

Кафедра акушерства и гинекологии

ГЕСТОЗЫ

Гестозы (токсикозы беременных)

- *Осложнение беременности,*
- Ранние (токсикозы): рвота беременных, слюнотечение (птиализм), дерматозы, характеризуются избыточной активацией симпато-адреналовой системы в первом триместре на этапе формирования гестационной доминанты.
- МКБ-10: класс XV O21 (O21.0 - рвота беременных лёгкая и умеренная; O21.1 - рвота беременных чрезмерная и тяжёлая с нарушением обмена веществ)
- Поздние (токсикозы), характеризующееся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии, расстройством функции жизненно важных органов и систем (ЦНС, почки, печень, ФПК), сопровождающийся полиорганной недостаточностью
- МКБ-10: класс XV O10-O16 Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде

Синонимы

- Гестоз
 - Преэклампсия и эклампсия
 - ОПГ гестоз (отеки, протеинурия, гипертензия)
 - Гипертензия, индуцированная беременностью
- Устаревшие названия: поздний токсикоз беременных, токсемия беременных

Классификация:

Ранние (до 20 недель срока беременности):

Рвота беременных: по степени тяжести

Легкой

Средней

Тяжелой

Птиализм (слюнотечение)

Поздние (после 20 недель срока беременности)

Чистые

Сочетанные

Редкие гестозы возникают в любом сроке беременности

Дерматозы

Остеомаляция

Бронхиальная астма

Тетания

Желтуха

Острая желтая дистрофия печени

Этиологический фактор:

- ❖ плодное яйцо
- ❖ плацента

Патогенез:

- ❖ **Дезадаптация** – отсутствие физиологического ответа со стороны нейро-рефлекторных реакций на раздражение нервных окончаний матки импульсами идущими от плодного яйца.

Рвота беременных

Классификация по степени тяжести

- Легкая до 5 раз в сутки
- Средней до 10 раз в сутки
- Тяжелая более 10 раз в сутки

Рвота беременных

Клиника

ГОЛОДАНИЕ

- снижение веса,
- отсутствие аппетита,
- отвращение к пище,
- слабость, вялость,
- апатия или раздражение

ОБЕЗВОЖИВАНИЕ:

- Сухость кожи и слизистых,
- обложенный язык
- запах ацетона изо рта
- олигурия, вплоть до анурии
- снижение АД, тахикардия

*Развитие полиорганной и полисистемной недостаточности
(сердечно-сосудистой, почечной, печеночной)*

- *Повышение температуры до субфебрильных цифр*
- *Присоединение птоализма*

Рвота беременных

Лабораторные изменения

Общий анализ крови: Гиповолемия

- Повышение гемоглобина
- Повышение гематокрита

Общий анализ мочи:

- олигоурия
- цвет: темно-коричневый, концентрированная
- удельный вес высокий (1020-1025),
- белок, цилиндры ацетон +++

Биохимический анализ крови: признаки ацидоза

- Повышение уровня остаточного азота, мочевины, креатинина, билирубина
- Снижение уровня хлоридов – признаки ацидоза

Рвота беременных

При прогрессировании рвоты до тяжелой степени тяжести (неукротимая рвота) появляются неблагоприятные клинические признаки

- Стойкая тахикардия
- Гипертермия
- Иктеричность
- Протеинурия
- Бредовое или коматозное состояния
- Недержание мочи

Рвота беременных

Лечение

- Лечение экстрагенитальных заболеваний
- Освобождение от работы
- Перемена обстановки
- Санаторий для беременных
- Режим питания, утром не вставая с постели, в положении лежа - сухарик, теплый сладкий чай
- Создание физического и психического покоя (все прихоти беременной женщины)
- Госпитализация в стационар, в отдельную палату (средняя и тяжелая степень)
- Физиолечение электросон, электроанальгезия
- Психотерапия, гипноз, иглоукалывание
- Седативные препараты (пустырник, валериана) антигистаминные средства, обладающие седативным действием пипольфен, седуксен, димедрол

Рвота беременных

Лечение

- Витаминотерапия: группа В, аскорбиновая кислота, антиоксиданты Е, А. В тяжелых случаях основой лечения является *инфузионная терапия (коллоиды, кристаллоиды с учетом электролитного баланса и ОЦК)*
- ГКС в тяжелых случаях
- Сода – ацидоз
- Противорвотные препараты: церукал, реглан противопоказаны в I триместре беременности.
- Медикаментозный сон: оксибутират натрия на 3-4 часа, несколько раз
- ГБО

Рвота беременных

Неэффективность терапии

тяжелой рвоты

в течение 1-2 суток

является показанием

к прерыванию беременности

Птиализм

Действует угнетающе на психику беременной, вызывает мацерацию кожи и слизистых вокруг рта, трещины

Может предшествовать рвоте

Лечение:

- Парентерально атропин 0,1% - 0,5 п/к
- Полоскание рта: шалфей, кора дуба (отвар)
- Смазывание области вокруг рта кремом
- ГЛОТАТЬ СЛЮНУ не допуская признаков обезвоживания

Дерматоз

- В виде эритемы, крапивницы, различных кожных заболеваний, герпетические высыпания, опоясывающий лишай, чаще всего зуд вульвы и влагалища
-
- Необходимо исключить: сахарный диабет, глистная инвазия

Остеомаляция

- В норме при беременности происходит размягчение хрящей (лонное, крестцово-подвздошное сочленение), суставы более подвижные, что приводит к увеличению плоскости входа в малый таз
- В данном случае наблюдается размягчение костей таза, позвоночника, конечностей. Изменяется походка, деформация костей. Возникают боли. Необходимо сделать снимок *Беременность немедленно прерывается* Лечение у травматолога.

Клиническая классификация гестоза, принятая в РФ

- Гестоз
 - *Легкая степень*
 - *Средняя степень*
 - *Тяжелая степень*
 - Преэклампсия
 - Эклампсия
- Устаревшая классификация*
- Водянка беременных
 - Нефропатия
 - Преэклампсия
 - Эклампсия
-
- «Чистый» гестоз – 20-30%
 - Сочетанный гестоз (на фоне заболеваний печени, почек, артериальной гипертензии, нарушений жирового обмена) – *раннее начало и более тяжелое течение*

МКБ-10

- **O10-O16. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде**
 - **O10. Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период**
 - O10.0. Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
 - O10.1. Существовавшая ранее сердечно-сосудистая гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
 - O10.2. Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
 - O10.3. Существовавшая ранее сердечно-сосудистая и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
 - O10.4. Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
 - O10.9. Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная
 - **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) неуточненная
 - **O15. Эклампсия**
 - O15.0. Эклампсия во время беременности
 - O15.1. Эклампсия в родах
 - O15.2. Эклампсия в послеродовом периоде
 - O15.9. Эклампсия неуточненная по срокам
 - **O16. Гипертензия у матери неуточненная**
- Сочетанный гестоз
- Гестоз легкой степени
- Гестоз средней степени тяжести
- Гестоз тяжелой степени

Актуальность проблемы

- Высокая частота гестоза – от 8-10% до 17-24% беременных и рожениц

В РФ - 11,8-14,8%

- Остается в числе 3 главных причин материнской смертности – 29-35%.

В РФ – 3 место среди причин материнской смертности

- В структуре причин перинатальной смертности – лидирующие позиции – 230-400‰, неонатальной смертности от 18-30‰, заболеваемости новорожденных 640-780‰.
- У каждого 5 ребенка, родившегося от матери с гестозом отмечаются нарушения физического и психоэмоционального развития, выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте (**данные ВОЗ**)

Проблемы в ведении беременных с гестозом

- Несвоевременная диагностика и запоздалое родоразрешение
- Недооценка степени тяжести гестоза из-за атипичного течения
- Отсутствие прямой корреляции между тяжестью нарушений состояния плода и состоянием матери

Этиология гестоза неизвестна

Теории:

- *Неврогенная* (болезнь адаптации)
- *Почечная* (ведущее звено – ишемия почек)
- *Плацентарная* (недостаточность инвазии)
- *Иммунологическая* (ведущее звено – неадекватный иммунный ответ)
- *Генетическая* (врожденные тромбофилии + предрасположенность к подобному ответу материнского организма на беременность)

Этиопатогенетические факторы преэклампсии

- Генетическая предрасположенность
- Синдром дезадаптации
- Нарушения плацентации
- Аутоиммунные нарушения
- Врожденные тромбофилии
- Эндотелиальные повреждения (эндотелиоз)
- ДВС синдром

Факторы риска развития гестоза (Michael B Brooks, 2004)

- Возраст: младше 18 и старше 35 лет
- Первая беременность
- Семейная предрасположенность
- Многоплодие
- Низкий социально – экономический статус
- Системные заболевания соединительной ткани
- Гестационный диабет
- Почечные заболевания до беременности
- Артериальная гипертензия
- Трофобластические заболевания

Экстрагенитальные заболевания, на фоне которых повышен риск возникновения гестоза

- **Артериальная гипертензия вне беременности (25%)**
- **Патология почек (до 80%)**
- **Аутоиммунные заболевания (67%)**
- **Диабет (22%)**
- **Дислипидемия (17%)**
- **Ожирение (17%)**

Классическая триада симптомов гестоза

- **Отеки** — общее и чрезмерное накопление жидкости в тканях после 12 часового отдыха в постели. *Механизм – альбуминурия, снижение онкотического давления, выход жидкости в интерстициальное пространство*
- **Протеинурия** — симптом, возникающий во время беременности при отсутствии артериальной гипертензии, отеков и предшествующего инфекционного или системного заболевания почек. *Механизм – поражение почечных клубочков с повышением проницаемости базальной мембраны капилляров.*
- **Гипертензия** — симптом, развивающийся во время беременности или в первые 24 часа после родов у женщин с ранее нормальным АД. *Механизм – сосудистый спазм и гипердинамическая систолическая функция сердца.*

Клинические критерии гестоза

- **Отеки** (могут быть критерием, если не исчезают после ночного сна или 24 часового пребывания в постели)
- **Протеинурия** – уровень белка в моче выше 0,3 г/л
- **Гипертензия** – повышение АД выше уровня 135 и 85 мм.рт.ст.

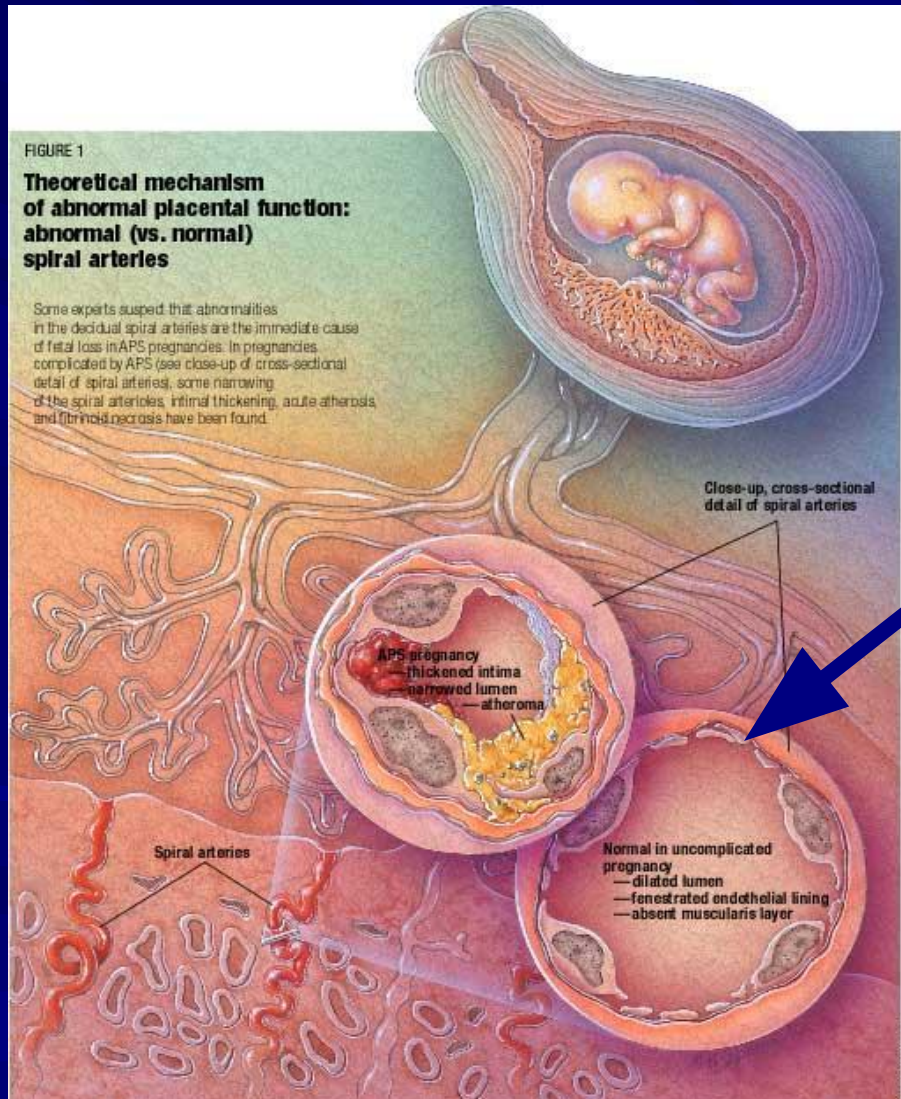
! У гипотоников повышение систолического АД выше 30 мм.рт.ст. от исходного уровня, диастолического АД на 15 мм.рт.ст.

Шкала тяжести гестоза (Гоеске в модификации Г.М. Савельевой)

Симптомы	0	1	2	4
Отеки	Нет	На голеньях, патологическая прибавка массы тела	На голеньях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	0,033-0,132	0,132-1,0	1,0 и более
Систолическое АД	Ниже 130	130-150	150-170	170 и выше
Диастолическое АД	Ниже 85	85-90	90-110	110 и выше
Срок появления гестоза	-	36-40	35-30	24-30
Гипотрофия плода	-	-	Отставание на 1-2 недели	Отставание на 3 недели и более
Фоновые заболевания	-	Проявления до беременности	Проявление во время беременности	Проявление до и во время беременности

Легкая степень до 7 баллов, средней тяжести 8-11, тяжелая степень – 12 и выше

Неосложненная беременность



- *Расширение просветов спиральных артерий*
- *Отсутствие мышечного спазма*
- *Атромботическое состояние эндотелия*
+ отсутствие гиперкоагуляции

Наилучшие условия для циркуляции крови и газообмена в фетоплацентарной системе

Причины неполноценной инвазии трофобласта на ранних этапах гестации

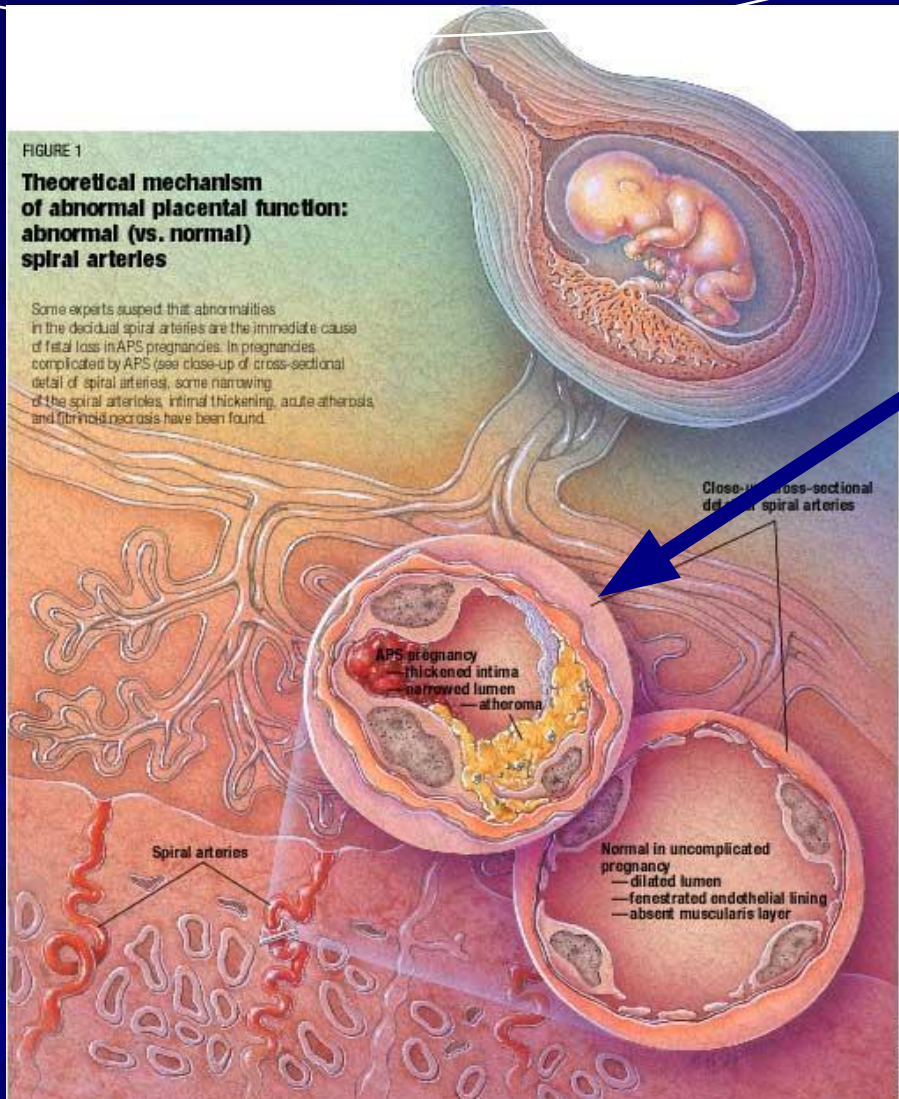
- Иммунологические (алло- и аутоиммунные)
- Гормональные (в частности, НЛФ)
- Анатомические
- Тромбофилии (врожденные и приобретенные)
- Воспаление, инфекция, как триггер иммунологических нарушений

Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов



НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССА ИМПЛАНТАЦИИ

Повреждающее воздействие факторов на эндотелий сосудов



- **Нарушение атромбогенности эндотелия**
- **Спазм спиральных артерий**
- **Атероз и фибриноидный некроз интимы сосудистой стенки**

+ **Гиперкоагуляция**

Тромбоз сосудов

Прямое повреждающее воздействие на трофобласт

Нарушение газообмена, ограничение роста и инвазии трофобласта, снижение гормонопродуцирующей функции плаценты

3 иммунологических механизма нарушения плацентации

- ❖ Поражение антителами (АФС, сенсibilизация к ХГЧ, сенсibilизация к прогестерону)

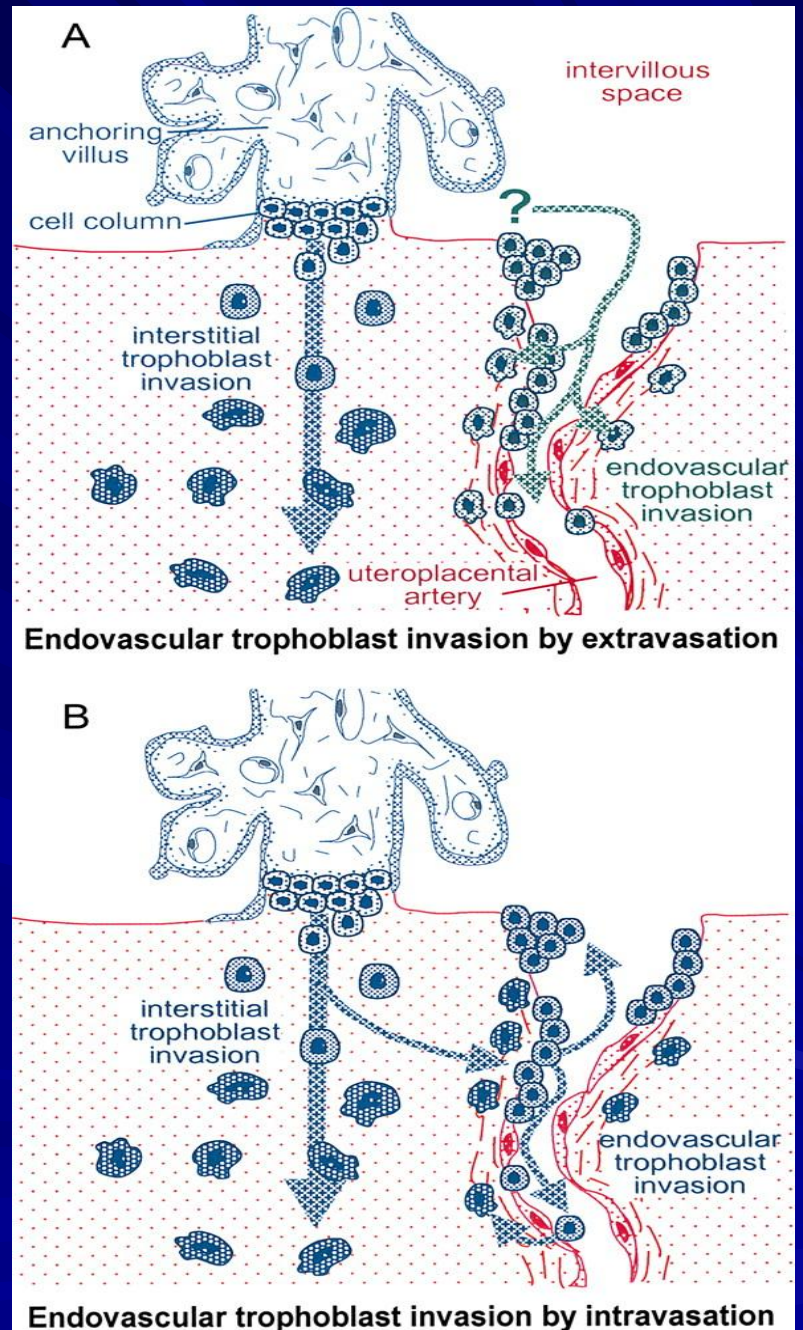
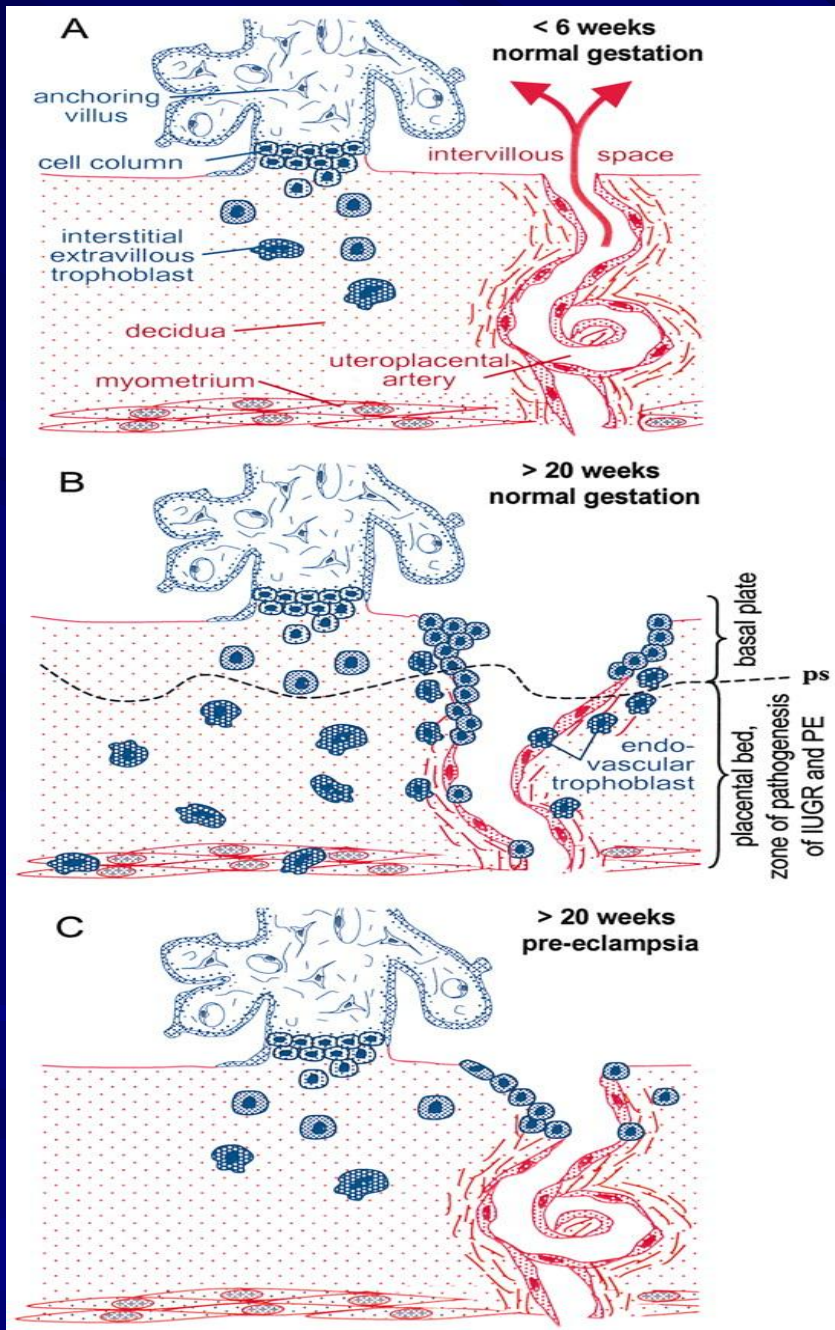
- ❖ **Инициированное Th1** ответом

гормональные нарушения, инфекционные факторы, HLA совместимость

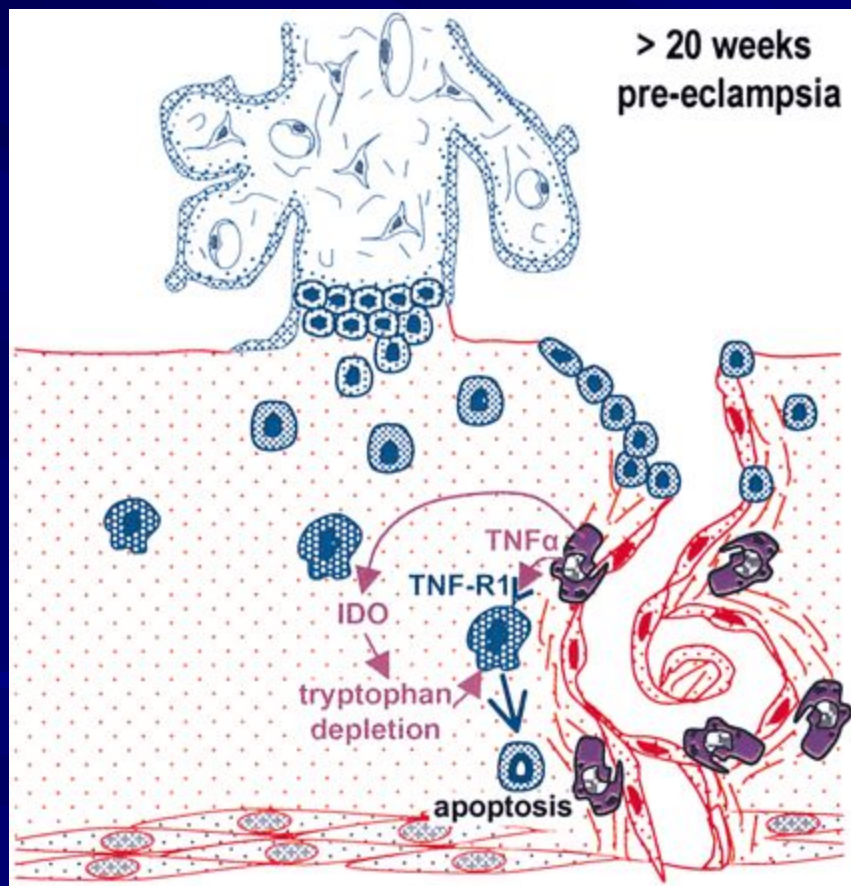
- ❖ **Атака натуральными киллерами (NK клетками)**

Основные патогенетические звенья развития гестоза

- **Неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии в первом триместре беременности** (приобретенные факторы, генетическая предрасположенность?)
- **Снижение кровотока в межворсинчатом пространстве, спазм спиральных артерий**
- Развитие гиперкоагуляции, повышение агрегации тромбоцитов, микротромбоз
- Гипоксия, поражение эндотелия, высвобождение вазоактивных медиаторов – тромбоксана, серотонина, эндотелина, недостаток эндотелиального расслабляющего фактора (регуляция высвобождения оксида азота)
- **Генерализованный сосудистый спазм**
- Повышение ОПСС, уменьшение сердечного выброса, гиповолемия
- Снижение кровотока и клубочковой фильтрации почек, снижение печеночного кровотока
- Вторичное нарушение кровотока в плаценте
- Эндотоксемия
- Недостаточная перфузия тканей, нарушение функциональных свойств клеточных мембран, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции.



В основе формирования гестоза ЭНДОТЕЛИОЗ (иммунное воспаление эндотелия)



Первая волна инвазии
цитотрофобласта – 6-8 недель

Вторая волна инвазии
цитотрофобласта -16-18 недель

В основе патогенеза гестоза –
недостаточность второй волны
инвазии трофобласта (ключевые
клетки макрофаги и Т лимфоциты
материнского организма)

Преэклампсия (Серов В.Н. и соавт., 2002 г.)



Одно из важных звеньев патогенеза гестоза – повреждение мембран клеток

Изменение функционирования мембранных каналов - в первую очередь Ca^{++} , а также – Na^+ , K^+ , Mg^{++} .

Массивное проникновение Ca^{++} в клетку

Вазоконстрикция

Мышечный спазм

Энергетический «голод»



**Ишемия тканей, гипоксические
изменения, индукция апоптоза**

Клинико-лабораторные признаки гестоза (Серов В.Н. и соавт.)

- **Гиповолемия** (снижение объема плазмы по сравнению с должным приростом более, чем на 30%)
- Сопряженные с гиповолемией нарушения гемодинамики - ↑ОПСС, среднего АД, ЧСС, давления заклинивания в легочной артерии, ↓ЦВД
- Нарушения микроциркуляции и реологии (↑Hb ↑ Ht, ↓тромбоцитов, усиление агрегации тромбоцитов, изменения уровня лейкоцитов и формулы, повышение проницаемости сосудистой стенки, гипоальбуминемия, диспротеинемия, хрон.ДВС)
- **Нарушение функции почек** (олигурия, протеинурия, нарастание в плазме уровня мочевой кислоты, креатинина, азота мочевины)
- **Нарушение функции печени** (возрастание АСТ, АЛТ, ЩФ, снижение альбумина)
- **Перфузионно-диффузионная недостаточность плаценты и дистресс плода**

Обследование

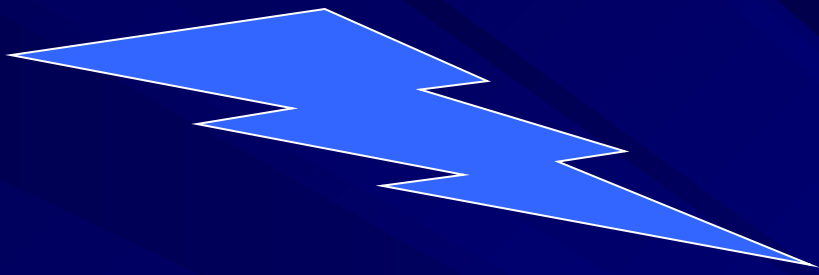
- **Обязательные методы исследования:** измерение массы тела, АД на обеих руках, пульса, диуреза, клинический анализ крови + тромбоциты, анализ суточной мочи на белок, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, электролиты, остаточный азот, холестерин, непрямо́й и прямо́й билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, триглицериды), гемостазиограмма
- **Дополнительные методы исследования:** суточное мониторирование АД, ЭКГ, УЗИ, доплерометрия (после 24 нед. беременности), КТГ (после 33 недель беременности), глазное дно, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, бак. посев мочи, исследование микрофлоры матери (ПЦР, бак. посев из цервикального канала, микроскопия вагинального мазка)

Характерные для гестоза изменения лабораторных данных

- Протеинурия (белок в моче выше 0,3 г/л)
- Гипопротеинемия, гипоальбуминемия (уровень белка ниже 60 г/л)
- В биохимическом анализе крови – возможно повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина, мочевины
- Прогрессивное снижение числа тромбоцитов ($160 \times 10^9/\text{л}$ и менее), повышение гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лимфопения
- Изменения в системе гемостаза – гиперфибриногенемия, снижение АЧТВ, повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция (по данным ТЭГ), повышение маркеров внутрисосудистого свертывания (РКМФ, Д-димера, ПДФ)
- Снижение уровней естественных антикоагулянтов – протеина С, S, антитромбина – III
- Активация перекисного окисления липидов
- Нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла

Преэклампсия (объективные критерии)

- Систолическое АД 160 мм.рт.ст. и выше, диастолическое 110 мм.рт.ст. и выше
- Протеинурия до 5 г в сутки и более
- Олигурия (объем мочи в сутки менее 400 мл)
- Тромбоцитопения (ниже $100 \times 10^9/\text{л}$)
- Гипокоагуляция
- Повышение активности печеночных ферментов
- Гипербилирубинемия
- Гипокинетический тип материнской гемодинамики – генерализованный сосудистый спазм,



«Подобно вспышке молнии»
перевод с греческого

- **Эклампсия** – развитие судорожного синдрома у беременных с преэклампсией и во время родов, а также в ближайшие 48 часов после родов (Серов В.Н. и соавторы 2002 г)
- *Преэклампсия и эклампсия – это ситуация скачкообразно изменившейся и глубокой патологии со стороны ЦНС (цитотоксический отек головного мозга, нарушение метаболизма и ионного гомеостаза) – Сидорова И.С., 2003*

HELLP синдром

(Hemolysis, Elevated liver enzymes,
low platelet count)

- 4-12% при тяжелом гестозе и эклампсии
- Высокая материнская смертность до 75% и перинатальные потери
- Чаще развивается в сроках 33-35 недель беременности
- В 30% случаев отмечается в послеродовом периоде
- Стремительное нарастание симптомов полиорганной недостаточности

HELLP синдром

- Клинические проявления различны, отсутствует специфичность.

Головная боль, утомляемость, ступор, боль в эпигастрии и правом подреберье, рвота, окрашенная кровью, нарастающая желтуха, кровоизлияния в кожу, под капсулу печени, в брюшную полость, судороги, кома. Может быть начало с отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечения.

- **Лабораторные признаки:** АСТ более 200 ЕД/л, АЛТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л, Тромбоцитопения – менее 100×10^9 /л, антитромбин III ниже 70%, внутрисосудистый гемолиз, повышение уровня билирубина, снижение уровня фибриногена, увеличение содержания мочевины, креатинина, гипогликемия, увеличение протромбинового времени и АЧТВ.

Острый жировой гепатоз беременных

(1 случай на 13000 родов)

Материнская смертность 60-85 %

- **Дожелтушная стадия** – стертое атипичное течение гестоза.

Жалобы на слабость, тошноту, рвоту, боли в животе, кожный зуд, мучительную изжогу, рвоту кофейной гущей (ЭГДС – язвы пищевода)

- **Желтушная стадия** — жалобы, характерные для дожелтушной стадии + интенсивная желтуха, уменьшение печени в размерах, накопление жидкости в плевральной, брюшной полостях, присоединяется почечная недостаточность
- **Острая печеночная и почечная недостаточность, ДВС синдром.** Сознание сохраняется долго, массивные кровоизлияния в поджелудочную железу, мозг, кровотечения из матки, других органов, метаболический ацидоз.

ОЖГБ (лабораторные данные)

- Гипербилирубинемия за счет прямой фракции
- Гипопротеинемия (менее 60 г/л)
- Гипофибриногенемия (менее 2 г/л)
- Трансаминазы увеличены незначительно
- Резкое снижение антитромбина III
- Лейкоцитоз ($20-30 \times 10^9/\text{л}$)
- Метаболический ацидоз

- Морфологически – жировая дистрофия гепатоцитов без некроза

Лечение гестоза средней тяжести и тяжелых форм

- Госпитализация в стационар, при преэклампсии – в реанимационное отделение или ПИТ
- Восстановление функции жизненно-важных органов (сернокислая магнезия, как препарат выбора при преэклампсии, седативная, гипотензивная терапия, инфузионно-трансфузионная терапия в качестве восстановления объема плазмы, вопрос об использовании диуретиков решается только после восстановления ОЦП)
- Быстрое и бережное родоразрешение (преимущественно путем операции кесарево сечение)

Использование сернокислой магнезии

- Эклампсия и преэклампсия являются жизненными показаниями для срочной терапии магнием, утвержденной ВОЗ.
- Терапия выбора, обладающая противосудорожной, антигипертензивной, седативной активностью.
- Начальная доза магния 2,5 г сухого вещества, общая суточная доза магния составляет 12 г в/в под контролем частоты дыхания, почасового диуреза, активности коленных рефлексов

Магнезиальная терапия при преэклампсии

- **Стандартная зарубежная схема для лечения преэклампсии: 4 г в/в и 10 г в/м с последующим назначением либо 5 г в/м каждые 4 часа, либо поддерживающей в/в инфузии 1–2 г/час**
- **Снижение доз в 2 раза оказалось эффективным при минимуме побочных эффектов** [Begum R., Begum A., Johanson R. A low dose («Dhaka») magnesium sulphate regime for eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 (11): 998–1002]

Доказательная медицина

- **Изучен противосудорожный эффект магния сульфата у женщин с преэклампсией. Плацебо контролируемые исследования (проанализировано 6 исследований), участвовали 11 444 женщины. Доказано, что применение этого препарата снижает риск материнской смертности.**

(Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004)

- **Эффект магния сульфата был сопоставлен с фенитоином. Проанализировано 6 исследований, участвовало 897 женщин. Выявлена большая эффективность магниальной терапии, достоверно снижалась частота аспирационной пневмонии, ИВЛ, пребывания в ПИТ.** (Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004).

Эффект препаратов магния при гестозе

- **Дезагрегантное действие** (за счет подавления синтеза тромбоксана А₂, усиления активности простациклина)
- **Антагонизм с кальцием**
 - снижение вазоконстрикции - дилатация сосудов
 - улучшение фето-плацентарного, системного, церебрального кровотока
 - **Повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови** – известно, что концентрации кальцитонина и паратиреоидного гормона снижаются у женщин с преэклампсией

[Halhali A., Wimalawansa S.J., Berentsen V. et al. Calcitonin gene– and parathyroid hormone–related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. Obstet Gynecol 2001; 97 (6): 893–897]. :

Эффект препаратов магния при гестозе (продолжение)

- Седативный эффект
- Диуретическое действие
- Противосудорожная активность
- Спазмолитический эффект
- Гипотензивное действие

При использовании препаратов магния в/в контролировать:

- *Частоту дыхания не менее 15-16 в минуту*
- *Количество выделяемой мочи – не менее 30 мл в час*
- *Частоту пульса – не менее 60 уд. в минуту*
- *Наличие коленных рефлексов (их угнетение предшествует угнетению центра дыхания)*

Интенсивная терапия эклампсии

- Цели: прекратить судороги, восстановить проходимость дыхательных путей, обеспечить безопасность матери и плода
- Обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, клинический анализ мочи (суточная потеря белка), глазное дно
- Лечебно-охранительный режим, пункция и катетеризация периферической вены.
- СУЛЬФАТ МАГНИЯ: внутривенно медленно в течение 15-20 минут вводят 6 грамм (24 мл 25% раствора), затем 2 грамма в час (8 мл 25% раствора). При сохранении судорог вводят 2-4 грамма внутривенно в течение 5 минут (8-16 мл 25% раствора). При повторении судорог внутривенно вводят 450 мг барбитуратов в течение 3-х минут и перевод на ИВЛ. Магнезиальная терапия продолжается в родах и послеродовом периоде (не менее 48-72 часов). Дополнительно: в/в диазепам от 10 до 30 мг, в/в нимодипин (нимотоп) 30 мг, при необходимости контролируемое снижение АД (нитропруссид натрия)
- Отмена магнезиальной терапии: прекращение судорог, отсутствие судорожной готовности, нормализация АД и диуреза, позитивные изменения глазного дна.
- Перевод на самостоятельное дыхание: восстановление сознания, отсутствие судорог без применения препаратов, возможность самостоятельно удерживать голову 5 секунд, стабильная и управляемая гемодинамика

Использование магния, как нейропротектора

- **Перинатальное повреждение мозга у плода (реакция на гипоксию при гестозе)**

Патогенез:

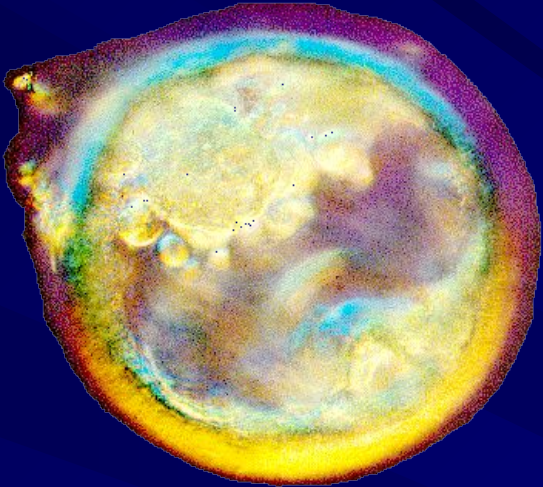
- активация симпато–адреналовой системы
 - централизация кровообращения
 - падение сердечного выброса и степени мозговой перфузии
 - торможение окислительного фосфорилирования
 - нарушение ионного градиента с массивным поступлением кальция внутрь клетки
 - избыток внутриклеточного кальция ведет к повреждению нервных клеток и острому дефициту энергетических запасов клетки
 - **Результат: Резкое снижение биосинтеза белка в мозге плода.**
-
- **В числе эффективных мероприятий при ишемии головного мозга – применение препаратов магния. Нейропротективный эффект магния был доказан в эксперименте, он связан с подавлением апоптоза нейронов** [Sameshima H., Ikenoue T. 2001].
 - **В ряде клинических исследований отмечена способность магния защищать мозг и у новорожденных**
[Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury. J Perinat Med 2000; 28 (4): 261–285 Matsuda Y., Kouno S., Hiroyama Y. et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 91 (2): 159–164].

Профилактическое использование препаратов магния

- Метаанализ 5 плацебо контролируемых исследований с участием 352 женщин (использовались соли магния лактат и цитрат в суточной дозе 300 мг) доказал безопасность и эффективность этих препаратов для профилактики магниевого дефицита и ликвидации судорог ног (Young GL, Cochrein Database Syst. Rev., 2002(1) CD000121).

Исследования Л.И. Ковач, 1991

- Двойное слепое исследование
- 856 беременных
- 360 мг магния ежедневно до 16 недель беременности сравнивалось с плацебо
- Достоверное снижение частоты преждевременных родов, ЗВРП, преэклампсии в группе, принимавшей магний.



Магний - незаменимый кофактор более чем 300 энзиматических реакций

- Синтез ДНК, ферментов, нейротрансмиттеров
- Связывание гормонов с рецепторами
- Работа аденилатциклазной системы
- Биосинтез АТФ
- Участие в синтезе паратгормона

- 1- индометацин
- 2- β-миметики
- 3- прогестерон
- 4 - магний



Токолитический эффект магния

Магний в предотвращении преждевременных родов

- **Метаанализ, обобщивший результаты 6 исследований, в которых участвовали 2637 беременных женщин, показал благоприятное влияние магния на течение беременности и развитие плода. В сравнении с плацебо пероральное применение препаратов магния, начиная с 25 недели беременности, приводило к значительному снижению частоты преждевременных родов**

(Kovacs L.M., Molnar B.G., Huhn E., Bodis L. Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft: eine prospektive, randomisierte doppelblindstudie. Geburtsh u Frauenheilk 1988; 48: 595–600)

Антитромботический эффект магния:

- активация синтеза простациклина
- подавление тромбоксана A₂
- стабилизация фибринолиза
- угнетение выброса катехоламинов из депо

Магний во время беременности

- Снижение тонуса матки (расслабление клеток)
- Вазодилатация, улучшение кровотока в сосудах плаценты
- Снижение агрегации тромбоцитов (повышение активности простаглиннов, снижение активности тромбоксанов)
- Адекватное функционирование ЦНС, периферической нервной системы, регуляция сосудистого тонуса
- Регуляция функции кишечника
- Повышение устойчивости тканей плода к гипоксии, в том числе во время родов
- Снижение риска кровоизлияний в мозговую ткань у ребенка (энергетическая поддержка клеток)

Группы женщин, нуждающиеся в дополнительной терапии магнием

- В анамнезе - невынашивание беременности (ранние выкидыши, преждевременные роды)
- Гестоз в анамнезе
- **Угроза прерывания данной беременности**
- Многоплодная беременность
- Анатомические аномалии матки
- Состояние после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности
- **Дефицит магния, проявляющийся клинически**
- **Женщины с экстрагенитальной патологией – ГБ, заболеваниями сердца, гипертиреозом, СД, гипопаратиреозом, почечной патологией, синдромами мальабсорбции, спастическими запорами.**

Симптомы дефицита магния

- **Со стороны нервной системы** – депрессия, раздражительность, тревожность, бессонница, головные боли, атаксия, общая слабость
- **Со стороны сердечно – сосудистой системы** – боли в области сердца, склонность к гипертензии, тахикардии, аритмии, экстрасистолии, на фоне гиперкоагуляции, спазма сосудов
- **Со стороны ЖКТ** – дисфагия (затруднение глотания), спастические боли в кишечнике, запоры
- **Судороги, мышечная слабость, тремор, подергивания мышц**
- **У беременных женщин – повышенный тонус матки (угроза прерывания беременности), выше риск гестоза**

Магний



- **Внутриклеточный катион**, второй по количественному содержанию после калия, **65%** магния сосредоточено в костной ткани, **34%** - внутриклеточно, большинство в мышечной ткани, 25-30% магния связано с белками
- **Внеклеточно** локализуется только **1%** ионов магния (диагностика магниевого дефицита затруднена)

Содержание Магния

- в плазме крови – 0,8-1,2 ммоль/л,
- эритроцитах -1,65-2,65 ммоль/л,
- в моче - 2,27-5,8 ммоль/л,
- слюне - 0,08-0,53 ммоль/л

Гипомагниемия – ниже 0,7 ммоль/л

Лечение судорог 1,8-3,0 ммоль/л (Япония), в России допустимый уровень – 2,5-3,75 ммоль/л

Токсические эффекты магния –

3,5-5 ммоль/л, паралич дыхания 5-6,5 ммоль/л, нарушение сердечной проводимости – более 7,5 ммоль/л, остановка сердца – более 12,5 ммоль/л

Факторы риска дефицита магния

- **Несбалансированное питание** (рафинированная пища, газированные напитки, легкоусвояемые углеводы, мягкая вода)
- **Заболевания ЖКТ (нарушение всасывания магния)**
- **Алкоголизм** (нарушение всасывания протеинов + повышенная экскреция)
- **Систематическое употребление слабительных и диуретиков**
- **Заболевания почек** (снижение реабсорбции + повышенная экскреция)
- **Эндокринные заболевания – СД** (у 25% диабетиков - дефицит), **гипертиреоз, гипопаратиреоз**
- **Первичная идиопатическая гипомагниемия**
- **Повышенная потребность в магнии** (беременность, лактация, период активного роста)

Потребность в магнии 280-300 мг вне беременности, во время беременности 350-450 мг в сутки

- Какао - 442,2 Орехи - 310
- Соя, зерно - 249,7 Соевая мука - 265
- Крупа гречневая - 217,9 Овсяные хлопья - 133,5
- Крупа перловая - 46,7 Крупа ячневая - 39,5
- Крупа манная - 18,1 Фасоль - 168,9
- Горох очищенный - 128,0 Орехи грецкие - 74,5-134,0
- Миндаль сладкий - 131,1-152,0 Орехи лесные - 70,5-140,0
- Шиповник сушеный - 120,0 Шоколад десертный - 131,0
- Шоколад молочный - 58,9 Зеленый горошек консервированный - 91,2
- Фасоль зеленая консервированная - 25,1 Овощи свежие - 30,0
- Зелень петрушки - 19,3 Корень петрушки - 27,3
- Хлебцы хрустящие - 61,8 Хлеб белый - 13-20
- Яйцо куриное - 12,0 Картофель - 23,0
- Помидоры - 20,0 Яблоки - 9,0
- Свинина мясная - 27,0 Говядина - 22,0
- Молоко - 13,0 Сыр - 56,0

*мг на
100 г*

Сезонные источники магния

- **зимой** - мед, изюм, финики, курага, чернослив, орехи, какао, овсяная, пшеничная, гречневая, перловая каши;
- **весной** - укроп, петрушка, шпинат, зеленый салат;
- **летом** - вишня, черная смородина, горох, стручки бобов;
- **осенью** - арбуз, свекла, морковь;
- **круглый год** - семечки подсолнуха, тыквенные семечки.

Содержание магния в поливитаминах

- Элевит – 100 мг магния
- Матерна – магний в форме оксида – 50 мг
- Витрум пренатал форте – 25 мг магния
- Прегнавит – нет магния
- Леди-С формула для беременных – нет магния

Магне В6

- Содержит органическую соль – магния лактат (таблетки 48 мг Mg, ампулы 100мг Mg) вместе с витамином В6 (5 мг)
- Средняя суточная доза 4 таблетки или 2 ампулы раствора для приема внутрь
- Обладает спазмолитическим, седативным, антистрессовым, мягким послабляющим эффектом
- Хорошо переносится пациентками (отмеченный поб. эффект - диарея)

**Пролечено 200 женщин с угрозой прерывания
беременности
(данные проф. В.М. Сидельниковой, 2002 г.)**

Полиэтиологичная природа НБ

- **Гиперандрогения – 27%**
- **АФС и сенсбилизация к ХГЧ – 42%**
- **ИЦН – 32%**
- **Совместимость по системе HLA – 5,9%**
- **Особенности кариотипа супругов – 7%**

**В анамнезе от 2 до 12 самопроизвольных
прерываний беременности, в среднем 3,4 на
пациентку**

Результаты лечения препаратом Магне В6

- Уменьшение сроков пребывания в стационаре с 14,5 до 9,1 койко дня
- Снижение частоты гипотрофии плода на 10%
- Не отмечено тяжелой нефропатии
- У 85% женщин – нормализация сна, снижение тревоги, беспокойства
- У 65% - быстрая нормализация тонуса матки
- Нормализация работы кишечника у всех женщин

Профилактические мероприятия у пациенток групп риска

- Режим
- Диетотерапия
- Отдых «bed rest» с ранних сроков беременности
- Гепатопротекторы и антиоксиданты
- Профилактическое восполнение дефицита магния
- Антикоагулянты и антиагреганты под контролем гемостазиограммы
- Выявление и лечение фоновых заболеваний

Преимущества низкомолекулярных гепаринов

- **Не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению** (*связанную с иммунным ответом на образование комплекса гепарин – антигепариновый фактор тромбоцитов*)
- **Ниже риск развития остеопороза и гемorragических осложнений**
- **Снижают агрегацию тромбоцитов** (в отличие от гепарина)
- **Не проникают через плацентарный барьер**
- **Стимулирующее влияние на фибринолиз** (*благодаря усилению выброса в кровь тканевого активатора плазминогена*)