).
- Эпилепсия.
- Действие препаратов (амфетамин, кокаин, теофиллин, хлорзепидин).
- Гипонатриемия, гипокалиемия, гипергликемия.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Постпункционный синдром

В условиях роддома провести адекватную дифференциальную диагностику судорог невозможно

В 30% случаев эклампсия развивается у беременных женщин без признаков тяжелой преэклампсии и связана с нарушением кровообращения головного мозга преимущественно в затылочно-теменных областях

Магнитно-резонансная томография головного мозга при эклампсии





Механизм повреждения ЦНС при эклампсии

- **Нарушение ауторегуляции** мозгового кровотока, повышение тонуса сосудов, гиперперфузия и вазогенный отек
- **Типичные патоморфологические изменения при эклампсии:**
 - Фибриноидный некроз сосудов
 - Тромбы в капиллярах
 - Периваскулярные кровоизлияния
 - Периваскулярные микроинфаркты
 - Гипоксическое ишемическое повреждение
 - Реже внутрижелудочковые и внутримозговые кровоизлияния

Zeeman GG, Hatab MR, Twickler DM. Increased cerebral blood flow in preeclampsia with magnetic resonance imaging. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1425-9

Oehm E, Reinhard M, Keck C, Els T, Spreer J, Hetzel A. Impaired dynamic cerebral autoregulation in eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Oct;22(4):395-8.

Raschke R. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):860

Основные направления лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии

- 1. Решение вопроса о сроках и способе родоразрешения**
- 2. Профилактика судорожных приступов**
- 3. Гипотензивная терапия**
- 4. Анестезиологическое пособие при родоразрешении**
- 5. Инфузионная терапия**
- 6. Искусственная вентиляция легких**

В зависимости от структуры полиорганной недостаточности могут использоваться любые методы интенсивной терапии (гемо- и плазмотрансфузия, заместительная почечная терапия, MARS, пересадка печени и т.д.)

Интенсивная терапия тяжелой преэклампсии и эклампсии

Противосудорожный эффект

Магния сульфат 5 г в/в за 10-15 мин, затем - 2 г/ч микроструйно

Инфузия до родов

Кристаллоиды не более 80 мл/ч,
а оптимально – 40 мл/ч (до 1000 мл)
при диурезе > 0,5 мл/кг/ч

Гипотензивная терапия

Метилдопа (допегит) 500-2000 мг/сутки
Нифедипин (коринфар) 30-60 мг/сут
Нимодипин (нимотоп) 240 мг/сутки
Клофелин до 300 мкг/сутки в/м
или per os

Эпизодически безодиазепины

Срок и способ родоразрешения

Гипотензивная терапия после родов:
Урапидил

Тяжелая преэклампсия

Венозный доступ – периферическая вена
Катетер в мочевого пузырь
Лабораторный контроль
УЗИ плода

Магния сульфат в/в микроструйно 2 г/ч

Гипотензивная терапия

Допегит
Нифедипин
Клофелин

До 34 нед.: дексаметазон

Инфузия: кристаллоиды до 40 мл/ч

Отслойка плаценты
Острая гипоксия плода

Срочное
родоразрешение

Сознание ясное
Нормализация гемодинамики +/-
Диурез более 0,5 мл/кг/ч
Отсутствие коагулопатии

При отсутствии противопоказаний:
регионарная анестезия

Родоразрешение до 24 ч

Догоспитальный этап

- **Оценка тяжести преэклампсии:** АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода
- **Венозный доступ:** периферическая вена
- **Магния сульфат 25% 20 мл в/в медленно (за 10 мин) и 100 мл капельно 2 г/ч**
- **Инфузия:** только магния сульфат
- **При АД выше 160/110 мм рт.ст.** – гипотензивная терапия метилдопа, нифедипин
- **При судорогах:** обеспечение проходимости дыхательных путей
- **При судорогах** или судорожной готовности – бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно
- **При отсутствии сознания** и/или серии судорожных приступов – перевод на ИВЛ (тиопентал натрия) с тотальной миоплегией
- **Госпитализация** на каталке в роддом многопрофильного ЛПУ

Препарат выбора при преэклампсии и эклампсии – **магния сульфат** (уровень А) – **противосудорожный препарат**

Магния сульфат превосходит бензодиазепины, фенитоин (Duley L., Gulmezoglu A.M., 2003) **и нимодипин** (Belfort M.A., Anthony J., 2003) **по эффективности профилактики эклампсии**

Магния сульфат не увеличивает частоту операций кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и депрессии новорожденных (Livingston J.C., 2003)

Снижает риск эклампсии на 58%

Meta-Analysis Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Oct;33(6 Pt 1):510-7. Review

Chien PF, Khan KS, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Nov;103(11):1085-91

Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr; Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med. 2003 Jan 23;348(4):304-11.

Tuffnell DJ, Shennan AH, Waugh JJ, Walker JJ. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006 Mar. 11 p. (Guideline; no. 10(A)).

Эффекты магния сульфата:

- **седативный и противосудорожный**
(антагонист N-methyl-d-aspartate (NMDA) рецепторов)
- **Расслабление гладких мышц**
- **Аорта+++**
- **Матка+++**
- **ЖКТ+++**
- **Мозговые сосуды+**
- **Антагонист кальция, увеличивает NO, Pgl2**
- **продлонгирует действие миорелаксантов,**
- **осторожно используется при олигурии и анурии.**

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

- При АД выше 140/90 мм рт.ст. – госпитализация в ПИТ роддома
- **Оценка тяжести преэклампсии:** АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, темп диуреза, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода + УЗИ плода + КТГ + лабораторный контроль (протеинурия, тромбоциты, МНО, АПТВ, ПДФ, свободный Hb, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, эритроциты, гемоглобин, лейкоцитоз, креатинин, калий, натрий)
- **Венозный доступ:** периферическая вена
- **Катетеризация мочевого пузыря** и почасовой контроль диуреза
- **Магния сульфат 25% 20 мл** в/в медленно (за 10 мин) и 100 мл капельно (микроструйно) 2 г/ч
- **Общий объем инфузии:** только кристаллоиды (Рингер, Стерофундин) 40-80 мл/ч при диурезе более 0,5 мл/кг/ч
- **Гипотензивная терапия:** метилдопа, нифедипин
- **Оценка** состояния родовых путей

Гипотензивная терапия при преэклампсии

| Препарат | Доза | Возможные побочные эффекты |
|-------------------------------|-------------------------|--|
| Основной препарат | | |
| Метилдопа | 0,5-3 г/сутки | Высокая безопасность (B) |
| Препараты второй линии | | |
| Нифедипин | 30-120 мг/сут | Ослабляет родовую деятельность |
| Нимодипин | 240 мг/сут | Нет данных о безопасности |
| В-блокаторы (атенолол) | Зависит от препарата | Снижение фетоплацентарного кровотока, брадикардия, гипогликемия, задержка развития плода |
| Гидралазин | 50-300 мг/сут | Тромбоцитопения у новорожденных |
| Клофелин | До 300 мкг/сут | |
| Гидрохлортиазид | 12,5-25 мг/сут | Снижение внутрисосудистого объема и электролитные нарушения |

Преэклампсия и эклампсия



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Guideline No. 10(A)
March 2006

Over the last 20 years, pulmonary oedema has been a significant cause of maternal death.³ This has often been associated with inappropriate fluid management. There is no evidence of the benefit of fluid expansion³⁴ and a fluid restriction regimen is associated with good maternal outcome.⁴ There is no evidence that maintenance of a specific urine output is important to prevent renal failure, which is rare. The regime of fluid restriction should be maintained until there is a postpartum diuresis, as oliguria is common with severe pre-eclampsia. If there is associated maternal haemorrhage, fluid balance is more difficult and fluid restriction is inappropriate.

THE MANAGEMENT OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA

За последние 20 лет отек легких является существенной причиной материнской смертности. Это часто связано с неправильным введением жидкости.

5.4 Как следует поддерживать жидкостной баланс?

Рекомендуется ограничение жидкости с целью снижения риска перегрузки жидкостью в интранатальный и постнатальный периоды. В обычных условиях общее потребление жидкости должно быть ограничено до 80 мл/час или 1 мл/кг/час.

C

Или еще меньше

**А вот и мы с
инфузионной терапией**



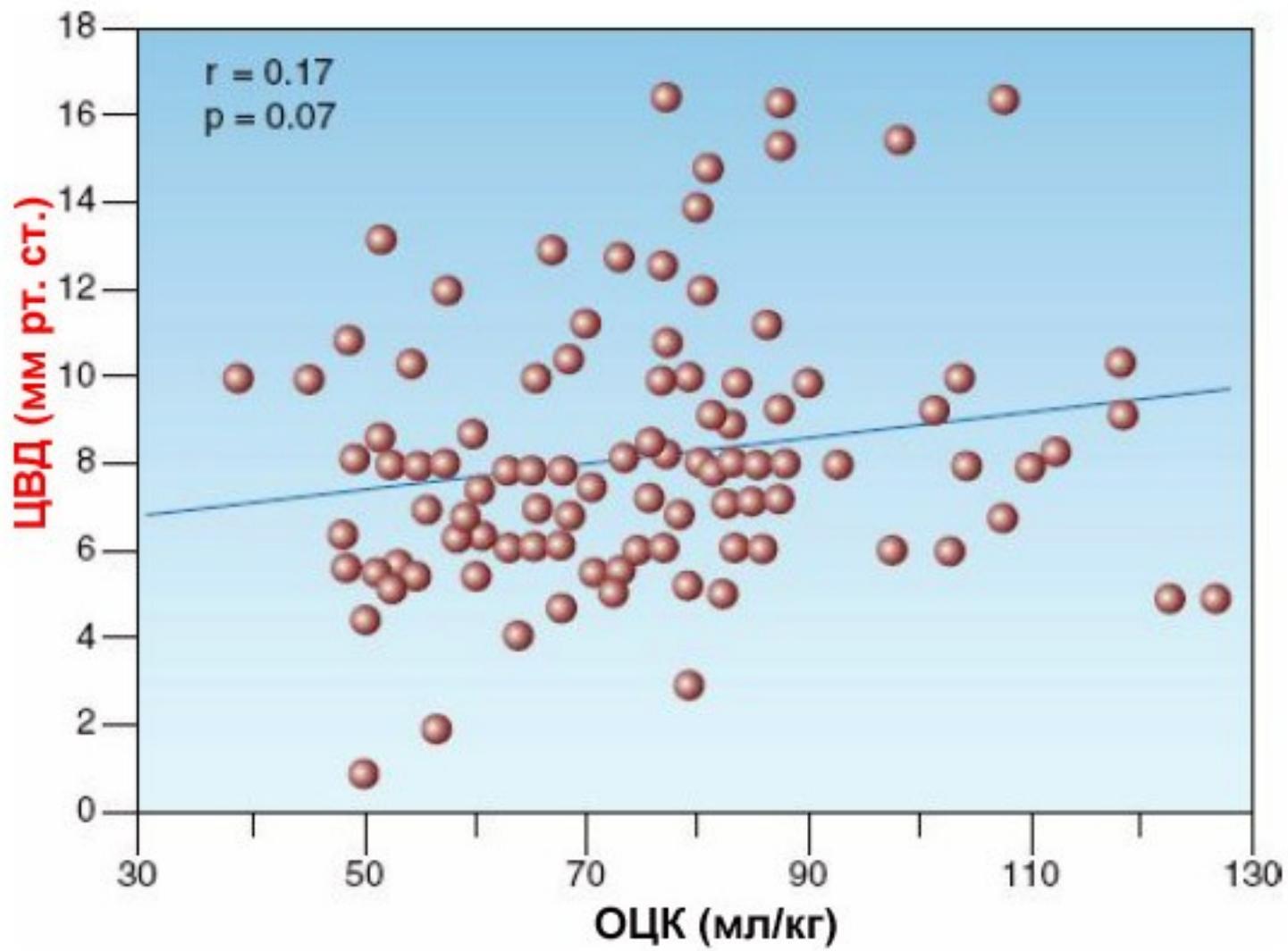
Нужна ли катетеризация подключичной вены?



- **ДЗЛА у женщин с преэклампсией повышается быстрее и непропорционально ЦВД.**
- **ЦВД не должно использоваться как основание для проведения инфузионной терапии.**
- **Если ЦВД контролируется, то оно не должно превышать 5 см вод.ст.**

Ramanathan J. Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management *Anesthesiology Clinics of North America* 2003 Volume 21, Issue 1, P. 145-163

Munro P. T. Management of eclampsia in the accident and emergency department *Accid Emerg Med* 2000; 17:7-11



Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

- **Экстренные (минуты) показания к родоразрешению:**
 - Кровотечение из родовых путей – подозрение на отслойку плаценты,
 - При стабильном состоянии женщины - острая гипоксия плода при сроке более 34 нед.
 - **Срочное (часы) родоразрешение:**
 - Синдром задержки развития плода II-III ст.
 - Маловодие
 - Нарушение ЧСС плода
- Критерии со стороны матери:**
- Срок беременности 38 недель и более
 - Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$
 - Прогрессивное ухудшение функции печени и/или почек
 - Постоянная головная боль и зрительные проявления
 - Постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота
 - Эклампсия

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

- **При сроке беременности менее 34 нед.:** проводится подготовка легких плода дексаметазоном в течение суток если нет угрожающих жизни матери осложнений
- **Пролонгирование беременности более суток:** только при отсутствии диагноза тяжелая преэклампсия или эклампсия.

Госпитальный этап (операционно-родовой блок)

Анестезия у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией

- При вагинальных родах обязательно обезболивание методом эпидуральной аналгезии (уровень А)
- При операции кесарева сечения у женщин с умеренной преэклампсией методом выбора является **нейроаксиальная (спинальная, эпидуральная) анестезия**.
- **Общая анестезия:** препарат выбора при вводимом наркозе: **тиопентал натрия 500-600 мг + фентанил 100 мкг** и комбинация с ингаляцией **изофлюрана (форан)** или **севофлюрана (севоран) - 1,5 об%** сразу после интубации трахеи еще до извлечения плода

У женщин с эклампсией недопустима поверхностная анестезия до извлечения плода!

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

- Обезболивание
- Утеротоники (окситоцин) (уровень А) **Метилэргометрин противопоказан!!!**
- Антибактериальная терапия (цефалоспорины III-IV пок., карбапенемы)
- Ранняя нутритивная поддержка – с первых часов после операции с отменой инфузионной терапии (Нутрикомп)
- Магния сульфат 1-2 г/ч в/в не менее 48 ч (уровень А)
- Гипотензивная терапия при АДдиаст >90 мм рт.ст.
- Фенобарбитал 0,1-0,2/сутки
- Тромбопрофилактика НМГ (Клексан 40 мг) (уровень В)
- Инфузионная терапия проводится в зависимости от кровопотери в родах

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

Интенсивная терапия тяжелой преэклампсии и эклампсии после операции на продленной ИВЛ:

- Режим вентиляции – CMV, SIMV, нормовентиляция
- Уже в первые 6 ч – **полная отмена** всех седативных препаратов (бензодиазепины, барбитураты, опиаты и др.) и миорелаксантов и оценка неврологического статуса
- Противосудорожный эффект достигается насыщением магния сульфатом 1-2 г/ч в/в не менее 48 ч после родов (уровень А)
- Ограничение инфузионной терапии вплоть до отмены на сутки (только нутритивная поддержка)
- Если сознание не восстанавливается в течение суток после отмены всех седативных препаратов или появляется грубая очаговая неврологическая симптоматика – МРТ, КТ головного мозга

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии)

Показания к ИВЛ при преэклампсии и эклампсии:

- Кома
- Кровоизлияние в мозг
- Сочетание с коагулопатическим кровотечением
- Сочетание с шоком (геморрагическим, септическим)
- Альвеолярный отёк легких.

улучшению!!!

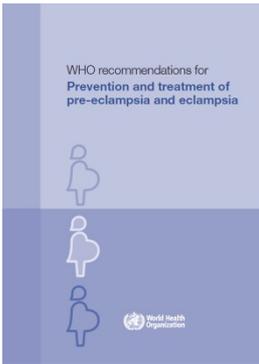
- При судорожной готовности - режим CMV в условиях миоплегии.
- Нормовентиляция, FiO₂ -30%
- Как можно более ранняя оценка неврологического статуса (часы) с отменой миорелаксантов и всех седативных средств в условиях насыщения магния сульфатом.

й

Даже не упоминаются ни в одном из протоколов лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии до родов:



- Нейролептики (дроперидол)
- ГОМК
- Свежезамороженная плазма, альбумин
- Плазмаферез, ультрафильтрация
- Деагреганты
- Глюкозо-новокаиновая смесь
- Синтетические коллоиды
- Диуретики
- Наркотические анальгетики



Не рекомендуется:

- **Ограничение активности (домашний) режим)**
- **Постельный режим**
- **Ограничение соли**
- **Рутинный прием кальция (только при дефиците)**
- **Витамины D, E, C**
- **Диуретики**

Осложнения преэклампсии:

HELLP-синдром

HELLP-синдром - термин впервые предложен в 1982 году L. Weinstein

Данный акроним включает:

- **Hemolysis** - свободный гемоглобин в сыворотке и моче.
- **Elevated Liver enzymes** - повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
- **Low Platelets** – Тромбоцитопения

ELLP и **LP** – парциальные формы

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.
Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden Gynecol Obstet Fertil. 2006 Feb;34(2):94-100.

HELLP-синдром

- Частота в общей популяции 0,5-0,9% при тяжелой преэклампсии и эклампсии – 10-20%
- Во время беременности :
 - до 27 недели – 10%
 - в сроке 27-37 – 70%
 - после 37 недели – 20%
- В 30% развивается в течение 48 ч после родов.
- В 10-20% нет артериальной гипертензии и протеинурии
- Избыточная прибавка массы тела и отеки - 50%
- Перинатальная смертность до 34%
- Летальность до 25%

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.

Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden Gynecol Obstet Fertil. 2006 Feb;34(2):94-100.

Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A BMC Pregnancy Childbirth. 2009; 9: 8.

Нарушения липидного обмена
LPL, ApoE,
LCHAD

Окислительный стресс
EPHX, GSTP1, CYP1A1, SOD

Эндотелиальная

HELLP-синдром имеет общие генетические проблемы и звенья патогенеза с преэклампсией, ДВС-синдромом, АФС и жировым гепатозом

Иммунные
дестабилизация
HLA-G,
10, CD

Генетические
мутации
F3,
CBS,
FXIII,
plasminogen

Плацентарная ишемия

Плацентарные нарушения
STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I,
IGF-II

Нарушения ремоделирования сосудов и ангиогенеза
AGT, ACE, AT1R, Renin, PRCP, eNOS, ET-1,
ER, Flt-1, ENG, VEGF, PlGF

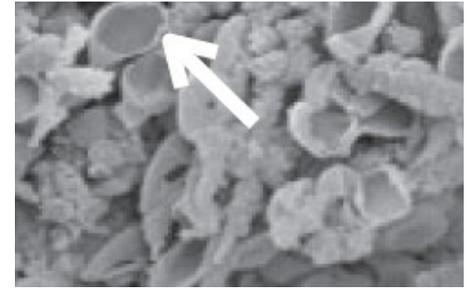
HELLP-синдром - симптомы

Клинические:

- Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия, протеинурия)
- Боли в животе
- Тошнота, рвота
- Желтуха
- Олигурия
- Нарушения сознания

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.
Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden Gynecol Obstet Fertil. 2006 Feb;34(2):94-100.

HELLP-синдром - симптомы



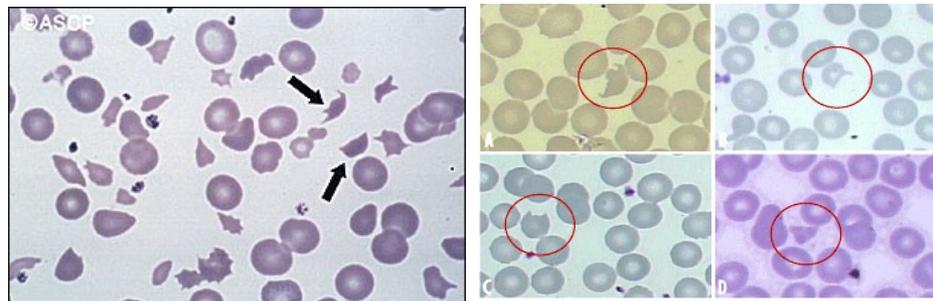
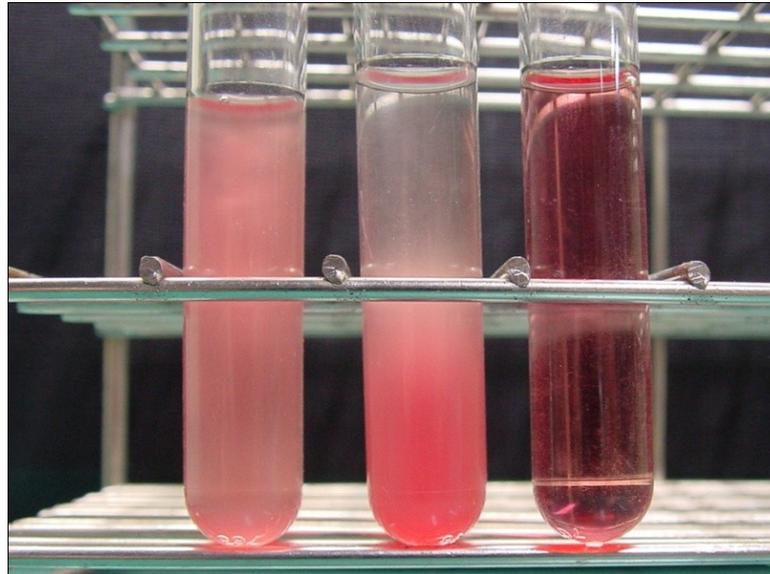
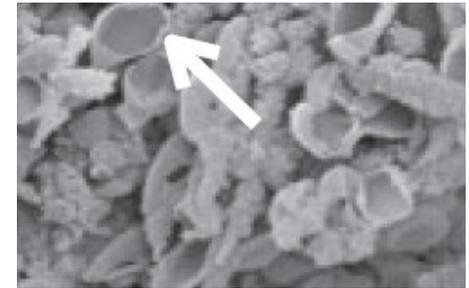
Лабораторные:

- **Гемолиз:**

- **Свободный гемоглобин** в сыворотке и моче (макроскопически виден только у 10%),
- увеличение уровня **непрямого билирубина, ЛДГ**
- обнаружение **обломков эритроцитов (шизоциты)** в мазке крови
- низкое содержание **гаптоглобина** (менее 1,0 г/л).
- **Метаболический ацидоз.**
- **Анемия.**

HELLP-синдром - симптомы

- Гемолиз:



HELLP-синдром - симптомы

Лабораторные:

- **Поражение печени:**
 - Повышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина, глутатион S-трансферазы (GST-a1 или α -GST)
- **Тромбоцитопения**
- **Коагулопатия:**
 - Увеличение МНО, АПТВ и ПДФФ,
 - Снижение концентрации фибриногена
- **Поражение почек:**
 - Протеинурия
 - Увеличение концентрации мочевины и креатинина.

Дифференциальный диагноз HELLP синдрома.

- Гестационная тромбоцитопения
- Острая жировая дистрофия печени (AFLP)
- Вирусный гепатит
- Холангит
- Холецистит
- Инфекция мочевых путей
- Гастрит
- Язва желудка
- Острый панкреатит
- Иммунная тромбоцитопения (ITP)
- Дефицит фолиевой кислоты
- Системная красная волчанка (SLE)
- Антифосфолипидный синдром (APS)
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (TTP)
- Гемолитико-уремический синдром (HUS)
- Синдром Бадда-Киари

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

| Клинические проявления | Преэклампсия | HELLP | ГУС | ТТП | СКВ | АФС | ОЖАП |
|--------------------------------------|--------------|-----------|-------------|----------|-----------------|---------|-----------|
| Микроангиопат. гемолитическая анемия | + | ++ | ++ | +++ | От \pm до +++ | - \pm | + |
| Тромбоцитопения | + | +++ | ++ | +++ | + | + | \pm |
| Коагулопатия | \pm | + | \pm | \pm | \pm | \pm | +++ |
| Артериальная гипертензия | +++ | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| Почечная недостаточность | + | + | +++ | + | ++ | \pm | \pm |
| Церебральная недостаточность | + | \pm | \pm | +++ | \pm | + | + |
| Время развития | III трим. | III трим. | После родов | II трим. | любое | любое | III трим. |

ГУС -гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ –системная красная волчанка; АФС –антифосфолипидный синдром; ОЖАП – острая жировая дистрофия печени.

Классификация HELLP-синдрома

Класс
HELLP

Классификация Mississippi

Классификация
Tennessee

| | | |
|-----|--|---|
| I | Тромбоциты < 500009/л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л | Тромбоциты < 1000009/л АСТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л |
| II | Тромбоциты 50000-1000009/л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л | |
| III | Тромбоциты 100000-1500009/л АСТ, АЛТ > 40 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л | |

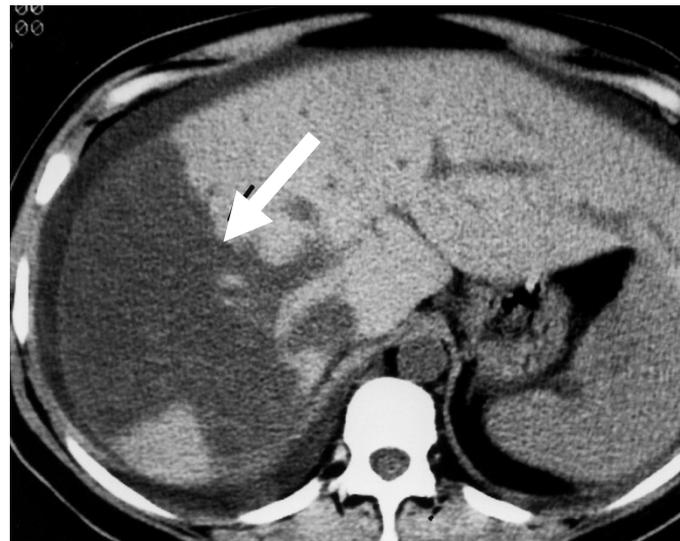
Осложнения HELLP-синдрома

| Материнские осложнения | (%) |
|---------------------------------|------------|
| Эклампсия | 4-9 |
| Отслойка плаценты | 9-20 |
| ДВС-синдром | 5-56 |
| Острая почечная недостаточность | 7-36 |
| Массивный асцит | 4-11 |
| Отек головного мозга | 1-8 |
| Отек легких | 3-10 |
| Подкапсульная гематома печени | 0,9-2,0 |
| Разрыв печени | 1,8 |
| Внутри мозговое кровоизлияние | 1,5-40 |
| Ишемический инсульт | Ед. |
| Материнская летальность | 1-25 |

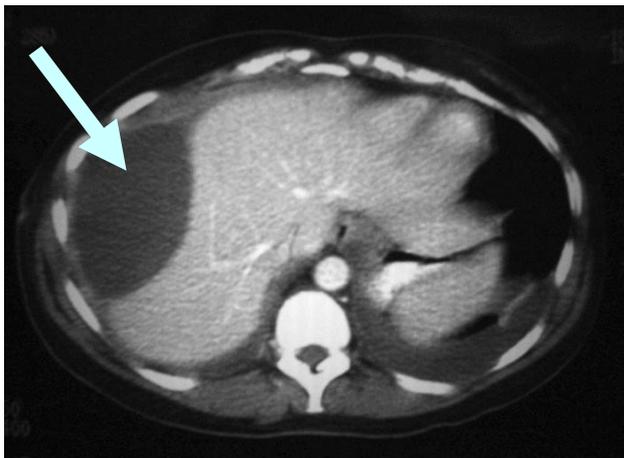
Изменения печени при HELLP-синдроме



Подкапсулярная гематома при HELLP-синдроме (указана стрелкой)



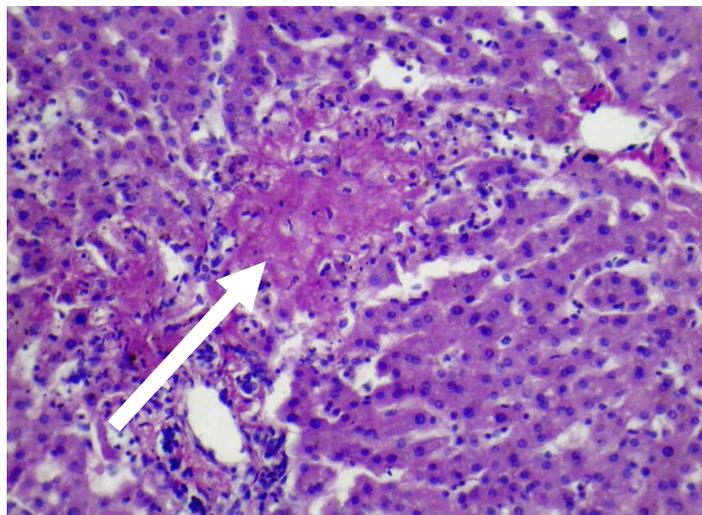
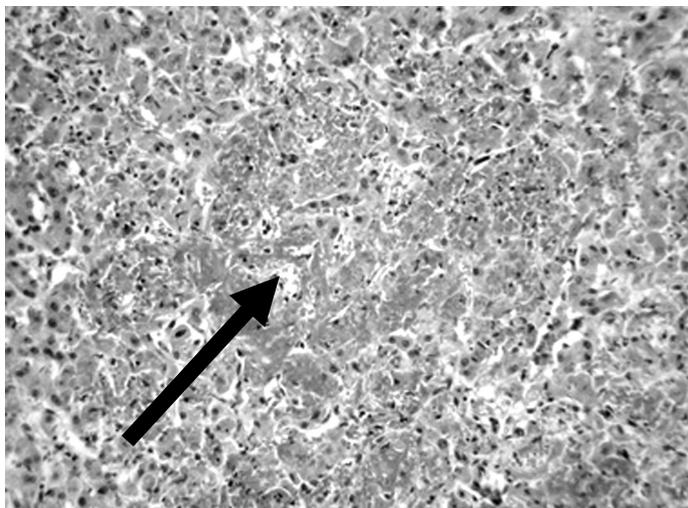
Очаговый некроз печени при HELLP-синдроме (указан стрелкой)



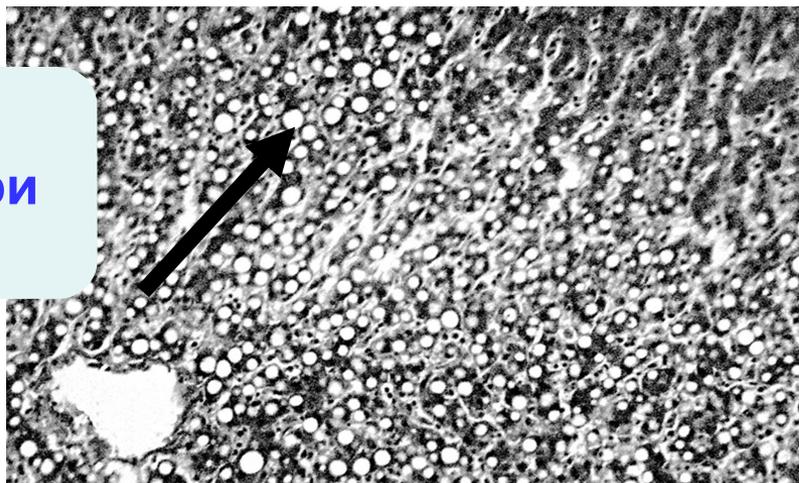
Casillas J., Amendola A., Gascue A. Imaging of Nontraumatic Hemorrhagic Hepatic Lesions Radiographics. 2000;20:367-378

Ferrer-Márquez M, Rico-Morales MM, Belda-Lozano R, Yagüe-Martín E. [Hepatic rupture associated with HELLP syndrome]. Cir Esp. 2008 Mar;83(3):155-6.

Очаговые некрозы в печени при HELLP- синдроме

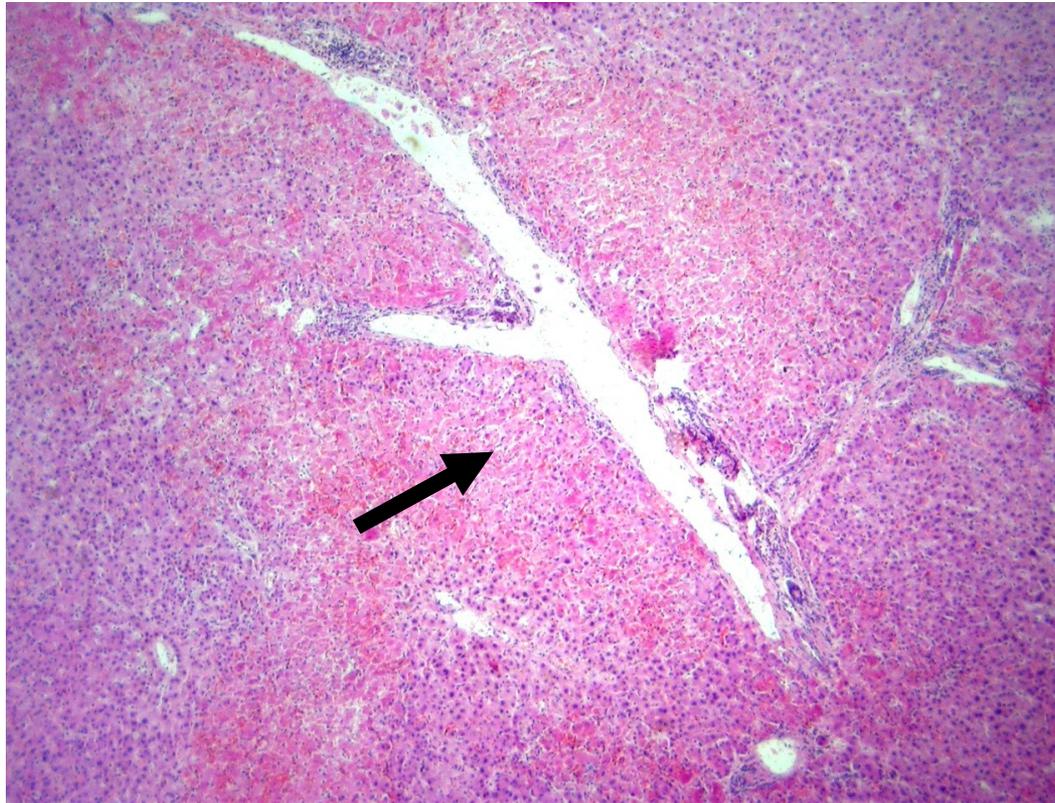


Жировая
инфильтрация при
HELLP-синдроме



Автор микрофото А.В. Спирин, 2009

Патоморфология HELLP-синдрома: перипортальный некроз печени



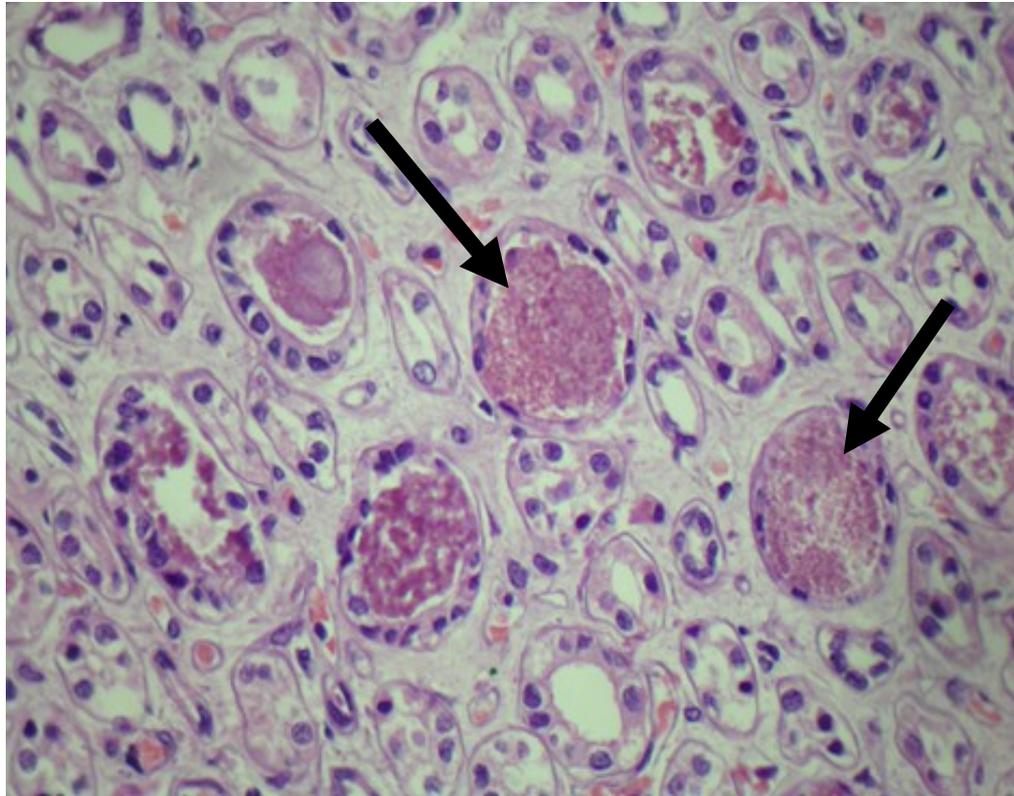
Автор микрофото А.В. Спирин, 2009

Осложнения HELLP-синдрома

| Перинатальные осложнения | (%) |
|---------------------------------------|---------------|
| Перинатальная смертность | 7,4-34 |
| Задержка развития плода | 38-61 |
| Преждевременные роды | 70 |
| Тромбоцитопения новорожденных | 15-50 |
| Респираторный дистресс-синдром | 5,7-40 |

Морфология HELLP-синдрома

Гемоглинурийный нефроз



Автор микрофото А.В. Спирин, 2009

Тактика лечения

При сроке беременности более 34 недель или угрожающих жизни признаках – срочное родоразрешение. Выбор способа родоразрешения определяется акушерской ситуацией.

**Принципиально:
выявить *любые* признаки HELLP-
синдрома и решить вопрос о
родоразрешении!**

Интенсивная терапия HELLP-синдрома с массивным внутрисосудистым гемолизом

- **При сохраненном диурезе (более 0,5 мл/кг/ч)**
 1. **Коррекция метаболического ацидоза при pH менее 7,2 4% гидрокарбонатом натрия 200 мл**
 2. **Инфузионная терапия 80-90 мл/кг массы тела (кристаллоиды (Рингер, Стерофундин), желатин).**
 3. **Стимуляция диуреза (салуретики): темп 200-250 мл/ч – 3,0 мл/кг/ч**
 4. **Индикатором эффективности проводимой терапии будет снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче.**
 5. **Либо – немедленное начало гемодиализа**

Кортикостероиды в терапии HELLP-синдрома

- Используется терапия бетаметазоном 12 мг через 24 ч, дексаметазоном – 6 мг через 12 ч, или режим большой дозы дексаметазона -10 мг через 12 ч до и после родоразрешения
- Терапия кортикостероидами **не показала своей эффективности** для предотвращения материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома.
- Кортикостероиды – только для подготовки легких плода и при тромбоцитопении менее 500009/л

Matchaba P.T., Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3): CD002076.

Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Dec;36(12):1175-90.

Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatment of the hypertensive disorders of pregnancy. In: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008 Mar;30(3 Suppl 1):S24-36.

Коррекция коагулопатии при HELLP-синдроме (требуется в 32-93%):

- **Заместительная терапия для восстановления факторов протромбинового комплекса:**
- **СЗП 15-20 мл/кг,**
- **Криопреципитат 1 доза/10 кг м.т.**
- **Витамин К 2-4 мл**
- **Концентрат протромбинового комплекса (Протромплекс)**
- **Рекомбинантный afVII (Коагил)**

- **Антифибринолитики (т.к. снижены PAI-1) :**
- **Транексамовая кислота (Транексам) 10 - 15 мг/кг и инфузия 1-5 мг/кг в час до остановки кровотечения**

Коррекция коагулопатии при HELLP-синдроме (требуется в 32-93%):

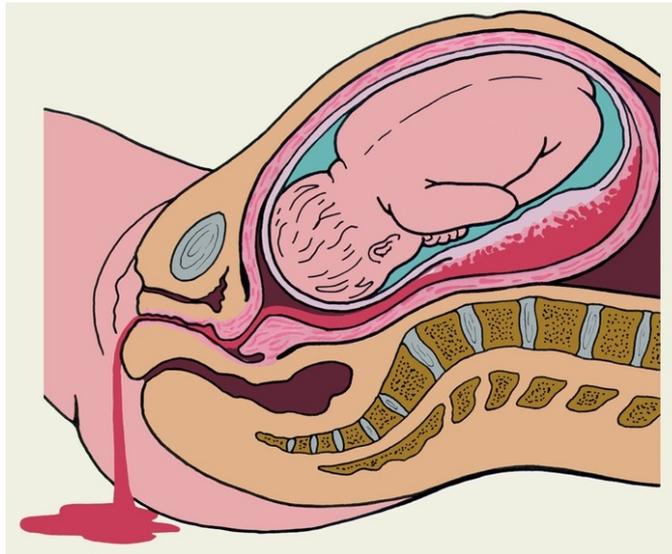
- Тромбоциты более 500009/л и отсутствует кровотечение - профилактически тромбоцитарная масса не переливается.
- Тромбоциты менее 200009/л и предстоит родоразрешение - показание к трансфузии тромбоцитарной массы 1 доза на 10 кг м.т.
- Кортикостероиды назначаются при количестве тромбоцитов менее 500009/л
- Гепарин противопоказан
- Нет достаточных доказательств эффективности плазмафереза

Интенсивная терапия HELLP-синдрома (B и C).

- **Метод анестезии при родоразрешении.** При коагулопатии: тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9$), дефиците плазменных факторов свертывания (МНО более 1,5, фибриноген менее 1,0 г/л, АПТВ более 1,5 от нормы) операция - в условиях **общей анестезии.**
- Для проведения общей анестезии при операции кесарева сечения могут быть использованы такие препараты как кетамин, фентанил, севофлюран.
- **Антибактериальная терапия:** цефалоспорины III-IV пок., карбапенемы. Исключаются аминогликозиды
- **Нутритивная поддержка:** «Нутрикомп Ликвид гепа»
- **Профилактика острых язв ЖКТ:** ингибиторы протонной помпы

Отслойка плаценты

| Причина | % в структуре МС |
|--|------------------|
| Кровотечения в родах и послеродовом периоде | 5,9 |
| Кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты | 12,3 |



Факторы риска отслойки плаценты

(0,5-1% всех беременностей, 4% - у женщин с преэклампсией)

- Преэклампсия
- Артериальная гипертония
- Отслойка плаценты в предыдущих родах
- Тромбофилия (Лейденовская мутация, гипергомоцистинемиия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации G20210A протромбина, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли
- Возраст старше 35 лет
- Хориоамнионит
- Длительный безводный период (более 24 ч)
- Низкий социально-экономический статус
- Употребление наркотиков, курение
- Травма
- Мужской пол плода
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез)

Симптомы отслойки плаценты

| | |
|--|-----------------|
| Вагинальное кровотечение | 80% |
| Боли в животе и болезненность матки | 70% |
| Дистресс плода | 60% |
| Гипертонус матки, частые схватки | 35% |
| Преждевременные роды | 25% |
| Гибель плода | 15% |
| Острая почечная недостаточность | 1,8-8,4% |
| Коагулопатия (ДВС-синдром) | 33-35% |

Симптомы отслойки плаценты

Наружное кровотечение (80%)

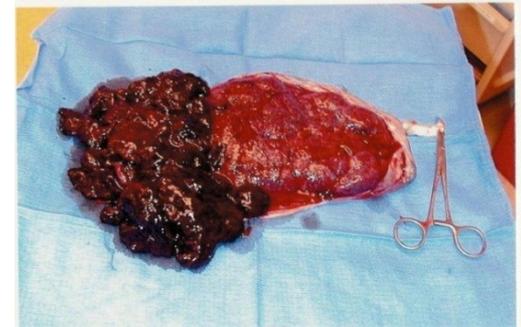
Преждевременная отслойка плаценты с ретроплацентарной гематомой и кровотечением из половых путей



Скрытое кровотечение (20%)



Степень отслойки плаценты варьирует от частичной до тотальной с гибелью плода



Отрицательные данные при УЗИ исследовании не исключают формирование отслойки плаценты.

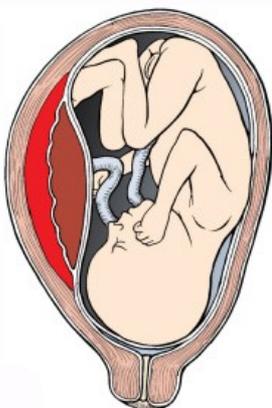
До 70% случаев антенатальной гибели плода при отслойке плаценты связано с задержкой родоразрешения более чем на 2 ч.

Отслойка плаценты

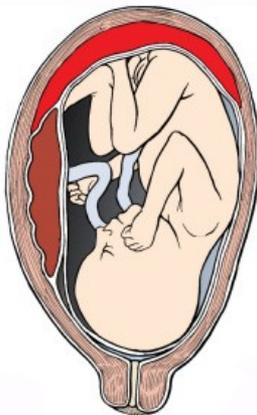
Ретроплацентарные гематомы связаны с худшим прогнозом для плода, чем субхориональные.

Большие ретроплацентарные гематомы (> 60 мл) связаны с более чем 50% риском антенатальной гибели плода, тогда как подобный объем субхориональной гематомы, связан лишь с 10% риском.

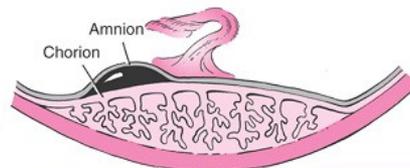
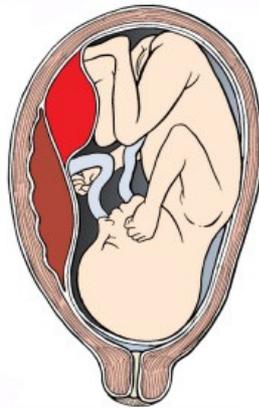
Ретроплацентарная гематома



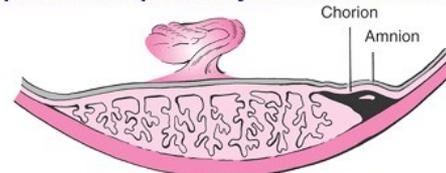
Субхориональная гематома



Предплацентарная гематома



Препацентарная и субамниотическая



Краевая и субхориональная



Ретроплацентарная



Скрытая

У женщин, перенесших преэклампсию в последующей жизни достоверно увеличен риск:

- **Артериальной гипертонии в 3,7 раза**
- **Ишемической болезни сердца в 2,7 раза**
- **Инсульта в 1,81 раза**
- **ТЭЛА в 1,79 раза**
- **Общая летальность спустя 14,5 лет в 1,49 раза**

Выводы на основе анализа 3 488 160 женщин, из них 198 252 после преэклампсии и 29 495 эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний.

Благодарю за внимание!

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

Телефон: 89122471023

