

Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром)

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

База для разработки клинических рекомендаций

–Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

–Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей

мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.

Положение 1.

Классификация и оценка тяжести преэклампсии и эклампсии проводится в соответствии с МКБ X пересмотра.

МКБ-10 Класс XV: беременность, роды и послеродовой период		
Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде		
Хроническая АГ	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10
Хроническая АГ (ГБ)	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.0
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.1
	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.2
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.3
Хроническая АГ (вторичная АГ)	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.4
Хроническая АГ (неуточненная)	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная	О 10.9
ПЭ на фоне Хронической АГ	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	О 11
	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	О 12
	Вызванные беременностью отеки	О 12.0
	Вызванная беременностью протеинурия	О 12.1
	Вызванные беременностью отеки с протеинурией	О 12.2
Гестационная АГ	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	О 13
Преэклампсия (ПЭ)	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией	О 14
ПЭ умеренно выраженная	Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	О 14.0
ПЭ тяжелая	Тяжелая преэклампсия	О 14.1
	Преэклампсия неуточненная	О 14.9
Эклампсия	Эклампсия	О 15
Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности	О 15.0
Эклампсия в родах	Эклампсия в родах	О 15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде	О 15.2
Эклампсия неуточненная по срокам	Эклампсия неуточненная по срокам	О 15.9

	Гипертензия у матери неуточненная	О 16
--	-----------------------------------	------

Положение 2.

Обязательными критериями постановки диагноза «Преэклампсия» являются: срок беременности, артериальная гипертензия и протеинурия. Отеки как диагностический критерий преэклампсии не учитывают [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

- Критерии постановки диагноза преэклампсии.
- Срок беременности более 20 недель.
- Артериальная гипертензия.
- Протеинурия (белок в моче более 0,3 г/л в суточной порции мочи).

Формы артериальной гипертензии при беременности [2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]

– Хроническая артериальная гипертензия – повышение систолического артериального давления крови выше 140 мм рт. ст., диастолического артериального давления крови выше 90 мм рт. ст. АД, выявленное до беременности или зарегистрированное до 20 недель беременности и сохраняющееся в течение 42 дней после родов и более.

- Преэклампсия и эклампсия.
- Хроническая артериальная гипертензия, осложненная преэклампсией;
- Обусловленная беременностью артериальная гипертензия – артериальная гипертензия, впервые зарегистрированная во время беременности без протеинурии и других признаков преэклампсии (у 15-45% беременных в дальнейшем переходит в преэклампсию).

Критерии артериальной гипертензии во время беременности

– Регистрация величины систолического давления крови выше 140 мм рт. ст., диастолического давления крови выше 90 мм рт. ст. является достаточной для соответствия критериям артериальной гипертензии.

Положение 3.

Среди всех форм артериальной гипертензии во время беременности при преэклампсии важно своевременно оценить её степень тяжести (табл.1), что и определяет показания к родоразрешению в любом сроке беременности (в течение 24 ч) [2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26]

Степень тяжести артериальной гипертензии

– **Норма** (для нормотоников):

систолическое артериальное давление менее или равно 140 мм рт.ст.,

диастолическое артериальное давление менее или равно 90 мм рт.ст.

– **Умеренная артериальная гипертензия:**

систолическое артериальное давление 140-159 мм рт.ст.,

диастолическое артериальное давление 90-109 мм рт.ст.

– **Тяжелая артериальная гипертензия:**

систолическое артериальное давление равно 160 мм рт.ст. и более,

диастолическое артериальное давление равно 110 мм рт.ст. и более.

Таблица 1

Критерии тяжести преэклампсии

Средняя	Тяжелая
АД: 140/90 – 159/109 мм рт.ст.	АДсист 160 мм рт.ст. и более АДдиаст 110 мм рт.ст. и более
Протеинурия: более 0,3 г/сутки	Протеинурия более 2,0 г за 24 часа
	При наличии симптомов преэклампсии следующие критерии: – повышение креатинина более 90 мкмоль/л – тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ – повышение АЛТ или АСТ – внутрисосудистый гемолиз – устойчивые головные боли или другие церебральные или зрительные расстройства – устойчивая боль в эпигастральной области. – Острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, отек легких – задержка роста плода или антенатальная гибель плода

Важно! Диагноз «Тяжелая преэклампсия» выставляется при наличии артериальной гипертензии и других признаков тяжелой преэклампсии даже при отсутствии протеинурии!

Положение 4.

Полиорганность поражения при преэклампсии определяет разнообразие клинических проявлений и осложнений. Любые клинические симптомы у беременной женщины всегда необходимо рассматривать с точки зрения преэклампсии, а уже затем с точки зрения

экстрагенитальной патологии.

Клинические проявления преэклампсии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Симптомы и симптомокомплексы

– Со стороны центральной нервной системы: головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги.

– Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия.

– Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, протеинурия.

– Со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота.

– Со стороны системы крови: тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия.

– Со стороны плода: задержка роста плода, внутриутробная гипоксия плода, антенатальная гибель плода.

Клинические варианты реализации тяжелой преэклампсии, определяющие максимальный неблагоприятный исход [4, 13, 16, 27, 28, 29]

- Нарушение функции ЦНС в результате кровоизлияния в мозг.
- Нарушение дыхательной функции в результате ОРДС, отека легких, пневмония.
- Нарушение функции печени: HELLP-синдром, некроз, подкапсульная гематома.
- Все формы синдрома ДВС (явный или неявный).
- Острая почечная недостаточность.
- Отслойка плаценты, геморрагический шок.

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации

- Боль в груди.
- Одышка.
- Отек легких
- Тромбоцитопения.
- Повышение уровня печеночных трансаминаз.
- HELLP-синдром.
- Уровень креатинина более 90 мкмоль/л.
- Диастолическое АД более 110 мм рт.ст.
- Влагалищное кровотечение (любой объем).

Положение 5.

Для подтверждения диагноза и объективной оценки степени тяжести преэклампсии необходимо комплексное клинико-лабораторное [19, 30], функциональное и инструментальное обследование матери и плода.

Ниже приводим алгоритмы, облегчающие понимание постановки диагноза и определения степени тяжести преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома (рис. 1, 2, 3). Следует учитывать, что любые формы артериальной гипертензии во время беременности более чем в 50% случаев осложняются преэклампсией и требуют постоянного контроля.



Рис.1. Алгоритм диагностики преэклампсии.

Положение 6.

Диагноз «Эклампсия» выставляется при развитии судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии при отсутствии других причин (опухоль, эпилепсия, инсульт и т.д.) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 18, 26, 31, 32].

Клинические формы эклампсии:

- отдельные припадки;
- серия судорожных припадков (эклампсический статус);
- кома.

Симптомы-предвестники эклампсии:

- головная боль, головокружение, общая слабость;
- нарушения зрения («мелькание мушек», «пелена и туман», вплоть до потери зрения);
- боли в эпигастральной области и правом подреберье;
- опоясывающие боли за счет кровоизлияния в корешки спинного мозга (симптом Ольсхаузена);
- гиперрефлексия и клонус;
- расширение зрачков (симптом Цангмейстера).

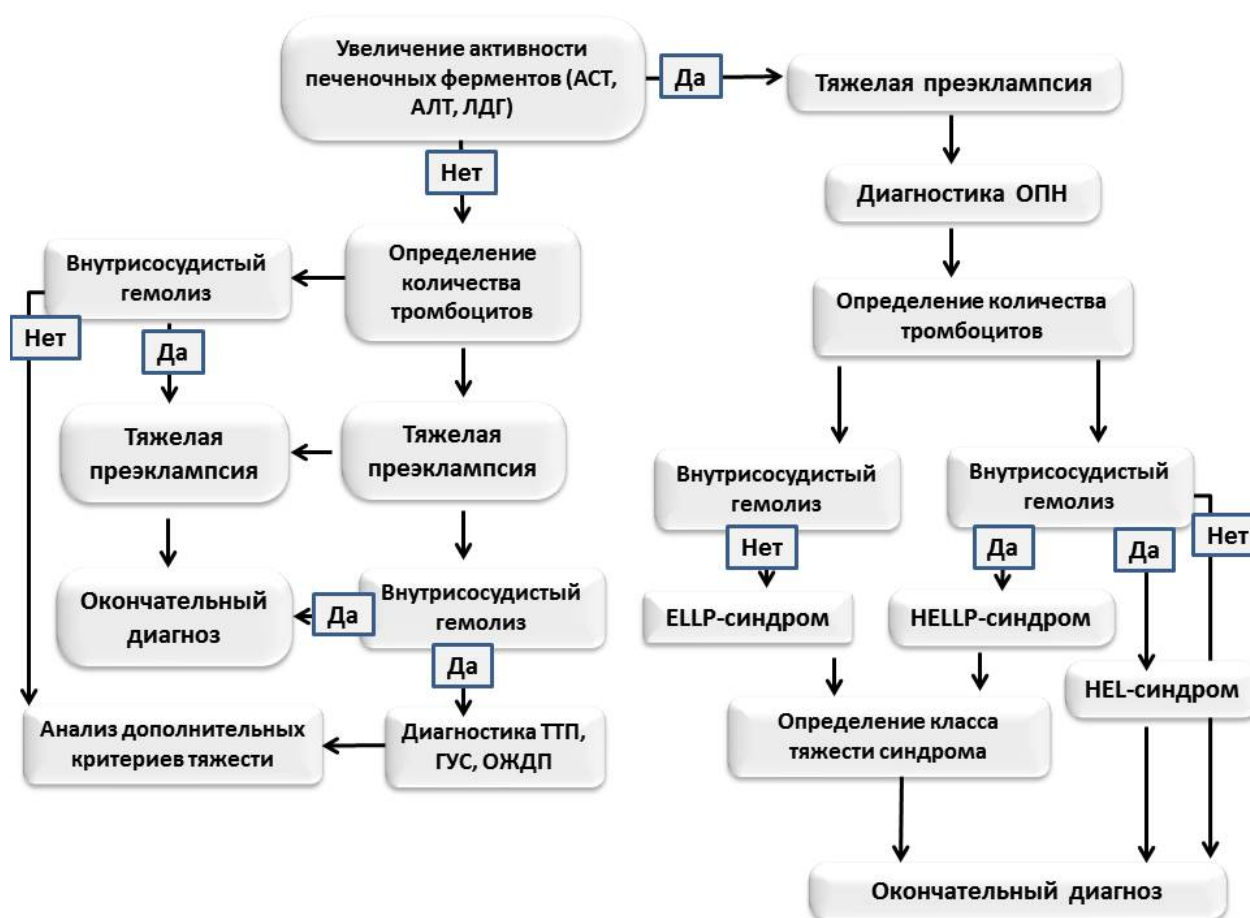


Рис. 2. Алгоритм диагностики дополнительных критериев тяжести преэклампсии.

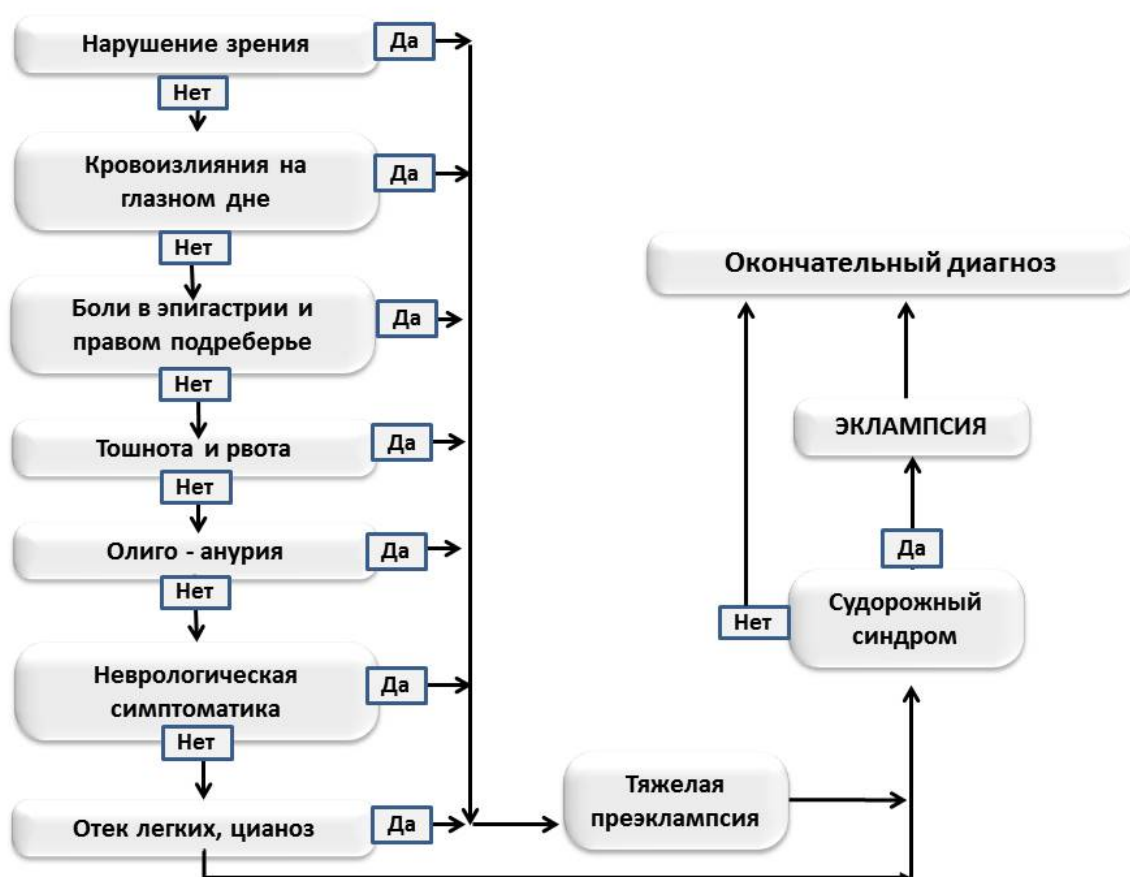


Рис. 2 (продолжение). Алгоритм диагностики дополнительных критериев тяжести преэклампсии.

Приступ эклампсии:

- мелкие фибриллярные подергивания мышц лица с дальнейшим распространением на верхние конечности (при эпилепсии не бывает);
- тонические сокращения всей скелетной мускулатуры (потеря сознания, апноэ, цианоз, прикус языка) продолжительностью до 30 сек;
- клонические судороги с распространением на нижние конечности;
- глубокий вдох, восстановление дыхания и сознания, амнезия.

Положение 7.

Эклампсия развивается на фоне преэклампсии любой степени тяжести, а не является

проявлением максимальной тяжести преэклампсии. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно без предвестников.

Учитывая множество причин, способных вызвать судороги во время беременности помимо эклампсии, необходимо как можно раньше оценить неврологический статус пациентки (в первую очередь уровень сознания и наличие очаговой симптоматики) неврологом и/или нейрохирургом – в первые часы после родоразрешения.

Причины судорожного синдрома во время беременности:

- Эклампсия.
- Венозный тромбоз.
- Эпилепсия.
- Инсульт.
- Медикаментозное отравление.
- Токсическое действие лекарственных веществ, применяемых для обезболивания родов или анестезии при операции кесарева сечения.
- Гипогликемия.
- Опухоль головного мозга.
- Черепно-мозговая травма.

Послеродовая церебральная ангиопатия

- Обратимый спазм сосудов мозга.
- Неосложненное течение беременности и родов.
- Дифференцировать с: субарахноидальным кровоизлиянием, диссекцией сонной или позвоночной артерий, церебральным васкулитом, тромбозом венозного синуса, нейроинфекцией, кровоизлиянием в гипофиз.

Важно!

- Пациенткам с эклампсией, имеющим очаговую неврологическую симптоматику или снижение уровня сознания, рекомендуется проведение КТ-исследования для исключения внутричерепного кровоизлияния.
- Пациентки с нормальными результатами КТ и сохраняющейся неврологической симптоматикой и нарушениями зрения должны также проходить МРТ-исследование головного мозга (уровень доказательности рекомендаций 2А) [33].
- Пациенткам с неосложненной эклампсией и при отсутствии очаговой неврологической симптоматики МРТ-исследование можно не назначать.

Наиболее распространенные диагностические и тактические ошибки

- Толкование любого судорожного синдрома как проявление эклампсии.
- Недооценка тяжести состояния больных с тяжелой формой преэклампсии в послеоперационном и послеродовом периоде.
- Несвоевременная диагностика HELLP – синдрома.
- Нераспознанные симптомы преждевременной отслойки плаценты и внутреннего кровотечения.
- Недооценка объёма кровопотери.
- Неправильно принятое решение о транспортировке.

Для оценки неврологического статуса у пациентки, которой проводят ИВЛ, уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания.

Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях магния сульфатом.

Недопустимо планирование продленной ИВЛ на несколько суток в условиях глубокой седации, так как в этих условиях оценка состояния ЦНС без дополнительных методов исследования крайне затруднена.

Положение 8.

Поскольку этиология и патогенез преэклампсии до конца не раскрыты, в настоящее время не существует эффективных методов профилактики и лечения [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 27, 34, 35, 36, 37, 38].

Важно! Главным этиопатогенетическим методом лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии остается своевременное родоразрешение.

Положение 9.

У пациентки с клиникой тяжелой преэклампсии до родоразрешения основной задачей является стабилизация состояния, профилактика развития эклампсии, однако оптимальной профилактикой других осложнений (HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты, ДВС-синдром) является только своевременное родоразрешение.

Важно! Не следует откладывать родоразрешение без крайней необходимости.

Для подготовки к родоразрешению пациентка должна находиться в отделении интенсивной терапии, курироваться акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом совместно.

Положение 10.

Базовая терапия преэклампсии/эклампсии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 26] должна быть направлена на решение следующих задач:

- оптимизация срока и метода родоразрешения.
- профилактика судорожных приступов (магния сульфат);
- антигипертензивная терапия (допегит, нифедипин);

Важно! Предотвращение множественных судорог является важным, поскольку подавляющее большинство женщин с множественными судорогами имеют доказанные признаки церебрального инфаркта (уровень доказательности рекомендаций **1A**). [33]

Противосудорожная терапия

Магния сульфат (категория А по FDA) – основной препарат для лечения тяжелой преэклампсии и профилактики развития эклампсии: риск развития эклампсии на фоне приема магния сульфата снижается на 58% [1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 15, 16, 32, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Магния сульфат – противосудорожный препарат и его введение нельзя прерывать только на основании снижения артериального давления.

Магния сульфат – препарат неотложной помощи и его плановое применение во время беременности не предотвращает развития и прогрессирования преэклампсии.

Схема применения: 25% 20 мл – 5 г в/в за 10-15 мин, затем – 1-2 г/ч микроструйно (под контролем рефлексов, дыхания, диуреза). Терапия магния сульфатом у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией должна продолжаться и не менее 48 ч после родоразрешения. При возможности определять плазменную концентрацию магния - ориентируйтесь на полученные результаты (табл. 2). При сохраненном диурезе передозировка магния сульфата маловероятна. При ОПН магния сульфат должен быть немедленно отменен.

Таблица 2

Симптомы - уровень сульфата магния в плазме

Симптомы	Концентрация в плазме, ммоль/л
Терапевтическая концентрация	2,0–4,0

Чувство жара, покраснение лица, диплопия, дисфагия	3,8–5,0
Снижение коленного рефлекса	> 5,0
Угнетение дыхания	> 6,0
Остановка дыхания	6,3–7,0
Остановка сердца	> 12,0

Критерии отмены магниальной терапии:

- Прекращение судорог.
- Отсутствие признаков повышенной возбудимости ЦНС (гиперрефлексия, гипертонус).
- Нормализация артериального давления (диастолическое АД \leq 90 мм рт.ст.).
- Нормализация диуреза (\geq 50 мл/час).

Ошибки магниальной терапии

- Неправильный выбор насыщающей дозы.
- Передозировка сульфата магния (чаще при олиго-, анурии).
- В/м инъекции сульфата магния на фоне развившегося судорожного припадка.
- Переход от постоянного внутривенного введения сульфата магния на внутримышечные инъекции.

Препараты, имеющие второстепенное значение для достижения противосудорожного эффекта при эклампсии и должны использоваться только как вспомогательные средства и в течение короткого промежутка времени:

Бензодиазепины: диазепам 10-20 мг в/в, мидазолам (категория D по FDA) не должны использоваться в качестве противосудорожного средства у пациенток с преэклампсией и эклампсией. У пациенток с эклампсией могут использоваться только в качестве вспомогательного седативного средства при проведении ИВЛ.

Важно! Эффективность диазепама для профилактики рецидива судорог сомнительна. Введение болюсных доз диазепама отрицательно влияет на плод:

- артериальная гипотония;
- гипотермия и нарушение терморегуляции;

– апноэ после рождения.

Барбитураты: применение тиопентала натрия (высшая разовая и суточная дозы тиопентала натрия внутривенно — 1,0 г) должно рассматриваться только как седация и противосудорожная терапия в условиях ИВЛ.

Важно! Не применять кетамин! (допустим только при массивной кровопотере и шоке).

Дексмететомидин. Пациенток, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии седации, можно вводить с начальной скоростью в/в инфузии 0,7 мкг/кг/ч, которую можно постепенно корректировать в пределах – 0,2–1,4 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации. Следует отметить, что дексмететомидин является сильнодействующим препаратом, следовательно, скорость инфузии указывается на один час. Обычно ударная доза насыщения не требуется. Пациенткам, которым необходимо более быстрое начало седации, можно сначала вводить нагрузочную инфузию 0,5–1,0 мкг/кг массы тела в течение 20 мин, то есть начальную инфузию 1.5–3 мкг/кг/ч в течение 20 мин. Скорость начальной инфузии после нагрузочной инфузии составляет 0,4 мкг/кг/ч, которую в дальнейшем корректируется.

Антигипертензивная терапия

Активную антигипертензивную терапию [1, 2, 4, 20, 22, 23, 24, 31, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56] с применением внутривенных препаратов проводят только при уровне АД более 160/110 мм рт.ст. В прочих случаях используют только таблетированные антигипертензивные препараты (метилдопа, клонидин и антагонисты кальция):

Метилдопа (допегит) - стимулятор центральных альфа₂-адренорецепторов. Доза: 500-2000 мг/сутки энтерально (категория В по FDA). Основной антигипертензивный препарат при любой форме артериальной гипертензии во время беременности. Противопоказан при гепатите, печеночной недостаточности, феохромоцитоме.

Клофелин (клонидин): до 300 мкг/сутки в/м или энтерально (категория С по FDA). Используют только при устойчивой артериальной гипертензии и для купирования гипертонического криза. Применение клонидина не имеет никаких преимуществ перед использованием метилдопы или β-адреноблокаторов. На ранних сроках беременности применение клонидина недопустимо, так как считается, что он способен вызывать эмбриопатию. Противопоказан при синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде, брадикардии у плода.

Нифедипин - блокатор кальциевых каналов 40-80 мг/сут энтерально (категория С по FDA). В настоящее время доказана безопасность применения данного блокатора кальциевых каналов во время беременности. Форма нифедипина для внутривенного введения (адалат) - в/в, инфузионно, в течение, примерно, 4–8 ч (со скоростью 6,3–12,5 мл/ч, что соответствует 0,63–1,25 мг/ч). Максимальная доза препарата, вводимого в течение 24 ч, не должна превышать 150–300 мл (что соответствует 15–30 мг/сут).

В некоторых ситуациях можно применять β -адреноблокатор:

Атенолол 25-100 мг/сут энтерально (категория С по FDA). Во время беременности используют только коротким курсом при артериальной гипертензии в сочетании с тахикардией – ЧСС более 100 в мин. Противопоказан при синусовой брадикардии, брадикардии у плода, AV блокаде, сердечной недостаточности, обструктивных заболеваниях легких, сахарном диабете.

Натрия нитропруссид – вазодилататор. Применяется при неэффективности других мероприятий. Оказывает артериодилатирующее, венодилатирующее и антигипертензивное действие. В/в, инфузия. Начальная доза — 0,3 мкг/кг/мин, обычная доза — 3 мкг/кг/мин, максимальная доза для взрослых до 10 мкг/кг/мин (в течение не более 10 мин) или 500 мкг/кг (при кратковременной инфузии). Потенциальная польза для матери может оправдывать использование, несмотря на возможный риск для плода [26].

При сохранении или развитии тяжелой артериальной гипертензии после родоразрешения (систолическое артериальное давление равно 160 мм рт.ст. и более, диастолическое артериальное давление равно 110 мм рт.ст. и более) в настоящее время рекомендуется применение следующего препарата:

– **Урапидил**: α -адреноблокатор. Препарат противопоказан во время беременности и эффективно используется непосредственно после родоразрешения [26, 57, 58]. Способ применения: 25 мг урапидила разводят до 20 мл 0,9% физиологическим раствором и вводят со скоростью 2 мг/мин, ориентируясь на величину артериального давления. После введения 25 мг урапидила необходимо оценить эффект препарата и его продолжительность. Поддерживающую дозу 100 мг урапидила разводят 0,9% физиологическим раствором до 50,0 мл и вводят со скоростью от 4,5 мл/час по эффекту поддержания АД на безопасном уровне.

Важно! При любом исходном уровне артериального давления его снижение должно быть плавным в течение 2-4 ч. Если на фоне проводимой антигипертензивной терапии вновь отмечается повышение артериального давления, то это служит поводом для пересмотра тяжести преэклампсии и постановки вопроса о родоразрешении, а не для

усиления антигипертензивной терапии.

Важно! Инфузионная терапия – не является базовой в терапии преэклампсии и эклампсии [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 18, 26, 31, 32]. Проводится с учетом физиологических потребностей и в качестве сред-носителей препаратов.

При проведении инфузионной терапии до родов следует ограничить объем вводимой внутривенно жидкости до 40-45 мл/ч (максимально 80 мл/ч) и предпочтение отдавать полиэлектролитным сбалансированным кристаллоидам. Синтетические (растворы ГЭК и модифицированного желатина) и природные (альбумин) коллоиды не имеют преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должны применяться только по абсолютным показаниям (гиповолемия, шок, кровопотеря). Для всех синтетических коллоидов в инструкции по применению есть указание: во время беременности препарат можно использовать только тогда, когда риск применения ниже ожидаемой пользы.

Ограничительный режим инфузионной терапии применяют и после родоразрешения (исключение HELLP-синдром: см. ниже). При любом варианте развития критического состояния при преэклампсии/эклампсии необходимо как можно раньше перейти к энтеральному питанию.

Важно! Катетеризация магистральных вен у пациенток с преэклампсией крайне опасна и может быть выполнена только при развитии осложнений - декомпенсированного шока и не должна выполняться для контроля ЦВД!

Трансфузионная терапия

Применение компонентов крови регулируется приказом от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов». До родоразрешения применение компонентов крови (эритроциты, плазма, тромбоциты) должно быть ограничено и тщательно обосновано.

Необходимо учитывать, что преэклампсия и её осложненные формы относятся к самому высокому риску массивных кровотечений в акушерстве. При оказании неотложной помощи пациенткам этой категории необходима готовность обеспечить хирургический, местный и консервативный гемостаз, интенсивную терапию массивной кровопотери (компоненты крови, факторы свертывания крови (протромбиновый комплекс, фактор VII), возможность аппаратной реинфузии крови).

Поскольку снижение уровня физиологических антикоагулянтов, в частности антитромбина III, является важнейшим фактором развития и прогрессирования

микротромбоза, то по возможности необходимо контролировать уровень антитромбина III в плазме крови и при снижении его уровня ниже 60% корректировать введением концентрата антитромбина III.

Показания к продленной ИВЛ при тяжелой преэклампсии и эклампсии:

- Нарушение сознания любой этиологии (лекарственные препараты, отек головного мозга, нарушение кровообращения, объемный процесс, гипоксия).
- Кровоизлияние в мозг.
- Проявления коагулопатического кровотечения.
- Сочетание с шоком (геморрагическим, септическим, анафилактическим и т.д.).
- Картина острого повреждения легких (ОПЛ) или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), альвеолярный отёк легких.
- Нестабильная гемодинамика (некорректируемая артериальная гипертензия более 160/110 мм рт.ст., либо наоборот, артериальная гипотония, требующая применения вазопрессоров).
- Прогрессирующая полиорганная недостаточность (церебральная, ОРДС, ДВС-синдром, почечная, печеночная недостаточность).

При продленной ИВЛ необходимо обеспечить режим нормовентиляции и уже в первые часы после родоразрешения определить степень неврологических нарушений. Для этой цели первым этапом отменяют миорелаксанты и оценивают судорожную готовность. При возможности это лучше всего сделать с помощью ЭЭГ. При её отсутствии, следующим этапом, отменяются все седативные препараты за исключением магния сульфата, обеспечивающего в этих условиях противосудорожный эффект. После окончания эффекта седативных препаратов определяют уровень сознания: при неосложненном течении эклампсии элементы сознания должны появляться в течение 24 ч. Для проведения управляемой седации с возможностью постоянной оценки уровня сознания применяется дексметомидин. Если восстановления сознания не происходит при полной отмене седативных препаратов в течение суток, то необходимо проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. В этой ситуации ИВЛ продолжают до уточнения диагноза.

Основные критерии перевода на самостоятельное дыхание и экстубации больных эклампсией:

- полное восстановление сознания;
- отсутствие судорожных припадков;
- прекращение действия препаратов, угнетающих дыхание (миорелаксанты, наркотические анальгетики, гипнотики);
- возможность самостоятельно удерживать голову над подушкой не менее 5 сек;
- стабильное и легко управляемое состояние гемодинамики;
- концентрация гемоглобина не менее 80 г/л;
- $\text{SaO}_2 > 95\%$, $\text{PaO}_2 - 80$ мм рт.ст. при $\text{FiO}_2 < 0,4$ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$);
- восстановление кашлевого рефлекса.

Ошибки при проведении искусственной вентиляции лёгких

- Преждевременный перевод на спонтанную вентиляцию.
- Отёк гортани.
- Аспирация и регургитация желудочного содержимого.
- Использование режимов избыточной гипервентиляции в периоперационном периоде.
- Баро- и волотравма.
- Неадекватная санация трахеобронхиального дерева.
- Отсоединение больной от аппарата.

Ограничения лекарственной терапии

До родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией/эклампсией не рекомендуется применение следующих препаратов и методов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 26]:

- нейролептики (дроперидол), ГОМК;
- свежзамороженная плазма, альбумин;
- ксантины;
- синтетические коллоиды (ГЭК, желатин);
- экстракорпоральные методы (плазмаферез, гемосорбция);
- дезагреганты;
- глюкозо-новокаиновая смесь;
- диуретики (фуросемид, маннитол);
- наркотические анальгетики (морфин, промедол);

- гепарин.

Противопоказаны в связи с высоким риском развития геморрагических и гипертензивных осложнений:

- на этапе интенсивной терапии и подготовки к родоразрешению - дезагреганты (аспирин) и антикоагулянты (гепарин, НМГ);
- после родоразрешения – метилэргометрин.

Положение 11.

Пациентки с тяжелой преэклампсией и её осложненными формами должны переводиться и родоразрешаться в акушерских стационарах III группы. Вопрос о допустимости транспортировки решается индивидуально, абсолютное противопоказание к транспортировке – любое кровотечение. При решении вопроса о переводе пациентки в другой стационар, необходимо оценить состояние плода и исключить отслойку плаценты – УЗИ, КТГ, как одного из потенциально смертельных осложнений преэклампсии.

Положение 12.

Технология неотложной помощи женщинам с преэклампсией на догоспитальном этапе (средний медицинский персонал, врач акушер-гинеколог, врач (фельдшер) скорой медицинской помощи):

- Оценка тяжести преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода.
- Венозный доступ: катетеризированная периферическая вена.
- Магния сульфат 25% 20 мл в/в медленно (за 10 мин) и 100 мл микроструйно 1-2 г/ч в пересчете на сухое вещество.
- Инфузия: только магния сульфат на р-ре 0,9% хлорида натрия.
- При АД выше 160/110 мм рт.ст. – антигипертензивная терапия метилдопа, нифедипин *per os*.
- При судорогах: обеспечение проходимости дыхательных путей.
- При отсутствии сознания и/или серии судорожных приступов – перевод на ИВЛ с тиопенталом натрия и тотальной миоплегией.
- Госпитализация на каталке в роддом/перинатальный центр.

Положение 13.

Родоразрешение проводится немедленно (не позднее 20 минут после принятия решения) только при выявлении кровотечения из родовых путей (при подозрении или диагностике отслойки плаценты). Таким же показанием может служить острая гипоксия плода. В остальных случаях необходима подготовка магния сульфатом и антигипертензивными препаратами и уточнение степени тяжести преэклампсии. Продолжительность подготовки определяется индивидуально в зависимости от эффективности проводимой терапии, состояния пациентки и плода.

Положение 14.

У беременной женщины с клиникой преэклампсии любой степени тяжести любое ухудшение состояния определяет показания к экстренному родоразрешению [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 18, 26, 31, 32].

Экстренные (минуты) показания к родоразрешению:

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты;
- острая гипоксия плода, в сроке беременности более 28 недель.

Срочное (часы) родоразрешение:

- синдром задержки роста плода II-III степени;
- выраженное маловодие;
- нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ;
- количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек;
- постоянная головная боль и зрительные проявления;
- постоянная боль в эпигастральной области, тошнота или рвота;
- эклампсия;
- артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции (более 160/110 мм рт.ст.).

Положение 15.

При сроке беременности менее 34 недель должно быть предусмотрено проведение профилактики РДС плода глюкокортикоидами (дексаметазон, бетаметазон).

Важно! Факт отсутствия профилактики РДС плода не может быть определяющим при наличии экстренных показаний для родоразрешения!

Положение 16.

Родоразрешение через естественные родовые пути возможно при отсутствии экстренных показаний, соответствующем состоянии родовых путей («зрелая» шейка матки), компенсированном состоянии плода, возможности полноценного наблюдения и обеспеченности адекватным анестезиологическим пособием. При консервативном родоразрешении обязательна интранатальная защита и обезболивание методом эпидуральной аналгезии [3, 4, 8, 16, 18, 31, 59].

Положение 17.

Во всех случаях, за исключением экстренных показаний, требуется предродовая (предоперационная) подготовка в течение 2-6-24 ч на основе базовой терапии преэклампсии. Любое ухудшение состояния (появление головной боли, тошнота, рвота, носовое кровотечение, нестабильная артериальная гипертензия, появление эритроцитов в анализе мочи, тромбоцитопения, повышение АЛТ и т.д.) на фоне проводимой терапии является показанием для немедленного родоразрешения.

Положение 18.

При операции кесарева сечения у женщин с преэклампсией методом выбора является регионарная (спинальная, эпидуральная) анестезия при отсутствии противопоказаний [3, 4, 8, 16, 18, 31, 59].

Условия для проведения нейроаксиальных методов анестезии при тяжелой преэклампсии и эклампсии:

- Надёжный контроль судорожной активности.
- Отсутствие симптомов неврологического дефицита.
- Контролируемое АД.
- Нормальные показатели свёртывающей системы (тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л).
- Отсутствие признаков острого нарушения состояния плода.

При эклампсии метод выбора – общая анестезия с ИВЛ (тиопентал натрия, фентанил, ингаляционные анестетики).

Организацию работы анестезиолога-реаниматолога и оснащение операционных и

палат интенсивной терапии проводят в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

Важно! Во время операции кесарева сечения или родов инфузию сульфата магния не прекращать [1, 3, 4, 5, 10, 11, 15, 16, 44, 45, 32, 39, 40, 41, 42, 43, 46].

Ошибки при проведении анестезиологического пособия

- Неустранённый синдром аорто-кавальной компрессии перед операцией кесарева сечения или во время родоразрешения.
- Недостаточная профилактика аспирационных осложнений.
- Недостаточная защита от гемодинамических эффектов, возникающих при ларингоскопии.
- Поверхностный уровень анестезии до извлечения плода.
- Избыточная гипервентиляция при общей анестезии с ИВЛ.
- Неэффективное обезболивание родов.
- Небрежное ведение медицинской документации.

Положение 19.

После родоразрешения инфузию магния сульфата следует проводить в течение 48 ч для профилактики ранней послеродовой эклампсии.

Положение 20.

У женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией метилэргометрин противопоказан. Основной утеротоник - окситоцин. У женщин с хронической артериальной гипертензией в послеродовом периоде поддерживается уровень АД не более 140/90 мм рт.ст. В послеродовом периоде обязательно проведение тромбопрофилактики.

Положение 21.

После родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией возможно ухудшение функции печени, развитие HELLP-синдрома [4, 8, 16, 60, 61, 62, 63], внутримозгового кровоизлияния [27, 33] и поздней эклампсии [4, 12, 13, 29]. Необходима готовность персонала к диагностике и лечению послеродовых осложнений преэклампсии.

Положение 22.

Диагноз HELLP-синдрома выставляется на основании следующих признаков: Hemolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче, Elevated Liverenzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, Low Platelets – тромбоцитопения. Является потенциально смертельным осложнением преэклампсии (тяжелая коагулопатия, некроз и разрыв печени, внутримозговая гематома). В зависимости от набора признаков выделяют полный HELLP-синдром и парциальные его формы: при отсутствии гемолитической анемии, развившийся симптомокомплекс обозначают, как ELLP-синдром, а при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении – HEL-синдром.

Тромбоцитопения – обязательное условие для диагноза HELLP-синдрома.

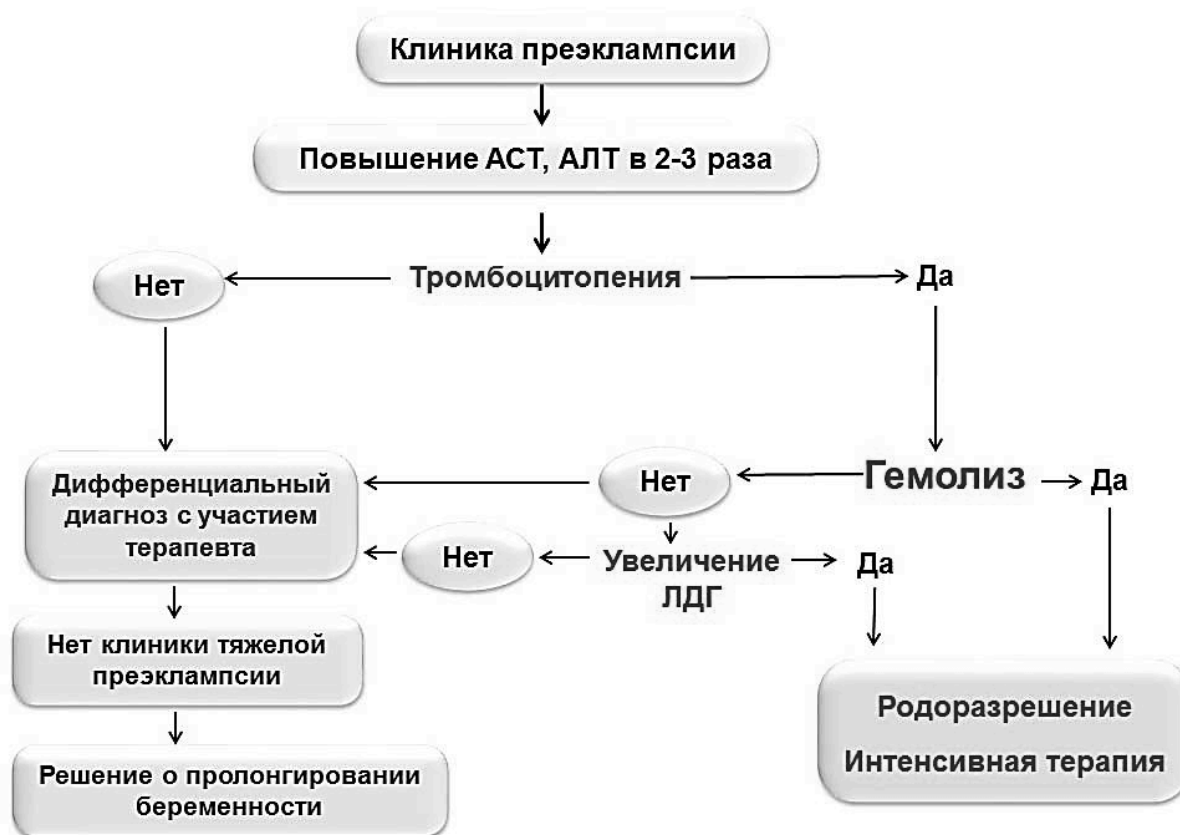


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечебной тактики при HELLP-синдроме.

Важно! Оценка тяжести HELLP-синдрома не имеет практического значения – как только на фоне преэклампсии выявлены минимальные признаки HELLP-синдрома,

необходима активная тактика – родоразрешение и проведение интенсивной терапии (рис 4).

Положение 23.

Для диагностики гемолиза помимо визуальной картины сыворотки крови необходимо обнаружение обломков эритроцитов – шизоцитов в мазке крови.

Положение 24.

Только своевременное родоразрешение может предотвратить прогрессирование HELLP-синдрома, но его развитие возможно и в ближайшем послеродовом периоде. Как правило, манифестация клинической картины (гемолиз, печеночная недостаточность, тромбоцитопения) происходит уже в первые часы после родоразрешения и необходима готовность к резкому ухудшению состояния пациенток непосредственно после родоразрешения.

Положение 25.

Оперативное родоразрешение женщин с HELLP-синдромом проводят в условиях общей анестезии ввиду выраженной тромбоцитопении, нарушения функции печени и коагулопатии [3, 4, 8, 16, 18, 31, 59].

Положение 26.

Применение кортикостероидов [51, 64] не предотвращает развитие и прогрессирование HELLP-синдрома, но может повлиять на степень тромбоцитопении и подготовку легких плода. Препараты назначают при количестве тромбоцитов менее $50^9/л$: Бетаметазон: 12 мг через 24 ч, Дексаметазон: 6 мг через 12 ч, или режим большой дозы дексаметазона - 10 мг через 12 ч.

Лечение массивного внутрисосудистого гемолиза

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче) и отсутствии возможности немедленного проведения гемодиализа консервативная тактика может обеспечить сохранение функции почек [51]. В зависимости от клинической картины возможно несколько вариантов подобного лечения.

При сохраненном диурезе (более 0,5 мл/кг/ч):

При выраженном метаболическом ацидозе при pH менее 7,2 начинают введение 4%

гидрокарбоната натрия 100-200 мл для предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек.

Внутривенное введение сбалансированных кристаллоидов из расчета 60-80 мл/кг массы тела со скоростью введения до 1000 мл/ч.

Параллельно проводят стимуляцию диуреза салуретиками – фуросемид 20-40 мг дробно внутривенно для поддержания темпа диуреза до 150-200 мл/ч.

Индикатором эффективности проводимой терапии является снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче. На фоне объемной инфузионной терапии может ухудшаться течение преэклампсии, но эта тактика позволит избежать формирования острого канальцевого некроза и ОПН.

При олиго- или анурии

Необходимо отменить магния сульфат и ограничить объем вводимой жидкости (только для коррекции видимых потерь) вплоть до полной отмены и начинать проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ) при подтверждении почечной недостаточности [65], а именно:

- темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида;
- нарастание уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза, либо: снижение клубочковой фильтрации >25%, либо: развитие почечной дисфункции и недостаточности стадии «I» или «F» по классификации RIFLE или 2-3 стадии по классификации AKIN.

Коррекция коагулопатии: Коагулопатия при HELLP-синдроме складывается из двух основных механизмов: тромбоцитопении и нарушения продукции факторов свертывания в печени, что в итоге приводит к развитию коагулопатического кровотечения, а с другой стороны – ДВС-синдрома с микротромбообразованием и прогрессированием некрозов в печени, почках и т.д. Это определяет использование всего комплекса гемостатической терапии у пациенток с HELLP-синдромом

При количестве тромбоцитов менее 50000 в мкл перед родоразрешением показана трансфузия тромбоцитарной массы из расчета 1 доза на 10 кг м.т. или тромбоконцентрата 1-2 дозы.

Дефицит плазменных факторов вследствие печеночной недостаточности (МНО более 1,5, удлинение АПТВ (АЧТВ) в 1,5 и более раза от нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, гипокоагуляция на ТЭГ) восполняется свежемороженой плазмой 15-30 мл/кг, концентратом протромбинового комплекса. При развитии коагулопатического кровотечения показано применение фактора VIIa.

Снижение уровня фибриногена менее 1,0 г/л является показанием для применения криопреципитата (1 доза на 10 кг м.т.). Безопасный уровень фибриногена, которого следует достигать – более 2,0 г/л.

Литература

1. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*- 2002. №1.- P. 67-75.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. // *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-31.
3. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut et al.-5th ed.- Elsevier Science – 2014 –1304 p.
4. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy- Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
5. Diemunsch P., Langer B., Noll E. Collège national des gynécologues etobstétriciens; Sociétéfrançaise de médecinepérinatale; Sociétéfrançaise de néonatalogie; Sociétéfrançaise de anesthésie et de réanimation. [Intrahospital management of women with preeclampsia]. // *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010Apr;29(4):e51-8.
6. Duhig K.E., Shennan A.H. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. // *F1000Prime Rep.* 2015 Feb 3;7:24.
7. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. // *Clin Evid (Online).* 2011 Feb 14;2011.
8. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4th-ed.-Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.
9. Lambert G., Brichant J.F., Hartstein G., Bonhomme V., Dewandre P.Y. Preeclampsia: an update. // *Acta Anaesthesiol Belg.* 2014;65(4):137-49.
10. Milne F., Redman C., Walker J., et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community// *BMJ* - 2005 -№ 12 – P.576-80.
11. Mol B.W., Roberts C.T., Thangaratinam S., et al. Pre-eclampsia. // *Lancet.* 2015 Sep 2. pii: S0140-6736(15)00070-7.
12. Obstetric Intensive Care Manual, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
13. Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.
14. Park H.J., Shim S.S., Cha D.H. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. // *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 4;16(8):17952-74.
15. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. // *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):191-8.
16. Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2012-488 p.
17. Repke JT. What is new in preeclampsia?: best articles from the past year. // *Obstet Gynecol.* 2013 Mar;121(3):682-3.
18. Shnider and Levinson`s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]/ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.

19. Zakiyah N., Postma M.J., Baker P.N., van Asselt A.D. IMPROVED Consortium. Pre-eclampsia Diagnosis and Treatment Options: A Review of Published Economic Assessments. // *Pharmacoeconomics*. 2015 Oct;33(10):1069-82.
20. Borghi C., Ferri C., Sechi L. Italian Society of Hypertension. Clinical management of hypertension in pregnancy. Practical recommendations from the Italian Society of Hypertension (SIIA). [corrected]. // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013 Sep;20(3):123-7.
21. Browne J.L., Vissers K.M., Antwi E., et al. Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a Low resource setting. // *Trop Med Int Health*. 2015 Oct 1.
22. Jaafar J., Pechère-Bertschi A., Ditisheim A. Hypertension In pregnancy: practical considerations. // *Rev Med Suisse*. 2014 Sep 10;10(441):1645-9.
23. Lagunes-Espinosa A.L., Ríos-Castillo B., Peralta-Pedrero M.L., et al. Clinical guideline for detection and diagnosis of hypertensive pregnancy disease. // *Rev Med InstMexSeguro Soc*. 2011 Mar-Apr;49(2):213-24.
24. Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. // *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 May;36(5):416-41.
25. Sperling J.D., Dahlke J.D., Huber W.J., Sibai B.M. The Role of Headache in the Classification and Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy. // *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):297-302.
26. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
27. Gongora M.C., Wenger N.K. Cardiovascular Complications of Pregnancy. // *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 9;16(10):23905-28.
28. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. // *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):771-81.
29. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Apr;25(2):124-32
30. Wu P., van den Berg C., Alfirevic Z., et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Int J Mol Sci*. 2015 Sep 23;16(9):23035-56.
31. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. // *Anaesthesia*. 2012 Jun 26.
32. Pettit F., Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jan;160(1):6-12.
33. Kutlesič M.S., Kutlesič R.M., Koratevič G.P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic patients: neuroradiological manifestation, pathogenesis and management. // *Med Pregl*. 2015 Jan-Feb;68(1-2):53-8.
34. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug 20;5(10).
35. Palei A.C., Spradley F.T., Warrington J.P., et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. // *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Jul;208(3):224-33
36. Paré E., Parry S., McElrath T.F., et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. // *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):763-70.
37. Roberge S., Demers S., Nicolaides K.H., et al. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Oct 20.
38. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Mar;24(2):131-8.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in

- obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):727-8.
40. Duley L., Gülmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J., Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD000025.
 41. Duley L., Henderson-Smart D.J., Walker G.J., Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD000127
 42. Graham N.M., Gimovsky A.C., Roman A., Berghella V. Blood loss at cesarean delivery in women on magnesium sulfate for preeclampsia. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Sep 2:1-5.
 43. Jacquemyn Y., Zecic A., Van Laere D., Roelens K. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. // *Arch Gynecol Obstet.* 2015 May;291(5):969-75.
 44. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.* London: RCOG Press; 2010 Aug
 45. Nguyen T.M., Crowther C.A., Wilkinson D., Bain E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD009395.
 46. Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., Walker J.J. *The management of severe pre-eclampsia/eclampsia.* London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006 Mar. 11 p. (Guideline; no. 10(A)).
 47. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. // *Obstet Gynecol.* 2015 Feb;125(2):521-5.
 48. Duley L., Meher S., Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;7:CD001449.
 49. Easterling T.R. Pharmacological management of hypertension in pregnancy. // *Semin Perinatol.* 2014 Dec;38(8):487-95.
 50. Gillon TE., Pels A., von Dadelszen P., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. // *PLoS One.* 2014 Dec 1;9(12):e113715.
 51. Lowe S.A., Bowyer L., Lust K., et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;55(5):e1-e29.
 52. Magee L., von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD004351.
 53. Moussa H.N., Arian S.E., Sibai B.M. Management of hypertensive disorders in pregnancy. // *Womens Health (Lond Engl).* 2014 Jul;10(4):385-404.
 54. National Clinical Guideline Centre (UK). *Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet].* London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug.
 55. Podymow T., August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy // *Hypertension.* 2008;51:960.)
 56. Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Treatment of arterial hypertension in pregnancy in relation to current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension from 2011. // *Ginekol Pol.* 2012 Oct;83(10):778-83
 57. Carles G., Helou J., Dallah F., et al. Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 Nov;41(7):645-9.
 58. Vanhaesebrouck S., Hanssens M., Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. // *Eur J Pediatr.* 2009 Feb;168(2):221-3. doi: 10.1007/s00431-008-0728-8. Epub 2008 May 7. PubMed PMID: 18461359.

59. Del-Rio-Vellosillo M., Garcia-Medina J.J. Anesthetic considerations in HELLP syndrome. // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Oct 8.
60. Ahonen J., Nuutila M. HELLP syndrome--severe complication during pregnancy. // *Duodecim.* 2012;128(6):569-77.
61. Goel A., Jamwal K.D., Ramachandran A., Balasubramanian K.A., Eapen C.E. Pregnancy-related liver disorders. // *J Clin Exp Hepatol.* 2014 Jun;4(2):151-62.
62. Pourrat O., Coudroy R., Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jun;189:68-72.
63. Vigil-De Gracia P. [HELLP syndrome]. // *Ginecol Obstet Mex.* 2015 Jan;83(1):48-57.
64. Katz L., Amorim M., Souza J.P., Haddad S.M., Cecatti J.G.; COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. // *Reprod Health.* 2013 May 22;10:28.
65. Machado S., Figueiredo N., Borges A., et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. // *J Nephrol.* 2012 Jan-e;25(1):19-30.