

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК **616.12-007.2: 618.3.4**

КИМ ОЛЬГА ВИТАЛЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ
БЕРЕМЕННЫХ С ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ**

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Специальность **5А510120** – Анестезиология и реаниматология
Диссертация на соискание академической степени магистра

Научный руководитель:
доц. Матлубов М.М.

Самарканд - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	3
Введение	4
Глава I. Обзор литературы	
1.1. Особенности изменения гемодинамики во время беременности на фоне пороков сердца.....	9
1.2. Методы кардиальной поддержки при подготовке беременных с пороками сердца к родоразрешению.....	13
1.3. Тромбопрофилактика у беременных с пороками сердца.....	20
Глава II. Материалы и методы исследования	
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	26
2.2 Методы исследования.....	34
Глава III. Сравнительная оценка влияния медикаментозной подготовки на основные функции жизнеобеспечения беременных с пороками сердца при родоразрешении	
3.1 Влияние на гемодинамику.....	37
3.2 Влияние на функцию внешнего дыхания и SpO ₂	41
3.3 Влияние на вегетативную нервную систему.....	45
Глава IV. Клиническая характеристика течения раннего постнатального периода новорожденных в условиях медикаментозной поддержки сердца у матерей	
4.1. Изменения массы тела, показатели шкалы Апгар и NACS у новорожденных, матери которых получали медикаментозную поддержку сердца.....	50
4.2. Сравнительная оценка влияния медикаментозной поддержки сердца матерей на сатурацию гемоглобина (SpO ₂), суммарный кортизол новорожденных.....	52
Заключение	54
Выводы	58
Практические рекомендации	59
Список используемой литературы	60

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	- адреналин
АМ_о	-амплитуда моды
АД_{сист}	- систолическое артериальное давление
ВЕ	- дефицит оснований
ВНС	- вегетативная нервная система
ВПС	- врожденные пороки сердца
ЗССС	- заболевания сердечно-сосудистой системы
ДО	- дыхательный объем
ДП	- двойное произведение
ЖЕЛ	- жизненная ёмкость легких
ИН	- индекс напряжения
ИЦ	- индекс централизации
КОС	- кислотно-основное состояние
КР	- коэффициент резерва
КРД	- коэффициент резерва дыхания
КФД	- коэффициент фармакологической дискоординации
МВЛ	- максимальная вентиляция легких
М_о	- мода
МОД	- минутный объем дыхания
НК	- недостаточность кровообращения
НУНА	- Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
ПС	- пороки сердца
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
pO₂	- парциальное напряжение кислорода
pCO₂	- парциальное напряжение углекислоты
САС	- симпато-адреналовая система
СДД	- среднее динамическое давление
САД	-среднее артериальное давление
СИ	- сердечный индекс
СН	- сердечная недостаточность
ФВ	-фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХСН	-хроническая сердечная недостаточность
ЧД	- частота дыхания
SpO₂	- сатурация крови кислородом -
ΔX	- вариационный размах

ВВЕДЕНИЕ

Особую трудность представляет собой родоразрешение у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и недостаточностью кровообращения, которая прогрессирует параллельно увеличению сроков гестации. Не случайно среди материнской смертности по Республике Узбекистан сердечно-сосудистая патология занимает стабильно второе место (по материалам отчета МЗ РУз за 2013 год).

Особенно остро эта проблема стоит у беременных, у которых риск неблагоприятного исхода особенно высок и зависит от оптимальной тактики акушера-гинеколога, кардиолога, анестезиолога-реаниматолога, а также степени тяжести сердечно-сосудистой патологии (Серманизова Г.К., 2010, А.А. Семенихин, Ё.Д. Ким, 2002, Мазур Н.А., 2003 World Health Organization. Maternal Mortality in 2005, Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Geneva: WHO 2007). Основной контингент беременных с СН имеет в анамнезе врождённые или приобретённые пороки сердца, миокардиты и ревмокардиты, перенесенные операции на сердце, что при определенных клинических ситуациях делают беременность нежелательной, а порой абсолютно противопоказанной (В.Я. Варганов, Н.Н. Хуторская, В.К. Бишаров и др., 2008).

Тем не менее, поток беременных с СН в родильные дома и кардиологические отделения не уменьшается, а увеличивается. В связи с этим особенно остро стоят вопросы разработки новых методов ведения таких больных, определения оптимальных сроков родоразрешения, оптимизации существующих способов анестезиологического пособия. Выбор метода родоразрешения у пациенток с СН довольно часто, решается в пользу операции «кесарево сечение». Выбор же анестезиологического пособия должен зависеть от степени выраженности СН, характера сердечной патологии, функционального состояния сердечно-сосудистой

системы и её резервных возможностей (Гуревич М.А, 2005, Шехтман, М. М., О.В. Козина, 2008., Siebronds C.C., Frederich P. 2007, Simon M.A. 2004).

Благодаря успехам профилактической медицины, отмечается тенденция к снижению числа беременных с ПС и увеличение оперированных пациентов с ПС фертильного возраста (Семенихин А.А., Кадыров Н.У., Халикова Г.Р., Баратова Л.З., 2008).

Одной из основных задач органов и учреждений здравоохранения является профилактика и снижение материнской и младенческой смертности, так как эти показатели имеют медико-социальную значимость и определяют уровень развития общества и здравоохранения (Братищев И.В., Науменко М.Г., Сологубов А.П., 2010).

Беременных с ПС относят к группе высокого риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Yadgarova K., 2009. Maternal mortality. Media centre WHO, 2012).

Согласно рекомендациям European Society of Cardiology (ESC) за 2007 среди беременных с ПС выделяют две группы риска – высокую и низкую. К группе высокого риска относят пациенток с СН III-IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) вне зависимости от причины заболевания. Чаще всего к заболеваниям, которые могут привести к развитию такой СН, относятся ПС, сопровождающиеся легочной гипертензией: тяжелые легочно-сосудистые заболевания с дефектами перегородок (синдром Эйзенменгера) или без них (материнская смертность достигает 30-50%). Неблагоприятный прогноз при этих состояниях определяется угрожающим для жизни ростом легочного сосудистого сопротивления вследствие легочных тромбозов или фибриноидных некрозов, которые развиваются очень быстро в дородовом и послеродовом периодах, и могут стать причиной смертельного исхода, даже у больных, которые ранее имели незначительно выраженную нетрудоспособность или совсем ее не имели

(Всероссийское научное общество кардиологов, 2009, European Society of Cardiology, 2003).

Органические заболевания сердца встречаются у беременных женщин с частотой 10–40 на 1000 человек. Приобретенные ревматические пороки сердца составляют, по данным разных авторов, от 75 до 90 % поражений сердца у беременных, из них наиболее часто встречаются пороки митрального клапана. Материнская смертность при легком митральном стенозе составляет < 1%, при тяжелом < 5%, при появлении фибрилляции предсердий возрастает до 17%. Частота выявления врожденных пороков сердца у беременных колеблется от 5 до 15 %. При беременности на фоне некорригированной тетрады Фалло материнская смертность достигает 7%, перинатальная – 22% (Мазур Н.А., 2003).

Учитывая вышеуказанное целесообразно разработать оптимальную схему интенсивной терапии для подготовки к родоразрешению и профилактики СН у беременных с ПС, что является очень важным для снижения материнской и перинатальной смертности.

Таким образом, разработка методов медикаментозной подготовки беременных с ПС является актуальной проблемой, требующей новых решений.

Цель исследования: Повысить эффективность превентивной медикаментозной поддержки сердечно-сосудистой системы у беременных с пороками сердца при родоразрешении.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку функционального состояния гемодинамики на этапах абдоминального родоразрешения при различных вариантах превентивной медикаментозной подготовки.

2. Изучить функцию внешнего дыхания, SpO₂ и вегетативную нервную систему беременных с пороками сердца на фоне комплексного применения β-адреноблокаторов пролонгированного действия, низкомолекулярных гепаринов, метаболически активных препаратов, торасемида и фолиевой

кислоты.

3. Дать клиническую характеристику течения раннего постнатального периода новорожденных при различных вариантах медикаментозной поддержки сердца у матерей.

Научная новизна: Обоснована роль медикаментозной подготовки беременных с пороками сердца при родоразрешении.

На основании клинико–электрофизиологических, лабораторно-инструментальных данных установлена высокая эффективность применения предложенной автором комплексной медикаментозной подготовки к родоразрешению беременных с пороками сердца.

Разработаны и научно обоснованы усовершенствованные варианты современной поддержки сердца беременных с пороками сердца при СН различной степени тяжести.

Исследовано влияние медикаментозной подготовки на основные системы жизнеобеспечения беременных с пороками сердца на этапах родоразрешения.

Изучено течение раннего постнатального периода новорожденных в условиях вариантов медикаментозной поддержки сердца у матерей.

Практическая значимость:

Определен рациональный подход к выбору метода медикаментозной подготовки беременных с пороками сердца при родоразрешении.

Внедрение в клиническую практику результатов исследования способствует решению важной практической задачи современного здравоохранения - улучшению результатов интенсивной терапии беременных с пороками сердца.

Изучены основные функции жизнеобеспечения беременных с пороками сердца на фоне применения β -адреноблокаторов пролонгированного действия, низкомолекулярных гепаринов, метаболически активных препаратов, торасемида и фолиевой кислоты.

Предложены принципы оптимизации медикаментозной подготовки

беременных с пороками сердца.

Апробация работы: Материалы проекта доложены и обсуждены на межкафедральном совещании кафедр анестезиологии и реаниматологии и курса детской анестезиологии и реаниматологии ФУВ СамМИ (2014 г)

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 1 журнальная статья, 7 тезисов (1 на иностранном языке).

Структура и объем работы:

Диссертация изложена на 76 печатных страницах, иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 149 источника, в том числе 75 литературы дальнего зарубежья.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности изменения гемодинамики во время беременности на фоне пороков сердца

Пороки сердца - любые нарушения строения сердца, в частности, изменения клапанов, перегородок между камерами сердца, крупных сосудов. Как следствие развиваются нарушения кровообращения, иногда очень тяжелые, даже несовместимые с жизнью. Пороки сердца возникают как вследствие врожденных нарушений развития сердца, так и в результате заболеваний сердца после рождения [2, 25, 59, 103].

Широко известно, что характерное для беременности увеличение ОЦК (до 30-50% от исходного и максимально к 20-24-й неделе беременности) создает условия для перегрузки миокарда объемом, а сама беременность является определенной «моделью» развития СН, что предъявляет повышенные требования к функциональному резерву миокарда. У беременных наиболее тяжелым осложнением ССЗ в целом и ПС в частности является СН [37]. Материнская и перинатальная смертность коррелирует с тяжестью ФК СН матери [81, 88, 123, 129, 143]. В связи с чем особое значение приобретает принципы подготовки СН к родам беременных с высоким риском развития.

При нормально протекающей беременности левый желудочек (ЛЖ) сердца матери расширяется, и развивается эксцентрическая гипертрофия. В ответ на объемную перегрузку увеличивается УО и ЧСС [106, 110].

ОЦК возрастает в течение всего периода беременности, начиная увеличивается уже в I триместре беременности и достигает максимума к 29-36 нед. Поскольку ОЦП увеличивается в большей степени (на 30-40%), чем возрастание объема эритроцитов (на 20-30%), возникает относительная дилуционная анемия с показателем Ht 32-34% [14].

У беременных с ПС риск тромбоэмболических осложнений остается высоким, [37, 111-116, 133, 134, 138], что сказывается на реологии крови и как следствие на гемодинамике.

УО возрастает в среднем на 25%, ЧСС – на 25%. Во время родов сокращения увеличенной матки сопровождается «аутоотрансфузией» в материнский кровоток 300 – 500 мл крови, что приводит к увеличению СВ. АД во время нормально протекающей беременности не повышается, что указывает на снижение ОПСС [3, 49, 50, 53, 87, 120].

После 20-й недели беременности матка сдавливает аорту и НПВ, особенно в положении на спине (у 90% женщин), хотя гипотензия в этом положении развивается только у 10% беременных. В результате этого снижается венозный возврат, СВ и маточно-плацентарный кровоток [5, 7].

Факторы, способствующие увеличению нагрузки на сердечно-сосудистую систему даже при нормально протекающей беременности у здоровой женщины, схематично можно представить следующим образом: увеличение массы беременной женщины (на 10-11%, то есть примерно на 10-11 кг); массы плода (примерно 3000 г, но может быть и больше); высокое стояние диафрагмы, приводящее к смещению оси сердца в горизонтальное состояние; пережатие крупных сосудов увеличенной маткой; возросшая эндокринная нагрузка; а также появление нового плацентарного кровообращения, приводящего к увеличению ОЦК [68, 70, 140, 141]. При такой схеме на фоне ПС прогноз без соответствующей медикаментозной поддержки сердца остается неутешительным [10, 51].

При ССЗ неспособность миокарда адекватно обеспечить увеличение УО проявляется возникновением тахикардии, что свидетельствует о сниженном сердечном резерве. Кроме того, тахикардия усугубляет гемодинамические нарушения, возникающие при замедленном наполнении левого желудочка (ЛЖ) [34, 37, 49].

Уже в течение первых трех месяцев беременности у женщины происходят заметные изменения в деятельности сердца:

производительность сердца возрастает на 40—50%, как за счет увеличения частоты сердечных сокращений (на 10—15 ударов в минуту), так и за счет повышения ударного объема на 30% (на 30—50 мл), а по данным некоторых авторов доходит и до 50% [72, 134]. МОС увеличивается и достигает максимума к 20 неделе беременности, составляя 6—7 л/мин (вне беременности — 3—3,5 л/мин). Общее периферическое сопротивление снижается на 20—25%, что связано с образованием плацентарного круга и сосудорасширяющим действием гормонов плаценты (прогестерона). Это вызывает снижение артериального давления, причем более выражено снижение диастолического давления [68, 132, 137].

Уменьшение вязкости крови и изменение ее реологических свойств, наиболее выраженное к 28-й неделе беременности, также способствует снижению АД [2, 33].

Центральное венозное давление практически не изменяется, но в последнем триместре беременности увеличенная матка сдавливает нижнюю полую вену, в результате чего возрастает давление в венах нижних конечностей. Одновременно повышается давление в венах позвоночного сплетения, вызывая расширение вен, а повышение внутрибрюшного давления приводит к переполнению эпидуральных вен [1, 14, 37, 49], что необходимо учитывать при проведении региональных методов обезболивания [135, 136].

Во время беременности относительно чаще возникают нарушения ритма — предсердные и желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, может развиваться замедление предсердно-желудочковой проводимости [1, 11, 48, 71], а при наличии ПС нарушения ритма встречаются еще чаще и имеют более тяжелое течение и прогноз.

У 50% женщин может выслушиваться систолический шум на верхушке сердца, у 12% — над легочной артерией (функциональные шумы при беременности) [1, 14]. Естественно при наличии ПС будут выслушиваться патологические шумы в зависимости от вида порока.

Во время родов производительность сердца возрастает: в I периоде родов на 30%, во II периоде — на 45%, сразу после родов она на 64% выше, чем в период предпотуг. Каждое сокращение матки увеличивает производительность сердца на 15—20% по сравнению с периодом между схватками. Между схватками показатели работы сердца напрямую зависят от обезболивания [42, 63]. На фоне эпидуральной анестезии в интервалах между схватками не отмечается увеличения сердечного выброса [27, 28, 35, 36, 40, 44]. Систолическое артериальное давление во время схватки повышается на 15—25 мм рт. ст., диастолическое — на 10—15 мм рт. ст., причем эти величины также зависят от качества обезболивания. У беременных, страдающих сердечными заболеваниями, снижены резервы сердца, и такая нагрузка на сердечно-сосудистую систему во время родов может спровоцировать развитие легочной гипертензии и отека легких. У таких больных необходимо проведение адекватного обезболивания родов, в частности, эпидуральной анестезии для предотвращения выброса катехоламинов, вызывающих спазм сосудов и усиление работы сердца. [31, 43, 63, 67, 111, 122].

В родах изменения ОЦК обычно отсутствуют, но оно заметно снижается (на 10-15%) в раннем послеродовом периоде. Однако у женщин, страдающих ССЗ, часто бывают отеки, в т.ч., так называемые, внутренние, и ОЦК может увеличиваться за счет поступления в кровеносное русло большого количества внесосудистой жидкости, что может привести к развитию СН, вплоть до отека легких. Из-за резкого выключения маточно-плацентарного кровообращения, устранения сдавления нижней полой вены сразу после рождения плода происходит быстрое увеличение ОЦК, которое больное сердце не всегда может компенсировать ростом сердечного выброса [3, 25, 144].

В период гестации развивается физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10-31% и после родов быстро возвращается к исходному уровню. К периоду

родоразрешения при одноплодной беременности работа левого желудочка (ЛЖ) приближается к нормальным условиям, при многоплодной она остается повышенной. Увеличение УО, скорости изгнания крови из сердца и снижение ОПСС – основные признаки гиперкинетического типа кровообращения. При таком типе кровообращения, по мнению исследователей, сердце работает в наименее экономичном режиме, и компенсаторные возможности ССС резко ограничиваются, особенно в условиях патологии [64].

В послеродовом периоде происходит перераспределение крови (в связи с уменьшением внутриматочного и внутрибрюшного давления). Гемодинамические изменения, связанные с беременностью, в большинстве случаев возвращаются к норме в пределах 1-3 суток после родоразрешения, но этот процесс может затянуться вплоть до 1 недели [68]. А при наличии ПС стабилизация гемодинамики, без должной коррекции может не только затянуться, но и привести к неблагоприятным последствиям.

1.2. Методы кардиальной поддержки при подготовке беременных с пороками сердца к родоразрешению

Учение о пороках сердца развивалось более двух столетий назад; изучены анатомические и функциональные нарушения сердца и кровообращения при различных пороках; разработана клиническая диагностика, иногда поразительно тонкая, отдельных форм пороков сердца. Однако еще в 1950 г. В. Ф. Зеленин, выражая мнение большинства клиницистов, писал, что в проблеме пороков сердца «...все еще имеется немало белых пятен». И действительно, в течение последнего десятилетия благодаря успехам радикального лечения и применению прямых физиологических методов исследования органов кровообращения проблема изучения и лечения пороков сердца претерпела коренные изменения [61, 122].

В настоящее время происходит проверка и критическая оценка достижений «классической» кардиологии в свете новых данных; требования диагностики -качественной и количественной - необычайно повысились; определение гемодинамических нарушений в клинике теперь почти не уступает по точности результатам физиологического эксперимента. Пассивное созерцание болезни уступило место энергичной и успешной борьбе с ней, причем год от года растет число пороков сердца, излечиваемых благодаря новейшим достижениям медицинской науки и техники [1, 2, 10, 15, 56, 88,145].

В патогенезе ПС ведущее значение отводится, прежде всего, поражению сердца, которое приводит к нарушению систоло-диастолической функции [125]. Итогом всех органических заболеваний сердечно-сосудистой системы является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), что определяет её высокую медицинскую, социальную и экономическую значимость [8, 9, 16, 18, 19, 74, 94, 133]. Активация вазоконстрикторных симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем не компенсируется в должной степени вазодилатирующими нейрогуморальными механизмами [21, 74]. В итоге наступает системная вазоконстрикция, которая на первом этапе действует как компенсаторный механизм, направленный на то, чтобы в условиях снижения сердечного индекса поддерживать достаточный уровень артериального давления и тем самым перфузию жизненно важных органов [17, 21-23, 95, 133]. В дальнейшем по мере прогрессирования ХСН стабильное повышение общего периферического сопротивления сосудов все более препятствует осуществлению нормальной насосной функции ЛЖ; возникает, и нарастает ремоделирование миокарда как за счет первичных изменений в сердце, так и под влиянием системной вазоконстрикции. Таким образом, замыкается цепь патологических звеньев, приводящая к прогрессированию ХСН и летальному исходу [65, 148]. Это стало основанием для изучения действия β -адреноблокаторов

при ХСН в контролируемых клинических исследованиях [46]. Положительное влияние на выживаемость больных ХСН было доказано, для трех β –адреноблокаторов – метопролола сукцината (MERIT-HF), бисопролола (CIBIS-II) и карведилола (COPERNICUS), которые доказали свою эффективность и безопасность, способность улучшать прогноз больных с ХСН и уменьшать число госпитализаций [4, 24, 60, 73, 119, 141]. Но применение у беременных карведилола не оправдано, так как карведилол обладает тератогенным свойством и, являясь неселективным β –адреноблокатором неблагоприятно воздействует на бронхо-легочную систему [20, 73].

Мало изученным остается вопрос о тактике применения бета-адреноблокаторов в период ХСН. Бета-адреноблокаторы являются важнейшей частью фармакотерапии стабильной ХСН [97, 130]. Благодаря снижению нейрогуморальной гиперактивности препараты этой группы при длительном применении приводят к улучшению систолической функции ЛЖ с увеличением фракции выброса (ФВ ЛЖ) на 29% [29, 75, 122], обратному ремоделированию в виде регресса массы миокарда и нормализации формы желудочков [128]. Многие крупные исследования (COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS-II, SENIORS) продемонстрировали способность (β -адреноблокаторов достоверно снижать смертность при ХСН. Вместе с тем, наличие отрицательного инотропного эффекта рассматривается в качестве основного аргумента для противопоказания к назначению этих препаратов при острой СН, что определяет необходимость их отмены при ОДХСН (острая декомпенсация ХСН). При этом вопросы о времени возобновления/начала лечения β -адреноблокаторами в период ОДХСН остаются в некоторой степени открытыми. В пользу как можно более раннего включения в комплекс терапии ОДХСН препаратов этой группы косвенно свидетельствует ретроспективный анализ исследований OPTIMIZE-HF, COMET и ESCAPE, показавший, что продолжение лечения или снижение дозы β -

адреноблокаторов на момент госпитализации по поводу ОДХСН в сравнении с их отменой, сопровождалось лучшим исходом [109].

В последнее десятилетие в терапии сердечной недостаточности стали активно применяться бета-адреноблокаторы, которые снимают избыточную симпатическую стимуляцию миокарда, десенсибилизируют бета-1 адренорецепторы миокарда, оказывают благоприятное влияние на релаксацию желудочков и внутрисердечную гемодинамику, уменьшают перегрузку кардиомиоцитов кальцием, снижают потребность сердца в кислороде, ингибируют перекисное окисление липидов и стабилизируют клеточные мембраны, обладают антиаритмическим эффектом [84, 101-105, 140]. Одним из бета-блокаторов, эффективность которого доказана в многочисленных исследованиях, является метопролол. Существует 2 формы метопролола: метопролола сукцинат (рекомендованная для лечения ХСН) и метопролола тартрат (короткого действия, наиболее часто применяемая форма, но не включенная в стандарты лечения ХСН) [5, 85].

Доказано, что, по меньшей мере, четыре липофильных β -адреноблокатора могут улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН, а также уменьшать их потребность в госпитализации [62, 64, 72]. Небиволол, наряду с карведилолом, бисопрололом и метопрололом сукцинатом (форма замедленного высвобождения препарата) является одним из рекомендованных препаратов для лечения ХСН [66, 77].

По данным исследования «ЭПОХА- ХСН» частота назначения (β -адреноблокаторов больным с ХСН II-IV ФК составляет только 8,3%. Во многом это обусловлено незнанием стандарта выбора препарата, назначения стартовой дозы, титрации дозы и наблюдения [64].

Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования неопровержимо доказали, что применение β -адреноблокаторов (БАБ) способно защитить кардиомиоциты от повреждающего действия норадреналина, снижать уровень провоспалительных цитокинов, риск смерти как от всех, так и сердечно-

сосудистых причин, увеличивать продолжительность жизни, уменьшать потребность в госпитализации по причине прогрессии ХСН [3, 19, 21, 61, 63, 125]. Исходя из этих данных, очевидно, что применение БАБ, представляется вполне обоснованным, патогенетическим принципом лечения ХСН.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (2001) доказательную базу применения β -адреноблокаторов составили 3 основных исследования: USCP-американская программа по карведилолу, CIBIS II с бисопрололом и MERIT HF- с замедленной формой высвобождения метопролола [13, 32, 45]. В национальных рекомендациях по ХСН (2002) β -блокаторов представлены, как одна из ведущих позиций в лечении ХСН [9, 22, 24, 146].

Наличие на фармацевтическом рынке значительного количества (β -адреноблокаторов,- различающихся как по эффективности, так и по экономическим характеристикам [47, 85], в сочетании с высокой распространенностью ХСН в современном обществе и ростом ее экономического бремени обуславливают актуальность обсуждения клинико- фармакоэкономической целесообразности применения бисопролола и метопролола сукцината.

Под влиянием β -адреноблокаторов ослабляются и прекращаются сокращения матки, уменьшается ЧСС, усиливается сократимость желудочков и предсердий и т.д. Тем не менее, в инструкциях Фармакологического комитета РФ по применению β -адреноблокаторов во время беременности имеется ряд ограничений [30, 31, 72].

Таким образом, отношение к применению β -адреноблокаторов неоднозначно.

Во многих сообщениях указывается на успешное применение β -адреноблокаторов при беременности, ни один из них не давал серьезных побочных эффектов, хотя для утверждения этого недостает длительно

контролируемого наблюдения [57, 100].

Несомненными плюсами β -адреноблокаторов является постепенное начало, отсутствие влияния на ОЦК, отсутствие постуральной гипотензии, уменьшение частоты возникновения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, снижение частоты развития тяжелой гипертензии, снижении частоты протеинурии. В то же время при применении β -адреноблокаторов в редких случаях у плода и новорожденного отмечены брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания, задержка внутриутробного развития плода. В связи с этим при назначении β -адреноблокаторов следует придерживаться следующих основных принципов [28, 46, 76, 96, 98, 99]:

1. Избегать назначения их в случаях, где это возможно.
2. Использовать минимально эффективные дозы.
3. При возможности прекратить прием препарата за 2-3 дня до родов, чтобы исключить его влияние на сократительную способность матки, а также предотвратить возможное влияние на новорожденного.
4. Стремиться использовать селективные β -адреноблокаторов.

Группа кардиоселективных β -адреноблокаторов (БАБ) – в меньшей степени связываются с β_2 -адренорецепторами и тем самым, не вызывают вазоконстрикцию и повышение тонуса матки, в то время как БАБ с наличием симпатомиметической активности (оксипрееналол, пиндолол) в меньшей степени могут являться причиной брадикардии, что делает эти препараты предпочтительными [80]. В плацебо-контролируемых исследованиях не выявлено негативного влияния метопролола на внутриутробное развитие плода. Атенолол вызывает отставание роста плода при применении в I триместре, поэтому его применение в ранние сроки следует избегать [89]. При применении препарата во II и III триместрах такого эффекта не наблюдалось. Хотя концентрации БАБ в грудном молоке приблизительно в пять раз выше, чем в сыворотке матери (будучи слабыми алколоидами, они аккумулируют в грудном молоке,

которое более кислое, чем сыворотка), количество заглатываемого младенцем молока незначительно [11, 31, 57, 90, 113].

По данным ряда авторов применение бета-блокаторов во время беременности не вызывает тератогенных и эмбриотоксических воздействий на плод. Применение бета-адреноблокаторов начиная со II–III триместра считается безопасным и может использоваться вплоть до родоразрешения [31, 57, 90].

Группа кардиоселективных бета-адреноблокаторов в меньшей мере связывается с β_2 адренорецепторами и тем самым не вызывают вазоконстрикцию и повышение тонуса матки. В плацебо-контролируемых исследованиях не выявлено негативного влияния метопролола на внутриутробное развитие плода [34].

Бисопролол и метопролола сукцинат проходят через фетоплацентарный барьер, однако применение этих препаратов в дозах не более 5 мг/сут и 50 мг/сут соответственно не оказывает выраженного депрессивного влияния на плод [11, 90, 113].

Одной из главных целей лечения сердечной недостаточности (СН) является устранение симптомов, возникающих из-за гемодинамических нарушений [124]. Основные клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) связаны с задержкой в организме натрия и воды, что приводит к увеличению объёма циркулирующей крови (ОЦК) и повышению диастолического давления в желудочках [125]. Поэтому для устранения симптомов нужно, прежде всего, добиться уменьшения ОЦК и давления наполнения (ДН) в желудочках (за счёт снижения венозного возврата к сердцу) [28, 78]. У большинства больных с СН поддержание должного натриевого баланса возможно лишь с помощью мочегонных препаратов (прежде всего петлевых диуретиков) [15, 35]. Диуретики уменьшают объём внеклеточной жидкости и диастолическое давление в желудочках [12, 92, 129]. При обострении СН внутривенное введение диуретиков позволяет добиться быстрой ликвидации явлений

венозного застоя и улучшения самочувствия больного. У компенсированных больных приём диуретиков уменьшает выраженность симптомов, улучшает переносимость физической нагрузки и функцию левого желудочка (ЛЖ) [86, 124]. Мочегонные показаны при сохранении симптомов СН, несмотря на прием БАБ (класс рекомендаций II а) [125].

1.3. Тромбопрофилактика у беременных с пороками сердца

Беременность является известным фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), так же как и родоразрешение: первые 6 нед. после родов риск тромбоза выше в 20–80 раз, а в первую неделю – в 100 раз по сравнению с беременностью [61, 75, 82, 85, 105, 130, 133, 134]. В настоящее время частота ВТЭО в акушерстве составляет от 0,5 до 2 на 1000 родов, но каждый случай вне зависимости от локализации представляет собой серьезную проблему для акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и сосудистых хирургов, что отражено и в множестве публикаций и руководств [39, 52, 79, 83, 85, 93, 107, 114, 125, 126, 127, 130, 133, 138]. Во время беременности необходимо учитывать ряд особенностей, связанных как с диагностикой, так и профилактикой и лечением [105, 107, 114, , 133, 134, 142]. Чрезвычайно важно обеспечить безопасность пациентки при использовании антикоагулянтов во время беременности, родоразрешения и проведения регионарной анестезии [127]. В послеродовом периоде, и нередко в течение длительного времени, возникает проблема адекватной тромбопрофилактики [33, 142]. В этих условиях выбор эффективных и безопасных препаратов для профилактики ВТЭО имеет особое значение, и в настоящее время основу тромбопрофилактики во время беременности составляют низкомолекулярные гепарины (НМГ) [79, 102, 104, 91, 93, 107, 131, 134].

Ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) на этом этапе отменяются. Другие пероральные антикоагулянты во время беременности в настоящее

время не рекомендуются (АССР, 2008, 2012) [105, 134]. Не имеет никакого отношения к тромбопрофилактике прием сулодексида.

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (НМГ) во время беременности, требует тщательного анализа реального риска ВТЭО, акушерской ситуации, риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития кровотечений 0,43–1,8%) и наличия противопоказаний [93, 134]. НМГ и НГ не проходят через плаценту и в этом отношении могут безопасно для плода использоваться во время беременности, однако НМГ перед НГ имеют неоспоримые преимущества, которые можно сформулировать следующим образом [33]:

- НМГ обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом по сравнению с НГ за счет меньшего связывания с белками плазмы, а за счет меньшего связывания с макрофагами и эндотелиальными клетками – более длительная продолжительность действия;

- высокая эффективность НМГ обеспечивается высокой биодоступностью – около 90%;

- в отличие от НГ многие эффекты НМГ не связаны с антитромбином III, что позволяет эффективно использовать их для тромбопрофилактики у пациенток с врожденным или приобретенным дефицитом этого физиологического антикоагулянта. К таким эффектам НМГ относятся: увеличение выпуска ингибитора пути тканевого фактора, взаимодействие с кофактором II гепарина, ингибирование прокоагулянтных эффектов лейкоцитов, активация фибринолиза, модулирование состояния сосудистого эндотелия [22, 23, 141];

- в отличие от НГ, у которого при подкожном введении в антикоагулянтном эффекте ингибирование Ха-фактора составляет 30%, НМГ ингибируют Ха-фактор на 100% как прямо, так и через увеличение содержания ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). TFPI как физиологический антикоагулянт обладает следующими свойствами: это

многодоменный ингибитор генерации протеаз, прямой ингибитор фактора Ха и эластазы, ингибитор активации тромбоцитов тканевым фактором и макрофагами, взаимодействует с липопротеинами низкой плотности, чтобы изменить их патологическую роль, с сосудистым эндотелием, модулирует эндогенные глюкозаминогликаны, нейтрализует эндогенный тканевой фактор [140, 141];

- имеется возможность применения НМГ амбулаторно и, в большинстве случаев, 1 раз/сут. Удобство применения самостоятельно пациенткой без постоянного лабораторного контроля;

- НГ можно применять только в стационаре, что существенно повышает стоимость лечения;

- при использовании НМГ отмечена меньшая частота гепарининдуцированной тромбоцитопении типа II, поскольку НМГ в меньшей степени связывается с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов;

- НМГ практически не вызывает остеопороза при длительном применении в связи с меньшим связыванием с остеобластами;

- на фоне применения НМГ в большинстве случаев отсутствует необходимость в контроле анти-Ха-активности;

- НМГ вызывают меньшее количество геморрагических осложнений. Во время беременности имеется ряд особенностей, которые существенно влияют на эффективность гепарина и НМГ, а именно:

- увеличение объема распределения;
- увеличение скорости клубочковой фильтрации;
- большее связывание гепарина с белками плазмы;
- у гепаринов более короткий период полужизни;
- более низкие пиковые концентрации в плазме.

В связи с этим американские и европейские эксперты предлагают применение «промежуточных доз», которые несколько выше профилактических, однако они ниже тех, которые используются для лечения ВТЭО:

- НГ каждые 12 ч для достижения анти-Ха-уровня 0,1 к 0,3 ЕД/мл.
- НМГ: дальтепарин 5 000 ЕД подкожно каждые 12 ч или эноксапарин 40 мг подкожно каждые 12 ч для достижения анти-Ха-активности 0,2–0,6 ЕД/мл [105, 134].

Следует учитывать, что различные НМГ приготовлены различными методами деполимеризации и отличаются в рекомендуемых дозах по фармакокинетическим свойствам и антикоагулянтному профилю и не являются взаимозаменяемыми (АССР, 2012) [134].

Антагонисты витамина К, например варфарин, могут быть назначены во время беременности только у пациенток с протезированными клапанами сердца и только на сроках от 13 до 34 нед. в дозе не более 5 мг/сут. Этой категории пациенток во время беременности может быть назначена ацетилсалициловая кислота для вторичной профилактики в дозе не более 75–100 мг/сут. [79, 104, 108, 104, 121, 131, 133, 134, 141].

Профилактические дозы НМГ отменяются за 12 ч до родоразрешения и могут быть возобновлены через 6–8 ч после родов при низком риске кровотечения (при высоком риске кровотечения вопрос решается индивидуально) [131].

Профилактические дозы нефракционированного гепарина могут быть отменены за 4 ч до родоразрешения при нормальном уровне АЧТВ [127, 134].

При оперативном родоразрешении в настоящее время в ~90% случаев применяется регионарная анестезия (эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная) и для профилактики такого серьезного осложнения, как эпидуральная гематома, необходимо тщательно соблюдать временные интервалы между введением антикоагулянтов и выполнением регионарной анестезии и удалением катетера из эпидурального пространства [41, 43, 49, 54, 55, 117, 135]. При применении нефракционированного гепарина регионарную анестезию можно выполнять через 4 ч после последней инъекции, продолжать после

операции также через 4 ч и удалять катетер из эпидурального пространства тоже через 4 ч после последней инъекции гепарина. При использовании профилактических доз НМГ регионарную анестезию можно выполнять через 12 ч после последней инъекции, после операции продолжать через 6–8 ч, а удалять катетер из эпидурального пространства только через 12 ч после последней инъекции НМГ. При применении лечебных доз НМГ все временные интервалы для применения регионарной анестезии составляют 24 ч [127, 134, 139].

Для безопасного применения антикоагулянтов во время беременности необходимо учитывать противопоказания [102, 104, 93, 130, 131, 134]:

1. Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью;
2. Активное кровотечение во время беременности или после родов;
3. Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты);
4. Тромбоцитопения (менее 75×10^9);
5. Ишемический или геморрагический инсульт в пределах 4 нед;
6. Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин./1,73 м²);
7. Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозно расширенные вены пищевода);
8. Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.).

Основные усилия по предотвращению тяжелых осложнений беременности должны быть направлены на раннюю диагностику и коррекцию нарушений в системе свертывания. Патогенетические подходы к профилактике осложнений на этапе планирования и ведения беременности включают: лечение гипергомоцистеинемии с применением активной формы фолиевой кислоты — метафолина — и витаминов группы В, коррекцию функции тромбоцитов антиагрегантами, применение антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при выявлении признаков активации внутрисосудистого свертывания крови,

антиоксидантов (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциале) [18].

Вышеизложенное подтверждает актуальность избранной темы и необходимость проведения комплексных исследований, направленных на объективную оценку эффективности вариантов превентивной кардиальной терапии беременных с ПС.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на основе клинических наблюдений, протоколов анестезий, карт послеоперационного наблюдения, а также комплекса клинико-функционально-биохимических исследований, проведенных до, во время и после родоразрешения.

Обследование и лечение беременных проводилось в родильном комплексе клиники СамМИ за период 2011-2013 годы. Всего клинические наблюдения охватывали 52 беременные с ПС преимущественно сочетанным митральным ПС с преобладанием стеноза, в возрасте от 18 до 38 лет, при сроках гестации 36-39 недель. В зависимости от способа медикаментозной подготовки все больные были разделены на 2 группы: основная -1-ая группа - 28 больных, и контрольная 2-ая группа - 24 больных. Больным I-ой группы медикаментозная подготовка проводилась следующим образом: метаболическая поддержка миокарда (Инозие-Ф 400 мг, панангин 10 мл) в сочетании с применением β -адреноблокаторов пролонгированного действия – метопрололом сукцинатом (12,5-50 мг/сут) или бисопрололом (1,25-5 мг/сут) дозу которых определяли величиной ЧСС, величиной системного АД (с учетом противопоказаний к данной группе препаратов); низкомолекулярного гепарина (эноксапарин 40 мг каждые 12 ч, так называемая «промежуточная доза», которая несколько выше профилактической, однако ниже лечебной), применение которого в обязательном порядке отменяли за 12 часов до операции. При признаках застоя в малом круге кровообращения назначали торасемид, дозу которого определяли суточным мониторингом объема мочи. Также с целью профилактики ДВС-синдрома и предупреждения развития неблагоприятных влияний, связанных с применением низкомолекулярного гепарина назначали фолиевую кислоту в дозе 5 мг в сутки. Больным II-ой

группы проводилась традиционная медикаментозная подготовка, включавшая применение сердечных гликозидов (дигоксин 0,25 мг/сут), антагонистов альдостерона (спиронолактон 25-100 мг/сут), нефракционного гепарина (5000 Ед/сут), рибоксина (10 мл/сут). Все больные были подвергнуты полным клинико-диагностическим исследованиям, необходимым параклиническим и биохимическим исследованиям.

Для выбора оптимального β -адреноблокатора больные I-ой группы были разделены на 2 подгруппы. В 1-ой подгруппе на фоне комплексной медикаментозной подготовки применяли бисопролол, во 2-ой группе- метопролола сукцинат (таблица 2.1.1.).

Таблица 2.1.1.

Схема назначения бисопролола и метопролола сукцината

Дни	Бисопролол, мг/сут, (n=14)	Метопролола сукцинат, мг/сут, (n=14)
1-й день	1,25	12,5
2-й день	2,5	18,75
3-й день	2,5	18,75
4-й день	3,75	25
5-й день	3,75	25
6-й день	5,0	5
7-й день	5,0	50

Как видно из таблицы 2.1.1. схема назначения бисопролола и метопролола сукцината была возрастающей, стартовая доза бисопролола 1,25 мг/сут, а метопролола сукцината 12,5 мг/сут, максимальные же дозы бисопролола 5,0 мг/сут, а метопролола сукцината 50 мг/сут. Из схемы видно, что дозировки обоих препаратов были равноценны.

По возрасту, степени СН, степени операционно-анестезиологического риска, срокам гестации, методике анестезии, характеру и длительности оперативного вмешательства, объему кровопотери и ее возмещению пациенты обеих изучаемых групп были однотипны, что позволило нам проводить их сравнительную характеристику.

Таблица 2.1.2.

Распределение женщин по ASA, объему кровопотери и степени СН

Признак	Основная группа	Контрольная группа
ASA	II-III	III
Объем кровопотери	250±20	270±10
Степень СН	II-III	II-III

Сроки пребывания в стационаре: средние сроки пребывания в стационаре 12±2.5 койко-дня.

Исходя, из цели и задач в основной группе больные изучены, дана клиническая оценка и проведено комплексное обследование и лечение.

При выборе тактики медикаментозной подготовки учитывали степень тяжести СН, сроки беременности, влияние на развитие и функциональное состояние плода (по данным УЗИ и кардиомониторирования).

Для установления диагноза выясняли: анамнез, возраст, срок беременности, течение беременности, сопутствующие экстрагенитальные и фоновые заболевания.

Возрастной состав больных представлен на рис.2.1.1

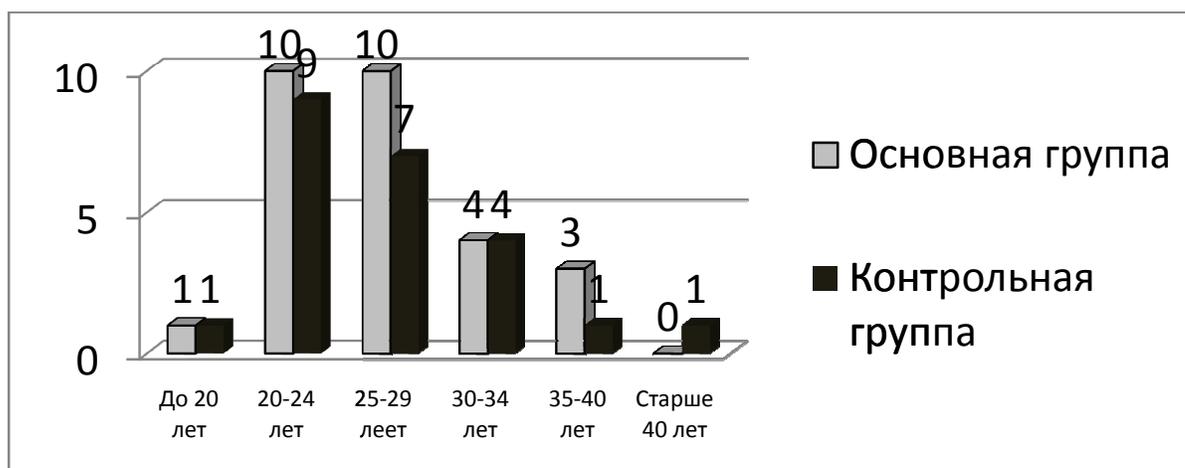


Рис 2.1.1 Распределение беременных женщин с пороками сердца по возрасту

Как видно из рис. 2.1.1 преобладающее большинство беременных было в возрасте от 25 и до 34 лет и только у 1 женщины возраст превышал 40 летний рубеж.

Сведения о соотношении первородящих и повторнородящих женщин представлены в рис 2.1.2.

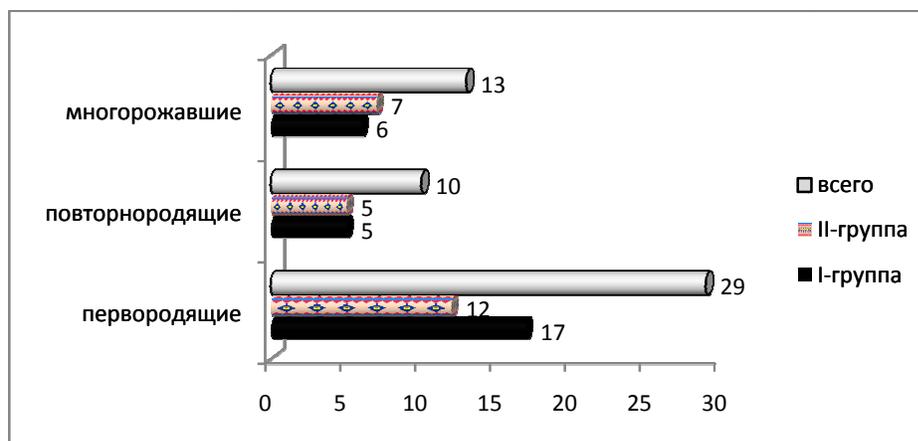


Рис 2.1.3 Соотношение первородящих, повторнородящих и многорожавщих женщин

Как видно из рис. 2.1.2 преобладающее большинство женщин было первородящие (29 наблюдений).



Рис 2.1.3 Распределение женщин по характеру экстрагенитальной патологии.

Как видно из рисунка 2.1.3 преобладающее число беременных женщин с пороками сердца страдали анемией.

Таблица 2.1.3.

Характер акушерской и сопутствующей гинекологической и хирургической патологии

№	Характер патологии	Группа		Всего
		Основная	Контрольная	
1.	Рубец на матке:	9	12	21
	1 рубец			
	2 рубца	6	2	8
	3 рубца	3	2	5
2.	Аномалия развития половых органов	1	0	1
3.	Киста яичника	1	0	1
4.	Предлежание плаценты	1	1	2
5.	Отслойка плаценты	0	1	1

Как видно из таблицы 2.1.1 основными показаниями к абдоминальному родоразрешению были рубцы на матке, киста яичника. Значительно реже наблюдали аномалию половых органов (двурогая матка), отслойку и предлежание плаценты.

Таблица 2.1.4

Характер сердечно-сосудистой патологии

Сердечно-сосудистая патология	Количество больных	%
Сочетанный митральный порок сердца с преобладанием стеноза левого атриовентрикулярного отверстия	15	28,8
Недостаточность митрального клапана	8	15,4
Сочетанный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности митрального клапана	7	13,5
Стеноз левого атриовентрикулярного отверстия	5	9,6
Дефект межжелудочковой перегородки	4	7,7
Стеноз устья легочной артерии	3	5,8
Дефект межпредсердной перегородки	3	5,8
Незаращение Боталова протока	2	3,8
Прочие	5	9,6
Всего	52	100

Как видно из таблицы 2.1.2 у преобладающего количества обследуемых наблюдался сочетанный митральный порок сердца с преобладанием стеноза левого атриовентрикулярного отверстия.

Все наблюдаемые нами пациентки готовились к абдоминальному родоразрешению. Женщины с ПС, у которых роды велись через естественные родовые пути в группу исследования включены не были.

Методика анестезии: Больным обеих групп проводилась сбалансированная эпидуральная анестезия сниженными концентрациями местных анестетиков с сохраненным самостоятельным дыханием. После премедикации димедролом (0,2 мг/кг) и дексаметазоном (0,07 мг/кг) на уровне L₂-Th₁₂ проводили пункцию-катетеризацию эпидурального пространства. После «тест-дозы» (2 мл 2% лидокаина) эпидурально фракционно вводили 16-18 мл 0,375% раствора бупивакаина с 1,4 мкг/кг фентанила. После пережатия пуповины вводили сибазон (0,07 мг/кг).

Исследование проводили на следующих этапах: 1-й этап – исходные показатели. 2-й этап – через 7 дней после начала медикаментозной

подготовки. 3-й этап – наиболее травматичный этап операции (после извлечения плода). 4-й этап – через 2 часа после абдоминального родоразрешения. 5-й этап – на следующий день после абдоминального родоразрешения

2.2. Методы исследования

Обследование всем больным проводилось клинико-аналитическим методом, обязательном порядке осмотр женщины невропатологом, терапевтом, окулистом, а также использовались аппаратные методы исследования. Клинико-аналитический метод базировался на ретроспективном анализе, анамнестических сведениях, объективных и клинико-лабораторных данных.

Данные лабораторно-инструментальных исследований включали:

1. Общий анализ крови (гемоглобин, количество лейкоцитов, тромбоцитов и др.);

2. Клинико-биохимическое исследование крови, в том числе, общий белок крови, мочевины и креатинина крови, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ) и др.;

3. Коагулограмма: свертываемость крови по Сухареву, ПТИ и ПТВ;

4. Общий анализ мочи;

5. Гемодинамические параметры (АД, САД, ЧСС, пульс);

6. , ЭКГ-диагностику проводили при помощи аппарата Геолинк ЭКЗТ-12-01, Япония;

7. Частоту сердечных сокращений (ЧСС), насыщение крови кислородом (SpO_2) измеряли непрерывно на этапах исследования с помощью монитора (UTAS UM-300, Украина)

8. Центральную гемодинамику изучали методом эхокардиографии с помощью аппарата ACCUVIXQX, Medison, Япония: УОС, ФВ.

МОС – рассчитывали: $МОС = УОС \times ЧСС$

Для изучения системы распределения крови рассчитывали УИ и СИ.

$$УИ \approx \frac{УОС}{S_{м^2}}; \quad СИ \approx \frac{МОС}{S_{м^2}}$$

Где: $S_{м^2}$ поверхность тела в $м^2$

9. Среднее динамическое давление (СДД) рассчитывали по формуле Хикэма:

$$Pm = \frac{A}{3} + Pd$$

где Pm-СДД, А - пульсовое давление, Pd – диастолическое или минимальное артериальное давление.

10. Об адекватности и эффективности функции внешнего дыхания судили по ЧД, ДО, МОД, МВЛ, которые определяли методом спирометрии при помощи сухого портативного спирометра ССП ТУ 64-1-2267-77, Россия.

11. Для оценки адекватности медикаментозной подготовки нами использовался также геометрический метод анализа вариабельности сердечного ритма (вариационная пульсометрия). В «реальном» времени проводили регистрацию и обработку ритмограмм. Изучали ΔX – вариационный размах; моду - M_o , амплитуду моды – AM_o , %.

Рассчитывали индекс централизации индекс напряжения (ИН)

$$ИН = \frac{AM_o}{2 \times \Delta X \times M_o}$$

12. Потребность миокарда в кислороде оценивали по двойному произведению (индекс Робинсона), принимая за норму 10-12 усл.ед.

$$ДП = \frac{AD_{сис.} \times ЧСС}{1000}$$

13. О функциональном состоянии почек и периферического кровообращения судили по диурезу, который рассчитывали из количества мочи выделенной за 1 час. На этапе абдоминального родоразрешения почасовой диурез вычисляли по формуле:

$$Дч = Дфмл * 60 / Тмин$$

Где Дч- Диурез в мл/кг/час, Дфмл- фактический диурез в мл/кг/мин, Тмин- длительность операции в минутах

14. При оценке детей при рождении использовали шкалу Апгар с определением состояния новорожденных на 1й и 5й минутах жизни и шкалу NACS через 1 час и 24 часа. Изучали также SpO₂ гемоглобина и

концентрацию суммарного кортизола пуповинной крови (радиоиммунный метод).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и коэффициента ранговой корреляции Спирмена, представленные в виде $M \pm m$: M – среднеарифметическое значение, m – среднеарифметическая ошибка. Статистически достоверными считались различия при $P < 0,05$, где P_1 – достоверность различий в сравнении с исходными величинами, P_2 – достоверность различий в сравнении с предыдущим этапом исследования, P_3 – достоверность различий между I и II группой, определяли достоверность различия при $P < 0,05$ и $P < 0,01$. Все таблицы внесены в программу Microsoft Office Excel 2003.

ГЛАВА III

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ НА ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ.

3.1. Изменения показателей гемодинамики при абдоминальном родоразрешении женщин с пороками сердца

Обеспечение гемодинамической стабильности – одна из важнейших задач стоящих перед анестезиологами-реаниматологами при проведении любых хирургических вмешательств, в том числе и при абдоминальных родоразрешениях, которые отличаются большой травматичностью, продолжительностью и технической сложностью, включая этап «перинатальной анестезии» (до извлечения плода). При этом полноценная медикаментозная подготовка организма рожениц с пороками сердца к хирургической агрессии должна быть гарантом гемодинамической стабильности. В то же время неполноценная медикаментозная подготовка может привести к чрезмерной активации симато-адреналовой системы (САС), грубым гемодинамическим нарушениям с резким нарушением маточно-плацентарного и общего периферического кровотока.

Сведения о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы пациенток I-ой группы через 7 дней после начала применения бисопролола или метопролола сукцината в соответствующих дозах представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Изменения показателей гемодинамики у пациенток I-ой группы через 7 дней после начала применения бисопролола или метопролола сукцината.

Показатель гемодинамики	Бисопролол, (n=14)	Метопролола сукцинат, (n=14)
ЧСС в минуту	76,8±1,1*	79,7±1,3*
ДП, усл.ед	7,1±0,34*	7,21±0,3*
СДД, мм.рт.ст.	76,1±1,6*	77,2±2,1*
СИ, л/мин×м ²	3,15±0,06*	3,12±0,09*
УИ, мл/м ²	35,9±2,9*	35,1±2,2*
ФВ, %	66,2±0,7*	64,2±0,9*
Почасовой диурез, мл/кг/час	1,12±0,5*	1,09±0,4*
Примечание * - достоверность различий $p_1 < 0,05$ по сравнению с исходными величинами;		

Как видно из таблицы 3.2. достоверных различий по влиянию на гемодинамические показатели бисопролола и метопролола сукцината не отмечалось. В связи с чем больным I-ой группы назначали как бисопролол, так и метопролола сукцинат.

Сведения о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы женщин, подвергшихся абдоминальному родоразрешению на этапах исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Изменения показателей гемодинамики у беременных с пороками
сердца на этапах абдоминального родоразрешения

Изучаемый показатель	Группы	Значение показателей на этапах исследования				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
ЧСС в минуту	I	112,6±1,2	78,8±1,2*	80,4±1,3*	79,2±1,3*	78,3±2,1*
	II	111,8±1,3	95,6±1,7*	98,2±1,5*	97,6±1,2*	96,4±1,3
ДП, усл.ед	I	12,18±0,28	7,15±0,33*	7,46±0,41*	7,19±0,34*	6,98±0,21**
	II	12,17±0,32	9,42±0,29	10,04±0,41	9,7±0,25	9,48±0,34
СДД, мм.рт.ст.	I	82,6±3,1	76,8±1,9	87,8±1,4	79,6±2,4	78,2±2,9
	II	81,9±1,7	80,6±1,9	92,3±1,6*	89,4±1,4*	88,4±1,6*
СИ, л/мин×м ²	I	2,91±0,13	3,13±0,08*	3,22±0,12**	3,51±0,21**	3,49±0,16
	II	2,85±0,15	2,84±0,12	2,98±0,16*	2,82±0,12	2,74±0,14*
УИ, мл/м ²	I	30,8±2,1	35,7±2,6	35,9±1,8	35,9±1,9	36,2±2,6
	II	31,2±1,9	33,2±2,0	33,7±2,6	33,2±2,1	33,6±2,0
ФВ, %	I	56,5±0,7	65,1±0,8	66,4±1,8	68,6±0,5*	72,5±0,7*
	II	58,3±0,8	59,1±0,5	59,5±0,7**	57,4±0,5*	58,8±0,6*
Почасовой диурез, мл/кг/час	I	0,66±0,5	1,11±0,6	1,22±0,3	1,21±0,7*	1,18±0,8
	II	0,68±0,3	0,75±0,5	0,78±0,4	0,76±0,5*	0,72±0,5
Примечание * - достоверность различий $p_1 < 0,05$ по сравнению с исходными величинами; ** - $p_2 < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования.						

Как видно из таблицы 3.2. исходные величины в обеих исследуемых группах были идентичны, достоверно не отличались друг от друга, а состояние гемодинамики у беременных I-ой и II-ой группы соответствовало гипокинетическому типу (1-й этап). На данном этапе у беременных I-ой группы ЧСС составляла 112,6±1,2 ударов в мин, ДП 12,18±0,28 усл. ед, СДД 82,6±3,1 мм.рт.ст., СИ 2,91±0,13 л/(мин×м²) , УИ 30,8±2,1 мл/м², ФВ 56,5±0,7%, количество почасового диуреза 0,66±0,5 мл/кг/час. У беременных II-ой группы: ЧСС составляла 111,8±1,3 ударов в мин, ДП 12,17±0,32 усл. ед, СДД 81,9±1,7 мм.рт.ст., УИ 31,2±1,9 мл/м², СИ 2,85±0,15 л/(мин×м²) , ФВ 58,3±0,8 %, количество почасового диуреза 0,68±0,3 мл/кг/час.

Через 7 дней после начала медикаментозной подготовки (2-й этап) у

беременных I-ой группы наблюдалось изменение гемодинамического типа положительно: ЧСС составляла $78,8 \pm 1,2$ удара в мин, ДП $7,15 \pm 0,33$, СДД $76,8 \pm 1,9$ мм.рт.ст., СИ $3,13 \pm 0,08$ л/(мин \times м²) , УИ $35,7 \pm 2,69$ мл/м², ФВ $65,1 \pm 0,8$ %, уровень почасового диуреза увеличился до $1,11 \pm 0,6$ мл/кг/час. Во II-ой группе эти же показатели составили: ЧСС $95,6 \pm 1,7$ удара в мин, ДП $9,42 \pm 0,29$, СДД $80,6 \pm 1,9$ мм.рт.ст., УИ $33,2 \pm 2,0$ мл/м² , СИ $2,84 \pm 0,12$ л/(мин \times м²) , ФВ $59,1 \pm 0,5$ %, количество почасового диуреза увеличилось до $0,75 \pm 0,5$ мл/кг/час.

На самом травматичном 3-ем этапе исследования – после извлечения плода, в связи с с психоэмоциональным перенапряжением сохранялся гипокинетический тип гемодинамики, при этом у беременных I-ой группы ЧСС составляла $80,4 \pm 1,3$ удара в мин, ДП $7,46 \pm 0,41$, СДД $87,8 \pm 1,4$ мм.рт.ст., УИ $35,9 \pm 1,8$ мл/м², СИ $3,22 \pm 0,12$ л/(мин \times м²) , ФВ $66,4 \pm 1,8$ %, уровень почасового диуреза $1,22 \pm 0,3$ мл/кг/час. Во II-ой группе эти же показатели составили: ЧСС $98,2 \pm 1,5$ удара в мин, ДП $10,04 \pm 0,41$, СДД $92,3 \pm 1,6$ мм.рт.ст., УИ $33,7 \pm 2,6$ мл/м², СИ $2,98 \pm 0,16$ л/(мин \times м²) , ФВ $59,5 \pm 0,7$ %, количество почасового диуреза $0,78 \pm 0,4$ мл/кг/час.

На всех последующих этапах абдоминального родоразрешения изучаемые показатели гемодинамики оставались стабильными и достоверно не отличались от таковых на предыдущем этапе исследования. Однако, через 2 часа после операции (4-й этап), отмечалось изменение гемодинамики в сторону эукинетического типа: у беременных I-ой группы ЧСС составляла $79,2 \pm 1,3$ удара в мин, ДП $7,19 \pm 0,34$ усл.ед, СДД $79,6 \pm 2,4$ мм.рт.ст., УИ $35,9 \pm 1,9$ мл/м², СИ $3,51 \pm 0,21$ л/(мин \times м²) , ФВ $68,6 \pm 0,5$ %, уровень почасового диуреза достоверно увеличился на $45,45$ % от исходного ($p < 0,05$). Во II-ой группе эти же показатели составили: ЧСС $97,6 \pm 1,2$ удара в мин, ДП $9,7 \pm 0,25$, СДД $89,4 \pm 1,4$ мм.рт.ст., УИ $33,2 \pm 2,1$ мл/м², СИ $2,82 \pm 0,12$ л/(мин \times м²) , ФВ $57,4 \pm 0,5$ %, количество почасового диуреза увеличилось на $10,52\%$ от исходного ($p < 0,05$).

Изучаемые показатели гемодинамики у беременных I-ой группы

оставались стабильными на 5-ом этапе исследования, гемодинамический тип соответствовал эукинетическому типу. Также у беременных I-ой группы отмечались нормализация пульсового артериального давления, уменьшение отеков, уменьшение или полное исчезновение неприятных ощущений в области сердца и улучшение общего самочувствия. У беременных же II-ой группы гемодинамический тип соответствовал гипокинетическому, а выраженность клинических проявлений снизилась незначительно. Что демонстрирует снижение адаптационно-приспособительной функции сердца на операционный стресс.

3.2. Влияние на функцию внешнего дыхания, SpO₂

С целью объективной оценки влияния медикаментозной подготовки беременных с пороками сердца на адекватность самостоятельного дыхания при родоразрешении нами изучены некоторые показатели функции внешнего дыхания и SpO₂. Комплексные исследования проведены у 28 больных, которым проводилась медикаментозная подготовка, предложенная нами (1-я группа). Контрольную группу, которой проводилась традиционная медикаментозная подготовка (2-я группа) составили 24 пациентки.

Сведения, характеризующие динамику функции внешнего дыхания и SpO₂, представлены в таблицах 3.2.1.-3.2.2. и рисунках 3.2.1, 3.2.2.

Как видно из таблицы 3.2.1, исходные дооперационные величины, характеризующие эффективность внешнего дыхания в обеих исследуемых группах были идентичны и достоверно не отличались друг от друга.

Через 7 дней после начала медикаментозной подготовки в 1-й группе все показатели, характеризующие эффективность самостоятельного дыхания были приближены к физиологическим нормам (табл. 3.2.2., рис. 3.2.1-3.2.2) относительно предыдущего этапа исследования ($P_2 > 0,05$). В те же сроки у больных 2-й группы SpO₂ достоверно отличались от таковых в 1-й группе больных, подтверждая высокую эффективность

медикаментозной подготовки, предложенной автором. Так SpO₂ составило 93,8±0,8% (P_{1,3}<0,05).

В наиболее травматичный 3-й этап исследования (извлечение плода, ревизия матки и окружающих её тканей) у пациенток, которым проводилась медикаментозная подготовка, предложенная автором (1-я группа), параметры, характеризующие эффективность самостоятельного дыхания оставались стабильными без достоверных различий с предыдущим этапом исследования (табл. 3.2.2, рис. 3.2.1-3.2.2).

У женщин 2-й контрольной группы, которым проводилась традиционная медикаментозная подготовка сохранялись стабильные показатели SpO₂ 92,6±0,6%; P₂>0,05 (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Показатели SpO₂ крови у беременных с пороками сердца при абдоминальном родоразрешении на этапах исследования

Этапы исследования	Группа	SpO ₂ %
Исходные величины	1	90,8±0,8Δ
	2	91,2±0,5Δ
Через 7 дней после начала медикаментозной подготовки	1	97,1±0,8Δ
	2	93,8±0,8Δ
Во время родоразрешения	1	96,7±0,6Δ
	2	93,6±0,6Δ
Через 2 часа после операции	1	96,4±0,4Δ
	2	91,1±1,1Δ
На следующий день после родоразрешения	1	96,9±0,3Δ
	2	90,8±1,1Δ

Δ – статистически достоверные различия (P<0,05) между основной и контрольной группами.

Через 2 часа после окончания операции у больных 1-й группы все изучаемые параметры, характеризующие эффективность самостоятельного дыхания, оставались стабильными без каких-либо признаков респираторной депрессии и ее последствий (табл. 3.1.1). В те же сроки у

женщин 2-й группы наблюдали учащение ЧД до $21,9 \pm 0,5$ в мин ($P_{1,3} < 0,05$), снижение ДО до $340,8 \pm 36,1$ мл ($P_1 > 0,05$; $P_3 < 0,05$), SpO_2 – до $91,1 \pm 1,2\%$ ($P_2 < 0,05$).

Аналогичная картина сохранялась и после родоразрешения (табл. 3.2.2., рис. 3.2.1-3.2.2).

Таблица 3.2.2

Показатели функции внешнего дыхания у беременных с пороками сердца на этапах абдоминального родоразрешения.

Показатель	Значение показателей на этапах исследования				
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	5-й этап
ДО	100%	109,4%*	97,2%*	111,2%**	110,8%**
ЖЕЛ	100%	109,9%*	93,9%*	108,5%**	111,1%**
МОД	100%	103,2%*	96,4%*	109,1%**	109,7%**
МВЛ	100%	102%*	96,2%*	98,5%**	98,1%**

Примечание * - достоверность различий $p_1 < 0,05$ по сравнению с исходными величинами; ** - $p_2 < 0,05$ по сравнению с предыдущими этапом исследования.

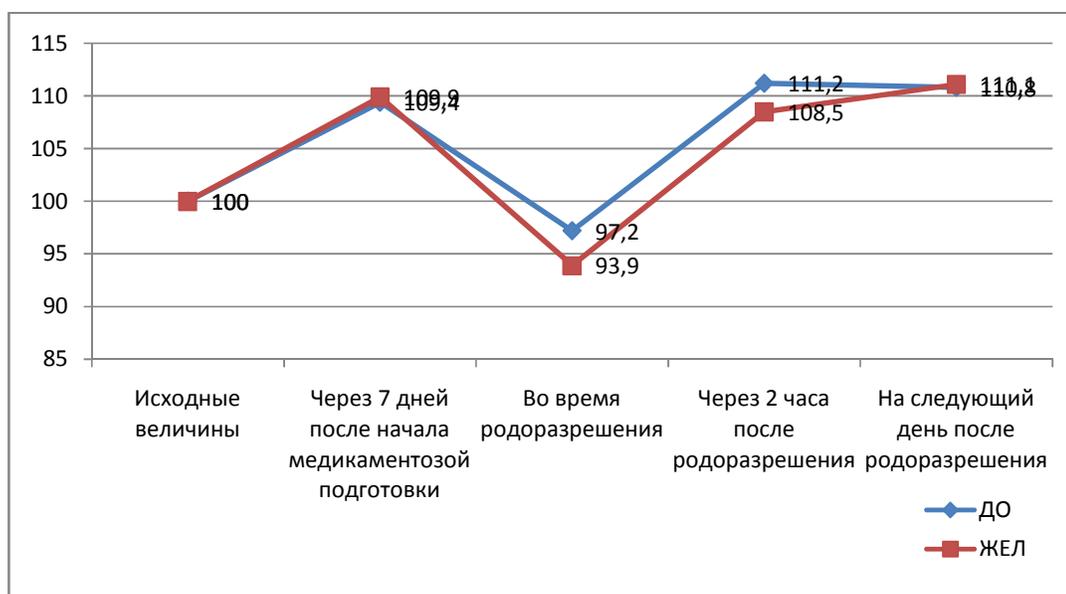


Рис. 3.2.1. Динамика показателей легочной вентиляции (ДО и ЖЕЛ) у больных 1-й группы



Рис. 3.2.2. Динамика показателей легочной вентиляции (МОД и МВЛ)
у
больных 1-й группы

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что апробируемый нами вариант не оказывает выраженного отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания и SpO_2 .

3.3. Влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма

Известно, что достижение эффективной анестезии и анальгезии возможно лишь при условии надежной блокады нейровегетативных реакций, поэтому изучение вегетативного гомеостаза во время хирургических операций и в ближайшем послеоперационном периоде позволяет объективно оценить адекватность любого способа обезболивания. Изучение же вегетативных реакций в реальном времени позволяет перейти от суммарной оценки состояния больных на отдельных этапах операции к непрерывному контролю наиболее ранних ответных реакций организма на стрессорные факторы и, тем самым, прогнозировать и предупреждать нежелательные эффекты. Наиболее оптимально требованиям непрерывного динамического исследования сердечного ритма (СР) отвечает методика изучения текущих значений его статистических параметров и волновой структуры.

В связи с изложенным, для дополнительной объективной оценки эффективности медикаментозной подготовки путем проведения математического анализа сердечного ритма использован у 17 женщин на этапах исследования. В контрольную группу вошли 17 пациенток, у которых использовалась традиционная медикаментозная подготовка. В обе исследуемые группы вошли пациенты по своему возрастному составу, сопутствующим заболеваниям, характеру и продолжительности оперативных вмешательств, не отличающихся от таковых, у которых изучали гемодинамику и функцию внешнего дыхания. Полученные результаты представлены в таблице 3.1.2 и рисунке 3.1.2.

Исходные величины, характеризующие вегетативную реакцию СР у женщин 1-й и 2-й групп были идентичны, достоверно не отличались друг от друга и отражали состояние умеренного функционального напряжения регуляторных механизмов с полным сохранением физиологического равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Показатели сердечного ритма у больных 1-й и 2-й групп

Этапы исследования	группа	Изучаемые показатели			
		Мо, сек.	АМо, %	ΔX, сек	ИН, усл.ед.
Исходные величины	1	0,86±0,03	26,2±1,2	0,19±0,004	84,3±8,2
	2	0,88±0,02	25,3±1,1	0,2±0,006	73,8±6,6
Через 7 дней после начала медикаментозной подготовки	1	0,88±0,04Δ	25,8±1,6**Δ	0,16±0,002*Δ	92,6±8,4**Δ
	2	0,69±0,03* *Δ	46,8±1,3**Δ	0,11±0,003* **Δ	307,9±32,2* Δ
Во время родоразрешения	1	0,85±0,04Δ	54,6±2,3* **Δ	0,11±0,008* **Δ	215,7±30,1* Δ
	2	0,±0,02* **Δ	53,8±1,6* **Δ	0,04±0,002* **Δ	1256,4±56,4* Δ
Через 2 часа после родоразрешения	1	0,87±0,04Δ	25,8±1,6**Δ	0,16±0,002*Δ	92,6±8,4**Δ
	2	0,71±0,03* *Δ	49,2±1,2* **Δ	0,9±0,003* **Δ	0,2±30,6* **Δ
На следующий день после родоразрешения	1	0,86±0,04Δ	34,3±1,6* **Δ	0,14±0,006* **Δ	140,8±10,1* Δ
	2	0,71±0,03*Δ	34,4±1,4* **Δ	0,11±0,003* **Δ	252,2±22,6* **Δ

Примечание: * - статистически достоверные различия (P<0,05) в сравнении с исходными величинами;
 ** - статистически достоверные различия (P<0,05) в сравнении предыдущим этапом исследования;
 Δ - статистически достоверные различия (P<0,05) между основной и контрольной группами.

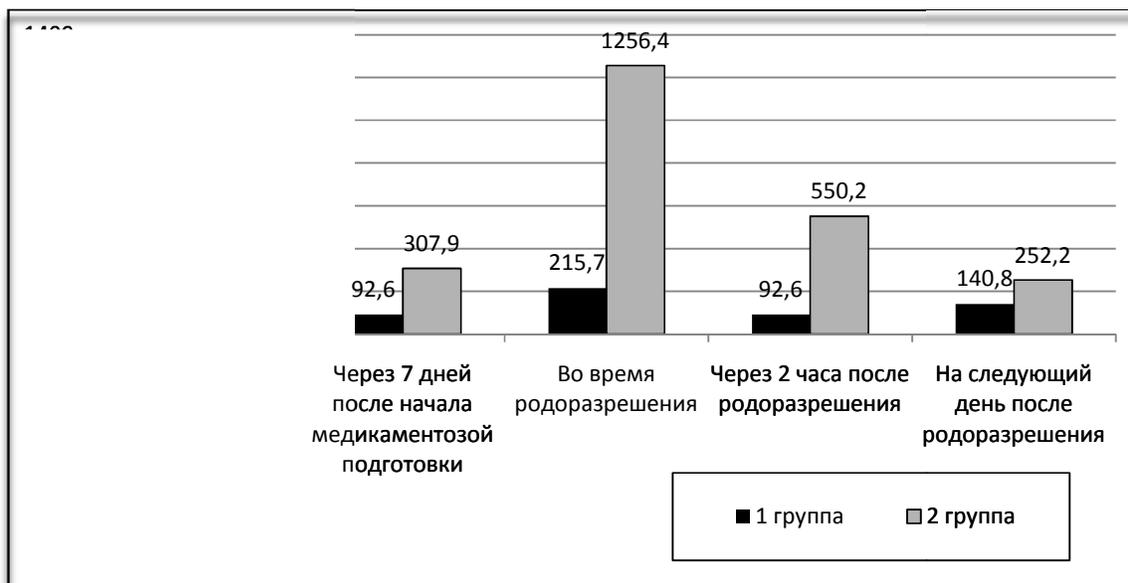


Рис.3.1.2 Динамика ИН у больных 1-й и 2-й групп

Через 7 дней после начала применения комплексной медикаментозной подготовки у женщин 1-й группы регистрировали снижение активности симпатического отдела ВНС. Это проявлялось в достоверном, относительно предыдущего этапа исследования, снижении АМо с $29,9 \pm 1,3\%$ до $25,8 \pm 1,6\%$ ($P_2 < 0,05$) и ИН с $120,9 \pm 14,9$ усл.ед до $92,6 \pm 8,4$ усл.ед ($P_2 < 0,05$). На этом фоне активизировалась парасимпатическая активность (снижение Мо, ΔX). Однако эти изменения не носили достоверного характера, что свидетельствует о полном сохранении физиологического равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС.

Совершенно иную динамику со стороны параметров, характеризующих регуляцию СР, наблюдали у женщин 2-й группы. Так, активность симпатического отдела ВНС и степень напряжения регуляторных систем СР в этой группе женщин резко возрастала, что проявлялось в увеличении АМо на $84,9\%$ ($P_{1,2} < 0,05$), ИН – на 317% ($p_{1,2} < 0,05$). Параллельно снижалась активность парасимпатического отдела ВНС, что проявлялось в снижении Мо на $21,6\%$ ($P_{1,2} < 0,05$) и показателя ΔX – на 45% ($P_{1,2} < 0,05$). Данная картина характеризует во-первых, стрессовую ситуацию (кожный разрез), во-вторых, недостаточно эффективную медикаментозную подготовку традиционными методами.

В наиболее травматичный 3-й этап родоразрешение (извлечение плода) и через 2 часа после операции у женщин 1-й группы регистрировали умеренное повышение активности симпатического отдела ВНС (увеличение АМо на $51-52\%$; $P_1 < 0,05$) и снижение ее парасимпатических влияний (снижение Мо, ΔX) с полным сохранением процессов централизации управления СР на уровне высших вегетативных центров. Увеличение ИН до $215,7 \pm 30,1$ усл.ед ($P_2 < 0,05$) и на $219,6 \pm 21,3$ усл.ед ($P_1 < 0,05$) через 2 часа после родоразрешения указывало на адекватную, умеренно выраженную реакцию ВНС на травму.

Изложенное дает основание считать предложенный нами метод

медикаментозной подготовки адекватным и высокоэффективным способом.

В те же сроки у женщин 2-й группы регистрировали достоверно, гораздо более выраженную активацию симпатического отдела ВНС и максимальную напряженность регуляторных систем СР. Так, непосредственно после извлечения плода у пациенток 2-й группы АМо достигала $6 \pm 2,3\%$ ($P_{1,2} < 0,05$), ИН – составил $1256,4 \pm 56,4$ усл.ед ($P_{1,2} < 0,05$), что свидетельствовало о максимальной степени напряжения СР, превышающей верхние границы «стресс-нормы». На этом фоне резко снижаются парасимпатические влияния – снижение Мо до $0, \pm 0,02$ сек ($P_{1,2} < 0,05$), ΔX – до $0,04 \pm 0,002$ сек ($P_{1,2} < 0,05$).

Через 2 часа после родоразрешения регистрировали достоверное снижение активности симпатического отдела ВНС (табл. 3.1.2). Однако, степень напряженности регуляторных систем СР оставалась высокой – ИН составлял $0,2 \pm 30,6$ усл.ед ($P_2 < 0,05$), а тонус симпатического отдела ВНС по-прежнему доминировал АМо $49,2 \pm 1,2\%$; ($P_{1,2} < 0,05$).

Сравнительная характеристика параметров, характеризующих регуляцию СР, показывает достоверное различие их абсолютных величин ($P_3 < 0,05$) у больных 1-й и 2-й групп (табл. 3.1.2).

Полученные результаты свидетельствуют о явном преимуществе нашего метода медикаментозной подготовки перед традиционной в плане качества защиты больных от психоэмоциональной и хирургической агрессии во время родоразрешения.

На следующий день после родоразрешения у женщин обеих исследуемых групп отмечали умеренную активизацию вагусно-холинергических влияний (увеличение ΔX , $P_2 < 0,05$) на фоне снижения активности симпатического звена ВНС (снижение АМо; $P_2 < 0,05$) и степени напряженности регуляции СР (снижение ИН; $P_2 < 0,05$). С тем отличием, что у женщин 1-й группы положительная динамика была более выраженной, чем у пациенток контрольной группы. У последних, по

прежнему, оставалась напряженность регуляторных систем СР (ИН $252,2 \pm 22,6$ усл.ед; $P_{1,2} < 0,05$), что можно объяснить следовой реакцией ВНС в ответ на максимальное напряжение ее симпатического отдела в наиболее травматичные этапы исследования.

ГЛАВА IV

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДДЕРЖКИ СЕРДЦА У МАТЕРЕЙ

4.1. Изменения массы тела, показатели шкалы Апгар и NACS у новорожденных, матери которых получали медикаментозную поддержку сердца

В зависимости от способа медикаментозной подготовки все дети разделены на две группы. В I-ую группу включено 22 новорожденных, матери которых получали предложенную нами медикаментозную подготовку, II-ую группу составило аналогичное число детей, матери которых получали традиционную медикаментозную подготовку.

Обе группы матерей были идентичны как по срокам гестации (36- нед), характеру родоразрешения, срокам извлечения плода, физическому статусу рожениц, исходному уровню маточно-плацентарно-плодового кровообращения, разница заключалась лишь в способе медикаментозной подготовки.

Сведения о функциональном состоянии новорожденных в зависимости от способа медикаментозной подготовки представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Масса тела новорожденных, данные шкалы Апгар и NACS.

Исследуемые показатели	I-ая группа	II-ая группа
Вес при рождении в граммах	2960,3±46,7	2990,6±50,2
Шкала Апгар (баллы)		
1 минута	8,2±0,1	7,1±0,1*
5 минут	9,1±0,1	8,1±0,1*
Шкала NACS (баллы)		
1 минута	36,8±0,5	31,4±0,6*
5 минут	49,2±0,6	34,7±0,7*

Примечание: * - достоверность различий ($P < 0,05$) между 1-й и 2-й группами

Клиническая картина особенности адаптации детей, матери которых получали традиционную медикаментозную подготовку, показала в сравнении с детьми 1-й группы более частое нарушение восстановления самостоятельного дыхания, выраженную мышечную гипотонию, необходимость в экстренной санации верхних дыхательных путей и масочной оксигенации.

Через 5 минут после рождения у части детей 2-й группы сохранялся акроцианоз, учащенное дыхание, мышечная гипотония, в то время как у преобладающего большинства новорожденных, матери которых получали предложенную нами медикаментозную подготовку (1 группа), регистрировали физиологическое послеродовое состояние.

При определении психоневрологической адаптации по шкале NACS в тестах на адаптационные способности («пассивный тонус», «активный тонус» и физиологические рефлексы) общая оценка через 2 часа после рождения у детей 1-й группы была достоверно более высокой, чем у новорожденных 2 группы.

Таким образом, данные сравнительной оценки шкалы Апгар и NACS показывают явное преимущество медикаментозной подготовки матерей β -адреноблокаторами пролонгированного действия, антиагрегантами, метаболически активными препаратами и торасемидом. В то время, как традиционная медикаментозная подготовка не оказывала достаточно выраженное влияние на фетоплацентарный кровоток и не оказывала

положительное влияние на перинатальный исход.

4.2. Сравнительная оценка влияния медикаментозной поддержки сердца матерей на сатурацию гемоглобина (SpO₂), суммарный кортизол новорожденных.

С целью объективной оценки раннего постнатального периода адаптации новорожденных к внеутробным условиям нами сатурация гемоглобина, а также концентрация в пуповинной крови суммарного кортизола у 22 новорожденных 1-й и 2-й групп (по 11 исследований в каждой группе) через 5 минут после рождения.

Сведения о влиянии медикаментозной подготовки на SpO₂ и суммарный кортизол у новорожденных 1-й и 2-й групп представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Показатели SpO₂ и суммарного кортизола пуповинной крови новорожденных

Исследуемые показатели	Способ медикаментозной подготовки	
	1 группа	2 группа
SpO ₂ , %	94,5±0,01	88,1±0,03*
СК, нмоль/л	591,3±30,2	322,4±18,3*

Примечание: * - достоверность различий (P<0,05) между 1-й и 2-й группами

Как видно из таблицы, SpO₂ у новорожденных, матери которых получали медикаментозную подготовку β-адреноблокаторами (метопролол, бисопролол), антиагрегантами, метаболически активными препаратами, петлевыми диуретиками (1-я группа) достоверно отличались от таковых у детей, матери которых получали традиционную медикаментозную подготовку (2-я группа). В обеих изучаемых группах при рождении имело место снижение, относительно должных физиологических величин SpO₂ (табл. 4.2), однако, достоверно более выраженное у детей 2-й группы, через 5 мин после рождения показатель

SpO₂ в обеих группах нормализовался, что подтверждает адекватную реакцию легочной системы новорожденных.

Как видно из таблицы 4.2, у детей 1-й группы суммарный кортизол при рождении (на 5-й минуте) составлял 591,3±30,2 нмоль /л, в то время как у новорожденных 2-й группы составлял только 322,4±18,3 нмоль/л (P₃<0,05). Довольно высокая концентрация кортизола в крови новорожденных указывает на формирование адекватной физиологической реакции на процесс рождения. В то же время низкая концентрация кортизола, зарегистрированная у новорожденных 2-й группы указывает на угнетение у них функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Это, по нашему мнению, является последствием стресс-реакции организма матери на неадекватную медикаментозную подготовку и угнетение ЦНС новорожденных ввиду хронической внутриутробной гипоксии.

В процессе постнатальной адаптации новорожденных активно участвует система гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Из большого числа гормонов выделяемых корой надпочечников, наиболее важное значение придают кортизолу [26, 45, 69, 89, 114, 115].

Таким образом комплексная превентивная поддержка сердца матерей оказывает достаточно выраженное влияние на фетоплацентарный кровоток, не оказывает депрессивного влияния на новорожденных и их адаптацию к внеутробным условиям в течение раннего постнатального периода и положительно влияет на перинатальный исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Особую трудность представляет собой родоразрешение у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и недостаточностью кровообращения, которая прогрессирует параллельно увеличению сроков гестации. Не случайно среди материнской смертности по Республике Узбекистан сердечно-сосудистая патология составляет 31,5%, занимая стабильно второе место [6, 56, 57].

Всего клинические наблюдения охватывали 52 беременные с ПС преимущественно сочетанным митральным ПС с преобладанием стеноза, в возрасте от 18 до 38 лет, при сроках гестации 36-39 недель. Все наблюдаемые нами пациентки готовились к абдоминальному родоразрешению. В зависимости от способа медикаментозной подготовки все больные были разделены на 2 группы: основная -1-ая группа - 28 больных, и контрольная 2-ая группа - 24 больных. Больным I-ой группы медикаментозная подготовка проводилась следующим образом: метаболическая поддержка миокарда (Инозие-Ф 400 мг, панангин 10 мл) в сочетании с применением β -адреноблокаторов пролонгированного действия – метопрололом сукцинатом (12,5-50 мг/сут) или бисопрололом (1,25-5 мг/сут) дозу которых определяли величиной ЧСС, величиной системного АД (с учетом противопоказаний к данной группе препаратов); низкомолекулярного гепарина (эноксапарин 40 мг каждые 12 ч, так называемая «промежуточная доза», которая несколько выше профилактической, однако ниже лечебной), применение которого в обязательном порядке отменяли за 12 часов до операции. При признаках застоя в малом круге кровообращения назначали торасемид, дозу которого определяли суточным мониторингом объема мочи. Также с целью профилактики ДВС-синдрома и предупреждения развития неблагоприятных влияний, связанных с применением низкомолекулярного гепарина назначали фолиевую кислоту в дозе 5 мг в сутки. Больным II-ой группы проводилась традиционная медикаментозная подготовка,

включавшая применение сердечных гликозидов (дигоксин 0,25 мг/сут), антагонистов альдостерона (спиронолактон 25-100 мг/сут), нефракционный гепарин (5000 Ед/сут), рибоксина (10 мл/сут). Все больные были подвергнуты полным клинико-диагностическим исследованиям, необходимым параклиническим и биохимическим исследованиям.

По возрасту, степени СН, степени операционно-анестезиологического риска, срокам гестации, характеру и длительности оперативного вмешательства, объему кровопотери и ее возмещению пациенты обеих изучаемых групп были однотипны, что позволило нам проводить их сравнительную характеристику.

Методика анестезии: Больным обеих групп проводилась сбалансированная эпидуральная анестезия сниженными концентрациями местных анестетиков с сохраненным самостоятельным дыханием. После премедикации димедролом (0,2 мг/кг) и дексаметазоном (0,07 мг/кг) на уровне L₂-Th₁₂ проводили пункцию-катетеризацию эпидурального пространства. После «тест-дозы» (2 мл 2% лидокаина) эпидурально фракционно вводили 16-18 мл 0,375% раствора бупивакаина с 1,4 мкг/кг фентанила. После пережатия пуповины вводили сибазон (0,07 мг/кг).

Исследование проводили на следующих этапах: 1-й этап – исходные показатели. 2-й этап – через 7 дней после начала медикаментозной подготовки. 3-й этап – наиболее травматичный этап операции (после извлечения плода). 4-й этап – через 2 часа после абдоминального родоразрешения. 5-й этап – на следующий день после абдоминального родоразрешения

При оценке детей при рождении использовали шкалу Апгар, шкалу NACS. Течение ранней постнатальной адаптации новорожденных к внеутробным условиям оценивали с помощью изучения концентрации суммарного кортизола пуповинной крови (радиоиммунный метод).

Все числовые величины обработаны по общим правилам вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента при помощи программы

Microsoft Excel.

Изучение применения комплексной медикаментозной подготовки показало ее высокую эффективность во всех наших наблюдениях. Особенности её проведения и дозировки зависели от степени СН, выраженности клинических проявлений, признаков застоя в малом круге кровообращения.

С целью определения эффективности и безопасности применения комплексной медикаментозной подготовки (1-я группа) нами проведена оценка влияния данного метода обезболивания на основные системы жизнеобеспечения (дыхание, кровообращение, симпато-адреналовая и вегетативная нервная система). Полученные результаты сопоставлены с аналогичными показателями у больных, получавших традиционную медикаментозную подготовку (2-я группа).

Исходные параметры, характеризующие функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения в обеих исследуемых группах были идентичны, достоверно не отличались друг от друга. У всех наблюдаемых нами женщин имел место гипокINETический режим кровообращения. Обращало на себя внимание выраженное напряжение регуляторных механизмов сердечного ритма, что обусловлено как самой беременностью с соответствующей реакцией на нее основных систем жизнеобеспечения, так и патологией сердечно-сосудистой системы.

Уровень SpO_2 у новорожденных, матери которых получали превентивную медикаментозную подготовку (1-я группа) достоверно отличался от такового у детей, матери которых получали традиционную медикаментозную подготовку (2-я группа). В обеих изучаемых группах при рождении имело место снижение, относительно должных физиологических величин SpO_2 (табл. 4.2), однако, достоверно более выраженное у детей 2-й группы. Наблюдалась довольно высокая концентрация кортизола в крови новорожденных 1-й группы, что указывает на формирование адекватной физиологической реакции на

процесс рождения. В то же время низкая концентрация кортизола, зарегистрированная у новорожденных 2-й группы указывает на угнетение у них функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Это, по нашему мнению, является последствием стресс-реакции организма матери на неадекватную медикаментозную подготовку и угнетение ЦНС новорожденных ввиду хронической внутриутробной гипоксии.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что комплексная медикаментозная подготовка является высокоэффективным и достаточно безопасным способом подготовки беременных с ПС к родам. Метод не оказывает выраженного отрицательного влияния на основные системы жизнеобеспечения женщин, обеспечивает надежную защиту их организма от хирургической агрессии, позволяет снизить сроки послеоперационной реабилитации.

Предложенная нами медикаментозная подготовка не оказывает отрицательное влияние на новорожденных, способствует сохранению адаптационно-приспособительных возможностей организма ребенка в период раннего постнатального периода его адаптации к внеутробным условиям.

Применение комплексной медикаментозной подготовки позволяет предупредить прогрессирование СН, оказывает положительное влияние на перинатальный период, что в конечном итоге улучшает исходы беременности и родов, как для матери, так и для новорожденного в раннем постнатальном периоде.

Таким образом, предложенный нами метод имеет явные преимущества перед традиционной медикаментозной подготовкой и может широко использоваться при подготовке беременных с ПС к родоразрешению.

ВЫВОДЫ.

1. Использование комплексного применения β -адреноблокаторов пролонгированного действия, низкомолекулярных гепаринов, метаболически активных препаратов, а также торасемида и фолиевой кислоты у беременных с ПС имеет явные преимущества перед традиционными вариантами кардиальной терапии, так как уменьшает проявления НК, повышает коронарные резервы, тем самым предотвращая риск развития неблагоприятных исходов беременности для матери и плода.

2. Использование превентивной медикаментозной подготовки позволяет улучшить функциональное состояние внешнего дыхания, SpO_2 , вегетативной регуляции сердечного ритма беременных с ПС, обеспечить их стабильное функционирование на этапах исследования.

3. Комплексная медикаментозная подготовка беременных не оказывает депрессивного влияния на новорожденных и на их адаптацию к внеутробным условиям в течение раннего постнатального периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная медикаментозная подготовка должна использоваться преимущественно в плановом порядке при отсутствии общепринятых противопоказаний к ее использованию.

2. Стартовая доза бисопролола не должна превышать 1,25 мг×1раз/сут, а максимальная доза 5 мг×1раз/сут, стартовая доза метопролола сукцината - не более 12,5 мг×1раз/сут, максимальная же его доза 50 мг×1раз/сут. Применение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг каждые 12 ч) необходимо отменять за 12 часов до операции. Показанием к применению торасемида в комплексной медикаментозной подготовке беременных с пороками сердца являются признаки застоя в малом круге кровообращения или СН II-IV ФК по NYHA. С целью профилактики ДВС-синдрома и предупреждения развития неблагоприятных влияний, связанных с применением низкомолекулярного гепарина фолиевую кислоту необходимо применять в дозе 5 мг в сутки.

3. Комплексная превентивная поддержка сердца матерей оказывает достаточно выраженное влияние на фетоплацентарный кровоток и положительно сказывается на перинатальном исходе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. «Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве», М., 2013, с 67-69
2. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. «Клиническая перинатология», М., 2004, с 29-30
3. Арболишвили Г. Н., Мареев В. И., Орлова Л. А., Беленков И. Н. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания. Кардиология 2006; 46 (12): 4—11.
4. Асадов Д.А, Махмудова Ш.С, Ли М.А. Пути снижения материнской смертности в Республике Узбекистан // Педиатрия. Ташкент, 1999. – Спец. вып. – С.13-16.
5. Асатова М.М., Абдукаримов Т.А., Мирзаханова М.И. Ревматические пороки сердца и беременность. Методические рекомендации. Ташкент, 2012. Стр 5-17.
6. Балич Э.Я., Зигизмунд В.А., Сойфер В.А. и др. Оценка операционно-анестезиологического стресса при кесаревом сечении с помощью исследования гипофизарно-надпочечниковой системы. //Анестезиология и реаниматология. Москва, 1990. - №1. -С.28-30.
7. Баратова Л.З. «Состояние гемодинамики при абдоминальном родоразрешении, выполненном под эпидуральной анестезией, у беременных с сердечной недостаточностью» // Материалы III съезда анестезиологов и реаниматологов Узбекистана. – Ташкент, 2009. – С. 184.
8. Баратова Л.З. Анестезиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных с недостаточностью кровообращения. Автореф. дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2010
9. Баратова Л.З., Ахтамова З.М., Юсупбаев Р.Б., Шорина Н.А. «Анестезиологическое обеспечение при абдоминальном

родоразрешении у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» // Вестник врача. – Ташкент, 2009. - № 3. - часть I. – С. 49 – 50.

10. Баратова Л.З., Семенихин А.А., Ахтамова З.М. «Оценка эффективности сбалансированной эпидуральной анестезии у беременных с сердечной недостаточностью» // Проблемы биологии и медицины. –Самарканд, 2009. - № 1. – С. 26 – 28.

11. Братищев И.В., Науменко М.Г., Сологубов А.П. Стандарты мультимодального мониторинга в акушерской клинике. //Анестезиология и реаниматология. Москва, 2010.-№6.- С.-58.

12. Бурлев А.В., Шифман Е.М. Фармакогенетические аспекты клинической анестезиологии. //Анестезиология и реаниматология. Москва, 2010.- №6.- С.83-86.

13. Варганов В.Я., Н.Н. Хуторская, В.К. Бишаров В. Я и др. // Тез. XI Российского конгресса анестезиологов и реаниматологов: сб. мат. — СПб., 2008. и др.

14. Гельфанд Б.Р. «Анестезиология и интенсивная терапия», М. 2006, с. 141-142, 162-163, 276

15. Глотова О. В. Оптимизация акушерской тактики у больных с митральным пороком сердца: Автореф. дис.... канд. мед. наук. 2005.

16. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей Текст. / М.А. Гуревич- 4-е изд. М.: МИА, 2005. - 280 с.

17. Жакупов Р.К. Особенности эффективности и безопасности центральной нейроаксиальной (эпидуральной) анестезии (аналгезии) с позиции проницаемости твердой мозговой оболочки: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. – Алма-Аты, 2004. – 24 с.

18. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза. Медицинский академический журнал. 2013 Том 13, № 1, стр. 73-81

19. Затикян, Е.П "Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (функциональная и ультразвуковая диагностика)", 2004, с 27-32.
20. Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасности беременности. Т. 1. – Женева, ВОЗ, 2003
21. Камилов А.И., Асадов Д.А., Расульзаде Ю.Г., Ядгарова К.Т., Клиماشкин А. Клиническое руководство по ведению больных с гипертензивным синдромом при беременности. Ташкент. 2006 г. с.63.
22. Камилов А.И., Асадов Д.А., Расульзаде Ю.Г., Ядгарова К.Т., Клиماشкин А. Клиническое руководство по ведению больных с кровотечениями в родах и послеродовом периоде. Ташкент. 2007 г. с.74.
23. Камилов А.И., Асадов Д.А., Расуль-Заде Ю.Г., Асатова М.М., Ядгарова К.Т, Клиماشкин А.А. Эффективность внедрения подходов непрерывного повышения качества медицинской помощи матерям и новорожденным в родильных учреждениях республики. Журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Т. 2-3-2011. С.4-7
24. Кан А.О. Сравнительная эффективность ингибитора If-каналов ивабрадина и бисопролола у больных стабильной стенокардией напряжения. Автореф. дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2011
25. Карлюк М. Г. Принципы ведения гестационного процесса у беременных с врожденными пороками сердца тетрадой Фалло : дис. . канд. мед. наук. - М., 2002. - 286 с.
26. Касимова Н.А., Кадыров Н.У. Сравнительная оценка новорожденных, рожденных путем операции кесарево сечение в зависимости от вида анестезиологического пособия. //Материалы 3-го Российского научного форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии»: Тез. докл. - М., 2000. - С.77.
27. Ким Е.Д., Семенихин А.А., Холтураев Ч.К. Спинально-эпидуральная анестезия как метод адекватной защиты от операционной

агрессии // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2008. - №1. - С.65-67.

28. Киреев И.А., Музыченко В.П., Заболотских И.Б. и др. Организация анестезиологической помощи в акушерстве: нормативно-правовая документация Американского общества анестезиологов //Анестезиология и реаниматология. - Москва, 2010. - №6. - С.64-68.

29. Княшева Н.Б. Изменение диастолической функции сердца при различных стадиях хронической сердечной недостаточности. Автореф. дис.канд.мед.наук- Москва, 2006.

30. Кобалава Ж.Д., Серебренникова К.Г. Артериальная гипертония и ассоциированные расстройства при беременности. Сердце, 2004; 5: 17-19.

31. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Принципы фармакотерапии у беременных. В кн: «Клиническая фармакология и фармакотерапия». Москва, 2006. Стр 112-124.

32. Кулаков, В.И. Комплексная пренатальная диагностика / В.И. Кулаков // «Мать и дитя»: материалы 6-го Российского форума. Москва, 2004. —1. С.3-6.

33. Куликов А.В. Профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве. Серия «Протоколы Областного перинатального центра» - Екатеринбург, 2013.

34. Курбанов Р.Д. «Руководство по клинической кардиологии». Стр 362, 371-372.Ташкент, 2007

35. Ловчев А.Ю. Сочетанная спинально–эпидуральная анестезия при реконструктивных сосудистых операциях: Атореф.дисс.канд.мед.наук.-СПб., 2005.-21 с.

36. Ловчев А.Ю. Сочетанная спинально–эпидуральная анестезия при реконструктивных сосудистых операциях: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. – СПб., 2005. – 21 с.

37. Лысенков Л.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. «Неотложные состояния и анестезия в акушерстве». Стр 310-312. СПб, 2004
38. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике / Н. А. Мазур // Русский медицинский журнал. - 2003. - Том 11, N19. - С. 1077-1079 .
39. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: Медицинское информационное агентство, 2007
40. Мамедов А.Д. Клинико-биохимический анализ адекватности сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при операциях на органах верхнего отдела брюшной полости : Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. – СПб., 2004. – 19 с.
41. Мамедов А.Д. Клинико-биохимический анализ адекватности сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при операциях на органах верхнего отдела брюшной полости. //Автореф.дисс.канд.мед.наук.-СПБ.,2004.-19 с.
42. Манухин И.Б., Шехтман М.М., Невзоров О.В. Беременность и роды у больных митральным пороком сердца// «Триада» - М. –2001. – с.144
43. Матлубов М.М. Спинально-эпидуральная анестезия при расширенном абдоминальном родоразрешении. Дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2011
44. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Зарудский А.А., Пронина В.П. Ведение беременности и самопроизвольные роды при пороках сердца: современное решение дилеммы.// Акушерство. – 2009. - №10.-с. 9-15
45. Мухиддинов Х.К. Ревматик митрал нуқсонли беморларда юрак ремоделлашувининг хусусиятларига боғлиқ ҳолда лизиноприл ва бисопрололнинг самарадорлиги. Автореф. дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2011

46. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. «Национальные клинические рекомендации». ВНОК, 2009. Стр 102-110
47. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Фомина И.Г. «Артериальные гипертензии» в кн. «Болезни сердца» Руководство для врачей под редакцией Оганова Р.Г., Фоминой И.Г., М., 2006, с 211-213.
48. Петросьянц Э.А. Динамика уровня кровообращения при физиологической беременности. //Педиатрия. Ташкент, 2003. спец. выпуск.- С.79-80.
49. Пырегов А.В. Операционно-анестезиологический риск и оптимизация анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения. //Анестезиология и реаниматология. Москва, 2007.-№6.- С.30-33.
50. Ребров Б.А. Врожденные и приобретенные пороки сердца и беременность /Б. А. Ребров, Н. Г. Блудова // Новости медицины и фармации, 2011, N N 385: Кардиология.-С.50-58
51. Репина М.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Приобретенные пороки сердца и беременность (в помощь практическому врачу)// Журнал акушерства и женских болезней, 2008. – Том LVII-№1.-С.100-108
52. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010. Т. 4, № 2. С. 6–27
53. Семенихин А.А., Кадыров Н.У., Халикова Г.Р., Баратова Л.З. «Сбалансированная эпидуральная анестезия у беременных с недостаточностью кровообращения» // I Всероссийский конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Программа заседаний Материалы Конгресса. - Москва, 2008. – С. 31
54. Семенихин А.А., Ким Е.Д., Курбанов Д.Д. Кадыров Н.У. Анестезия и аналгезия в акушерстве и гинекологии. - Ташкент, Истиклол.2004.-271 с.

55. Семенихин А.А., Ким Ен Дин. Руководство по регионарной анестезии в акушерстве и гинекологии.-Ташкент,-2002.-С.102.
56. Серманизова Г.К. Распространенность пороков сердца у беременных : научное издание //Кардиология Узбекистана. — 2010 . — N 2/3 . — С. 169.
57. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современные подходы к лечению ХСН у взрослых больных (рекомендации АКК и ААА 2005 г.) Кардиология, 2006, № 4, с.95-102.
58. Старченко А.А., Третьякова Е.Н., Тарасова О.В., и др.// Новости анестезиологии и реаниматологии: Информационный сборник. Сер. Мед. – 2009. - №4. – С. 45-.
59. Струков А.И., Абрикосов, А.И. Патологическая анатомия, -М., 1961.- Ч. 1-2
60. Сура М. В.Применение метопролола сукцината (беталок зок) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:социальные и экономические вопросы.результаты клинических исследований / М.В.Сура // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2007. - Библиогр.: 29 назв. - С.34-43
61. Тетелютина Ф.К. Оптимизация акушерской помощи больным с пороками сердца/ Ф.К. Тетелютина// Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. науч. тр. - М , 2001-2002. - Т.1. - № 1 . - 99-100.
62. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. М.: Пагри, 2006. 140 с.
63. Толмачев Г.Н., А.В. Володин, Н.В. Маричик, В.Б. Немировский, Г.М. Пивоварова, Н.П. Шепетовская, В.А. Гурьянов, Анестезиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения беременных с гипертонической болезнью, //«Анестезиология и реаниматология», №6, стр 13-17, Москва, 2010

64. Усманов Р.И., Зуева И.Б. Кардиология. Алгоритмы диагностики и лечения, Мин. Здрав. РУз, Ташкент 2008, с. 159-171
65. Хаитова Н.М., Казимова Л.Ф. Эффективные технологии в лечении хронической сердечной недостаточности (методические рекомендации). Самарканд-2004
66. Ходжаева А.А. Осложнения и побочные эффекты субарахноидальной анестезии. Проблемы и пути их решения в акушерской практике: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. – Ташкент, 2007.
67. Холтураев Ч.К. Сбалансированная спинально-эпидуральная анестезия в оперативной гинекологии. Дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2010
68. Цыбульский Э.К., Цитко А.Л. Врожденные пороки сердца// В кн.: Шабалов Н.П. Неонатология.-М., 2004.-С.273-300.
69. Чернуха Е.А., Комисарова Л.М., Байбарина Е.Н. и др. Течение послеоперационного периода и периода адаптации новорожденных в зависимости от вида обезболивания при операции кесарева сечения. //Акушерство и гинекология. Москва, 2008.-№3.-С.12-15.
70. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Москва «Триада-Х», 1999, с. 815.
71. Шехтман М.М., Бурдули Г.М., «Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных» - Москва, 2002
72. Шехтман, М. М., О.В. Козина Лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных и родильниц. Гинекология. - 2008. - Т.10, № 6.- С.13-22.
73. Шукурджанова С.М. Влияние карведилола и бисопролола на нейрогуморальную регуляцию у больных хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2010

74. Юсупбаев Р.Б. Разработка метода профилактики акушерских кровотечений при операции кесарево сечение в группе высокого риска. Автореф. дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 2007
75. Abdel-Hady E. S., El-Shamy M., El-Rifai A. A. Maternal and perinatal outcome of pregnancies complicated by cardiac disease. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2005; 90: 21—25.
76. Abou-Nassar K., Carrier M., Ramsay T. et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.*— 2011.— Vol. 128 (1).— P. 77–85.
77. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, an adrenoceptor antagonist with unique characteristics // *Drugs.* 2007; № 67 (8). -P. 1-11.,
78. Ahrens, W. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study / W. Ahrens[et al] // *Pharmacoepidemiology and drug safety.* - 2007. - Vol. 16, № 12. –P.1298-1307.
79. American College of Obstetricians and Gynecologists Thromboembolism in Pregnancy Practice Bulletin. 2011. № .
80. Atthobari, J. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular end stage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular end stage disease intervention trial (PREVEND IT) / J. Atthobari [et al] // *Clin Ther.* – 2006.- Vol. 28, № 3. – P. 432-444.
81. Bacci A, Lewis G, Baltag V et al. The introduction of Confidential Enquiries into Maternal Deaths and nearmiss case reviews in the WHO European Region. // *Reprod Health Matters* 2007; 15: 145-52.
82. Bagaria S.J., Bagaria V.B. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy // *J. Pregnancy.* 2011. Jul 21.

83. Balci A. Pregnancy and Outcome in women with Congenital Heart Disease , Netherlands. 2012, p 44-52
84. Bardel, A. Factors associated with adherence to drug therapy: a population based study / A. Bardel, M.A. Wallander, K. Svardsudd K. // Eur. J. Clin. EPharmacol. – 2007. - Vol.63. - P. 637-643
85. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133(Suppl. 6). 844S–886S.
86. Blak, B.T. Prescribing trends and drug budget impact of the ARBs in the UK. / B.T. Blak, C.D. Mullins, F.T. Shaya [et al.] // Value Health. — 2009. — Vol. 12, N. 2. — P. 302–308
87. Bosworth, H.B. The Take Control of Your Blood pressure (TCYB) study: study design and methodology / H.B. Bosworth [et al.] // Contemp. Clin. Trials. – 2007. –Vol. 28, №1. – P. 33–.
88. Bouvier-Colle M.-H., Mohangoo A. D., Gissler M. et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. BJOG.— 2012.— Vol. 119 (7).— P. 880–890.
89. Carlberg, B. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / B. Carlberg, O. Samuelsson, L. H. Lindholm // Lancet. — 2004. — Vol. 364, N. 944(6). — P. 1684–1689.
90. Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J. A. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64.— Vol. 1205–1209.
91. Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2010. Vol. 8(12). P. 1731–1740.

92. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology // Официальный сайт WHO [Электронный ресурс]. – 2010. - Режим доступа: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. - Дата доступа: 25.03.2010
93. Conard J., Horellou M.H., Samama M.M. American College of Chest Physicians (ACCP). Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines. American College of Chest Physicians // J. Mal. Vasc. 2009. Vol. 34(5). P. 300–313.
94. De Laat B., Pengo V., Pabinger I. et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study // J. Thromb. Haemost.— 2009.— Vol. 7 (11).— P. 1767–1773.
95. Degli, E. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension/ Degli Esposti L, Valpiani G. // Pharmacoeconomics. – 2004. - Vol. 22, № 14.– P. 907-928.
96. Ducloy-Bauthors A.S. Анестезия и реанимация при кесаревом сечении. //Сборник цикла лекций Фонда Европейского образования для анестезиологов.-Ташкент, 2008.-С.53-68.
97. Esposti, L.D. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies / L.D. Esposti [et al] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2004. - Vol. 6, № 2. – P. 76-84.
98. European health for all database (HFA-DB).— World Health Organization Regional Office for Europe Updated.— July 2012.
99. European Perinatal Health Report. Better statistics for better health for pregnant women and their babies // European Union.— 2008.— P. 280.
100. Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 1751-1762.

101. Fischer, M. A. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? / M.A. Fischer, J. Avorn // *JAMA*. – 2004. - Vol. 21, - № 15. – P. 1850-1856.
102. Fretheim, A. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations / A. Fretheim, A.D. Oxman // *BMC Health Serv Res*. – 2005. - Vol. 11, № 5(1). – P. 21
103. Generic Pharmaceutical Association. GPhA says new Harris poll confirms that consumers believe generic medicines are the right choice for better health and increased savings. Press release // Generic Pharmaceutical Association Web site [electronic resource]. January 26, 2009.-Mode of access: www.gphaonline.org/media/press-releases/2009/02/12/gpha-says-new-harrispoll-confirms-consumers-believe-generic-medicin. Date of access: 12.04.2009
104. Gomez-Puerta J. A., Cervera R., Espinosa G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66 (6).— P. 740–746.
105. Gonzalez, E.R. Pharmacoeconomic benefits of antihypertensive therapy / E.R. Gonzalez // *J. Manag Care Pharm.* – 2007. - Vol. 13, Suppl 5. – P. 20-21
106. Gottdiener, J. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension / J. Gottdiener [et al.] // *Circulation*. - 1997. – Vol. 95. – P. 2007-2014.
107. Gray G., Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 26(1). P. 53–64
108. Greving, J.P. Uptake of angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension / J.P. Greving, P. Denig, W.J. van der Veen [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* — 2005. — Vol. 61, N 5-6. — P. 461–466.

109. High risk pregnancy. Management options / Edition D.K. James, P.J. Steer et al. 4th ed. Mosby Elsevier Inc., 2011. 15 s.
110. Hogeveen M., Blom H. J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2012.— Vol. 95 (1).— P. 130–136.
111. Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C. et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2010. Vol. 35(1). P. 64–101.
112. Horn J., Swide C., Gaebel B.A. Comparison of efficiency, recovery profile and perioperative cost of regional anaesthesia vs. general anaesthesia for outpatient upper extremity surgery // *Europ. J. of Anaesthesiol.*-2007.-V.24.-№6.-P.7-9.
113. Jacobsen A. F., Skjeldestad F. E., Sandset P. M. et al. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium — a register-based casecontrol study // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2008.— Vol. 198.— P. 231–237.
114. James A. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice bulletin no.: thromboembolism in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. (3). P. 718–729.
115. James A. H., Jamison M. G., Brancazio L. R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 194.— P. 1311–1315.
116. James A., Jamison M., Biswas M. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-1571.

117. Kallio H., Snall E., Tuomas C.A. Combination of hyperbaric lidocaine and ropivacaine in spinal anaesthesia for day surgery // *Europ. J. of Anaesthesiol.*-2006.-V.23.-№7.-P.568-573.
118. Khairy P., Ouyang D. W., Fernandes S. M. et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation.* 2006; 113: 517-524.
119. Kimura K., Ieda M., Kanazawa H. et al. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 2007; 100: 17-1764.
120. Kiriazis H., Du X. J., Feng X. et al. Preserved left ventricular structure and function in mice with cardiac sympathetic hyper- innervation. *Am. J. Physiol.* 2005; 289: H1359-H1365.
121. Lefkou E., Mamopoulos A., Vakalopoulou S. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in women with stillbirths and normal embryo karyotypes // *Thromb Res.*— 2013.— Vol. 131 (Suppl. 1).— P. 99
122. Lekakis J.P, Protogerou A, Papamichael C et al. Effect of nebivolo and atenolol on brachia lartery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *CardiovascDrugsTher* 2005; 10:3-9.
123. Lewis G. *Why Mothers Die 2000–2002. Report of the Confidential Enquiry into Maternal Deaths in the UK.*— London: RCOG Press, 2004.— 350 p.
124. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 129(6). P. 673–680.
125. Mac G.S., DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J.* 2004;148:895-902
126. Marik P.E. Venous thromboembolism in pregnancy // *Clin. Chest. Med.* 2010. Vol. 31 (4). P. 731–740.

127. Martineau M., Nelson-Piercy C. Venous thromboembolic disease and pregnancy // *Postgrad. Med. J.* 2009. Vol. 85(1007). P. 489–494.
128. Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychu B, Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 862-9.
129. Maternal mortality. Media centre WHO.— Fact sheet N 348.— 2012.
130. McLintock C., Brighton T., Chunilal S. et al. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism // *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 52(1). P. 3–13.
131. Pajor A. Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy // *Orv. Hetil.* 2011. Vol. 152(21). P. 815–821.
132. Ramachandran S.V. Biomarkers of Cardiovascular Disease // *Circulation.* -2006, -N 113. -P. 2335-2362.
133. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium Green-top. Guideline № 37a, 2009.
134. Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp et al. Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141 (Suppl. 2). e691S–e736S; doi:10.1378/chest.11–2300.
135. Siebronds C.C., Frederich P. Inhibition of HERG channels by the local anaesthetic articaine // *Europ. J. of Anaesthesiology.* – 2007. – Vol.24, №2. – S.148-153.
136. Simon M.A. Comparison of the effects and disposition kinetics of articaine and lidocaine // *Br.J. Anaesth.* – 2004. – Vol.92. – P.231-234.

137. Sujethra Vasu, Kathleen Stergiopoulos Valvular Heart Disease in Pregnancy NY, USA. Hellenic J Cardiol. 2009; 50: 498-510
138. Sultan A.A., West J., Tata L.J. et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study // Br. J. Haematol. 2012. Vol. 156(3). P. 366–373.
139. Syed W. Bokhari, Cheril L Reid Заболевания сердца и беременность. В кн. Диагностика и лечение в кардиологии. Под редакцией проф. Майкла Х. Кроуфорда (пер. с англ. Под общ.ред. акад. РАМН Оганова Р.Г.), М., 2007, с. 636-656
140. 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; 24: 761-81
141. Therapeutic Advances in Thrombosis / Edit. D.J. Moliterno et al. Wiley- 2nd Ed. 2013. 388 p.
142. Toohar R., Gates S., Dowswell T., Davis L.J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 12 (5):CD001689.
143. Trends in Maternal Mortality, 1990 to 2008. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Geneva: WHO 2010.
144. Vaska P.L. Cardiac Surgery in special populations, part 2: Women, pregnant patient, and Jehovah`s Witnesses. AACN Clin. Issues 1997; 8 (1): 59
145. Willem Drenthen, Eric Boersma, Ali Balci, Philip Moons et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. European Heart Journal (2010) 31, 2124–2132
146. World Health Organization. Beyond the Numbers: Reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. Geneva: Department of Reproductive Health and Research, WHO, 2000.

147. World Health Organization. Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Geneva: WHO 2007.

148. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study // Health Technol Assess.— 2006.—Vol. 10 (11).— P. 1–110.

149. Yadgarova K. Transition to new strategies of maternal severe morbidity and mortality review in Uzbekistan: preliminary results. International Journal of Gynecology & Obstetrics 107S2 (2009) 608-609.