Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы

Н.Ю. Пылаева[1], Е.М. Шифман[2], А.В. Куликов[3], Н.В. Артымук[4], Т.Е. Белокриницкая[5], О.С. Филиппов[6], Т.Ю. Бабич[1]

[1] ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия
[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
[3] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия
[4] ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия
[5] ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
[6] ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

Реферат

В обзоре рассматриваются возможности прогнозирования преэклампсии (ПЭ) и ее осложнений, современные критерии диагностики гипертензивных гестационных нарушений, а также тактика их интенсивной терапии. Особое внимание уделяется обеспечению анестезиологического пособия при оперативном родоразрешении у пациенток с ПЭ и ее осложнениями. Информация, предложенная в обзоре, дает возможность определить единую терминологию и сформировать единые доказательные междисциплинарные подходы к диагностике и лечению ПЭ, что позволит улучшить исходы лечения тяжелых форм ПЭ и эклампсии.

Ключевые слова: гипертензивные гестационные расстройства, преэклампсия, осложнения преэклампсии, эклампсия, интенсивная терапия

✉ *Для корреспонденции:* Пылаева Наталья Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального

Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the puerperium. Review

N.Yu. Pylaeva[1], E.M. Shifman[2], A.V. Kulikov[3], N.V. Artymuk[4], T.E. Belokrinitskaya[5], O.S. Phillipov[6], T.Yu. Babich[1]

[1] Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia
[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
[3] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[4] Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia
[5] Chita State Medical Academy, Chita, Russia
[6] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses the possibilities of predicting preeclampsia and its complications, modern criteria for the diagnosis of gestational hypertensive disorders and tactics of their intensive therapy. Particular attention was devoted on the anesthetic management for cesarean section in a woman with preeclampsia and its complications. The information proposed in the review makes it possible to define a unified terminology and form unified evidence-based interdisciplinary approaches to the diagnosis and treatment of preeclampsia, which will improve maternal and fetal outcome.

Keywords: gestational hypertensive disorders, preeclampsia, complications of preeclampsia, eclampsia, intensive care

✉ *For correspondence:* Natalia Yu. Pylaeva — Dr. Med. Sci., Docent, Associate professor of the department of anesthesiology-resuscitation and emergency medical aid, Georgievskiy Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; e-mail: natalja.pylaewa@yandex.ua

For citation: Pylaeva NYu, Shifman EM, Kulikov AV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Phillipov OS, Babich TYu. Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the puerperium. Review. Annals of Critical Care. 2020;1:41–52.

университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; e-mail: natalja.pylaewa@yandex.ua

Для цитирования: Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Бабич Т.Ю. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:41–52.

Поступила: 15.01.2020
Принята к печати: 02.03.2020

Received: 15.01.2020
Accepted: 02.03.2020

DOI 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52

Поиск источников для данного обзора литературы проводился с использованием электронных ресурсов российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, библиографической базы статей по медицинским наукам (MEDlars onLINE) Национальной медицинской библиотеки США (U.S. National Library of Medicine, NLM), а также электронной библиотеки журнала «Obstetrics and Gynecology». Были использованы следующие ключевые слова: gestational hypertensive disorders, preeclampsia, complications of preeclampsia, eclampsia, intensive care. Глубина поиска составляла 10 лет. При отборе источников сделан акцент на данные рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов и отечественных клинических рекомендаций по теме обзора.

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10 % беременностей; частота преэклампсии (ПЭ) составляет 3–5 % [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные расстройства при беременности в 2014 г. занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, составив 14 % [2].

Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации составляет 5–30 %. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности и в 2014 г. составили 15,7 % в структуре материнских потерь [3]. В 2016–2018 гг. гипертензивные гестационные нарушения, наряду с акушерскими кровотечениями и сепсисом, вошли в тройку предотвратимых причин 40,3 % материнской смертности в Российской Федерации. Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, а также инвалидизации матерей и их детей [4]. Вместе с тем при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [5].

Критерии диагностики преэклампсии

Критерии артериальной гипертензии во время беременности

Критерии диагностики АГ: систолическое артериальное давление (АД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., определенное как среднее в результате как минимум двух измерений, проведенных на одной руке через 15 минут [6].

Диагностировать АГ во время беременности следует на основании среднего значения по крайней мере двух показателей АД в результате измерений, проведенных на одной руке через 15 минут [6]. В сомнительной ситуации желательно проведение суточного мониторирования АД. При регистрации диастолического АД > 110 мм рт. ст. достаточно однократного измерения.

Клинически значимая протеинурия

«Золотой стандарт» для диагностики протеинурии — количественное определение белка в суточной порции. Граница нормы суточной протеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л [6].

Выраженная протеинурия — это уровень белка > 5 г/24 ч или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске.

При наличии симптомов критического состояния (тяжелая АГ, тромбоцитопения, церебральная, почечная, печеночная дисфункция, отек легких) наличие протеинурии необязательно для постановки диагноза «тяжелая преэклампсия» [6, 7].

Тем не менее во многих случаях показатели протеинурии, наряду с другими маркерами, такими как, например, мочевая кислота, коррелируют с высокой вероятностью развития ПЭ, эклампсии и HELLP-синдрома (H — hemolysis: гемолиз; EL — elevated liver enzymes:

повышение активности ферментов печени; LP — 1ow platelet count: тромбоцитопения) [8], а также перинатальными потерями [9].

Более того, выраженной протеинурии, сопровождающей ПЭ, значительно чаще, чем умеренной, сопутствуют такие осложнения со стороны матери, как HELLP-синдром, головная боль, генерализованные отеки, повышение уровня аминотрансфераз. Важно, что риск развития дыхательных расстройств среди новорожденных также значительно выше у беременных с выраженной протеинурией [10].

Отеки в настоящее время не являются диагностическим признаком ПЭ и в подавляющем большинстве случаев не отражают степень тяжести [11]. Однако внезапно появившиеся, резко нарастающие генерализованные отеки должны рассматриваться как продром или проявление тяжелой ПЭ [12].

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации [13, 14]: боль в груди; одышка; отек легких; тромбоцитопения; повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, развитие HELLP-синдрома; уровень креатинина > 90 мкмоль/л, диастолическое АД > 110 мм рт. ст.; влагалищное антенатальное кровотечение (любой объем); судороги (эклампсия).

Экламптические судорожные приступы являются причиной высоких показателей материнской заболеваемости вследствие развивающихся отслойки плаценты, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острой почечной недостаточности, отека легких, аспирационной пневмонии и острой сердечно-легочной недостаточности [15].

При развитии судорожного приступа во время беременности необходимо провести *дифференциальный диагноз* со следующими заболеваниями [16]: сосудистые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), ишемический/геморрагический инсульт, внутримозговое кровоизлияние/аневризмы, тромбоз венозных сосудов головного мозга, опухоли головного мозга, абсцессы головного мозга, артериовенозные мальформации, инфекции (энцефалит, менингит), эпилепсия, действие препаратов (амфетамин, кокаин, теофиллин, клозапин), гипонатриемия, гипокалиемия, гипергликемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, постпункционный синдром, острые интоксикации.

Судороги могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Почти половина всех случаев эклампсии встречается во время беременности, более $^1/_5$ случаев — до 31-й недели беременности. При доношенном сроке беременности эклампсия в 75 % случаев возникает в родах или в течение 6 ч после родов. В 16 % случаев эклампсия возникает в интервале от 48 ч до 4 недель послеродового периода [17]. До 44 % случаев эклампсии возникают в послеродовом периоде, особенно при доношенной беременности. В этой связи женщины с симптомами и признаками, свидетельствующими о ПЭ, заслуживают особого наблюдения [18].

Для оценки неврологического статуса у пациентки, находящейся на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания. Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях назначением магния сульфата.

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 [18].

Дополнительные лучевые методы диагностики

Помощь в дифференциальной диагностике эклампсии могут оказать методы нейровизуализации [19].

Показания для проведения компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов; эклампсия, резистентная к терапии магния сульфатом при наличии грубой очаговой неврологической симптоматики; гемипарез; кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 ч.

Значение эхокардиографии и данных ультразвукового исследования в диагностике и планировании лечебной тактики ПЭ и эклампсии

Одним из эффективных современных методов ранней диагностики гестационных гипертензивных расстройств является эхокардиография. Интерпретируя полученные при данном исследовании результаты, необходимо учитывать характерные для беременности структурно-анатомические особенности. К ним относятся умеренная дилатация всех четырех камер сердца, утолщение стенки левого желудочка, увеличение массы правого и левого желудочков, связанные с ростом ударного объема и сердечного выброса во время беременности. Также для эхокардиографической картины как здоровых беременных, так и беременных с ПЭ, типичны такие изменения, как начальная, первой степени, регургитация митрального, трикуспидального и легочного клапанов сердца [20, 21]. Кроме этого, при эхокардиографическом исследовании 40 % здоровых беременных можно обнаружить транзиторный выпот в полость перикарда, исчезающий в послеродовом периоде [22].

При развитии ПЭ изменения, характерные для нормально протекающей беременности, могут проявляться в большей степени вследствие повышения постнагрузки, присущей гестационным гипертензив-

ным нарушениям [23]. При этом наблюдаются признаки субклинической дисфункции миокарда, определяемой ухудшением продольного, окружного и радиального напряжения, а также проявления диастолической дисфункции миокарда при неизменной величине фракции выброса левого желудочка [24, 25].

Эхокардиография — также перспективный метод для прогнозирования ранней ПЭ. Так, у женщин с плацентарной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка, выявленной при эхокардиографическом исследовании, вероятность развития ПЭ была выше, чем у женщин с нормальной работой указанной камеры сердца [23]. Однако для окончательной оценки прогностической ценности эхокардиографии требуются дополнительные исследования.

В дополнение к эхокардиографии в настоящее время все чаще используются и другие ультразвуковые методы оценки состояния акушерских пациенток для определения тактики дальнейшей терапии. Так, один из современных источников литературы [26] демонстрирует описание возрастающей роли ультразвукового исследования для акушерской анестезиологии, в том числе при:

а) диагностике трудного дыхательного пути, учитывая сложности интубации и вентиляции, характерные для беременности. При этом своевременное выявление пациенток с особенностями дыхательных путей позволяет провести подготовку согласно соответствующему протоколу или выбрать, если возможно, альтернативный метод анестезии;
б) определении объема и наличия содержимого желудка (для выявления пациенток с высоким риском регургитации и аспирации);
в) диагностике внутричерепной гипертензии — по увеличению диаметра оболочки зрительного нерва, характерного для ПЭ;
г) обеспечении сосудистого доступа, что на фоне гипергидратации тканей при беременности — сложная задача;
д) выполнении нейроаксиальных блокад и блокады поперечного пространства живота;
е) определении объема инфузионной терапии, чрезвычайно важном этапе интенсивной терапии тяжелых гипертензивных нарушений [27, 28].

Важно отметить, что использование ультразвуковых методов диагностики обеспечивает раннее выявление признаков интерстициального отека легких при ПЭ, протекающего без яркой клинической картины, но имеющего ультразвуковые признаки уплотнения легочной ткани («В-линии»), и увеличение конечно-диастолического давления в левом желудочке [27].

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, PRES-синдромом (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome).
- PRES-синдром — синдром задней обратимой энцефалопатии, может осложнять течение гестационных гипертензивных нарушений, характеризуется ассоциацией неврологических симптомов с потенциально обратимым отеком, преимущественно теменно-затылочных областей мозга [28, 29]. Клиника включает в себя головную боль, нарушение сознания, судороги, нарушения и потерю зрения, непостоянную очаговую симптоматику (парапарезы и симптомы поражения ствола мозга или мозжечка), при нейровизуализации — симметричный отек заднего белого вещества обоих полушарий головного мозга, особенно в теменно-затылочной области.

Существенно, что PRES-синдром является устранимым клинико-радиологическим синдромом, при адекватной терапии которого в подавляющем большинстве случаев можно ожидать благоприятный исход [30]. Задержка в диагностике и лечении может привести к необратимому повреждению пострадавших тканей мозга с высокими показателями летальности. Ключевым для диагностики PRES-синдрома является своевременное проведение МРТ головного мозга [31]. Пациенткам с эклампсией, имеющим очаговую неврологическую симптоматику или снижение уровня сознания, рекомендуется проведение КТ головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния, PRES-синдрома. Пациентки с нормальными результатами КТ и сохраняющейся неврологической симптоматикой и нарушениями зрения должны также проходить МРТ-исследование головного мозга.

Наиболее распространенные диагностические и тактические ошибки [32]

- Толкование любого судорожного синдрома как проявление эклампсии. Однако любой впервые возникший судорожный синдром во время беременности следует рассматривать как приступ эклампсии и продолжать поиски истинной причины судорог.
- Недооценка тяжести состояния больных с тяжелой формой ПЭ в послеоперационном и послеродовом периодах.
- Несвоевременная диагностика HELLP-синдрома.
- Нераспознанные симптомы преждевременной отслойки плаценты и внутреннего кровотечения.

- Недооценка объема кровопотери.
- Неправильно принятое решение о медицинской эвакуации.
- Применение бензодиазепинов и наркотических анальгетиков для лечения судорог.
- 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.

Не рекомендовано для профилактики ПЭ рутинное применение: режима bed-rest (дозированного постельного режима) [33], диуретиков [34], препаратов группы гепарина, в том числе низкомолекулярных гепаринов [35], хотя в последние годы появились единичные сообщения о возможной эффективности низкомолекулярных гепаринов для профилактики ПЭ [36], витаминов Е и С [37], рыбьего жира [38], чеснока [39], прогестерона [40], сульфата магния [40], фолиевой кислоты [40].

Лечебная тактика при гипертензивных расстройствах у беременных (преэклампсии и эклампсии)

У пациентки с клиникой тяжелой ПЭ до родоразрешения основной задачей являются стабилизация состояния, профилактика развития эклампсии. Однако оптимальной профилактикой других осложнений (HELLP-синдрома, преждевременной отслойки плаценты, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС-синдрома) является только своевременное родоразрешение [41, 42].

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой ПЭ/эклампсии определяется Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях», утвержденными Минздравом РФ 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5802 [41].

Ведение пациентки с тяжелой ПЭ/эклампсией должно проводиться совместно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом, с привлечением терапевта и, по необходимости, других смежных специалистов в условиях отделения анестезиологии-реаниматологии. Венозный доступ — только периферическая вена. Катетеризация магистральных вен (подключичной) у пациенток с ПЭ крайне опасна и может быть выполнена только при развитии осложнений — декомпенсированного шока. Не должна выполняться для контроля центрального венозного давления (ЦВД)! [43]. Рутинное измерение ЦВД при ПЭ не рекомендовано [44, 45].

Базовая терапия ПЭ включает следующие методы:

- Родоразрешение.
- Противосудорожная терапия магния сульфатом.
- Антигипертензивная терапия.

Обезболивание родов и кесарева сечения

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», утвержденным приказом Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н, и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденным приказом Минздрава РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н [23, 24].

Во время операции кесарева сечения или родов инфузию сульфата магния не прекращать [46, 47]. При тяжелой ПЭ требуется предродовая (предоперационная) подготовка (если нет показаний, угрожающих жизни пациентов, для срочного родоразрешения) в течение 6–24 ч. Определение количества тромбоцитов должно быть проведено всем пациенткам с ПЭ, если не проведено ранее [48]. Рекомендовано раннее введение эпидурального катетера. Перед проведением нейроаксиальной анестезии рутинное проведение водной нагрузки не рекомендуется. Если нет противопоказаний, при кесаревом сечении могут применяться все методы анестезии: эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная и общая анестезия [40]. Общая анестезия должна проводиться при противопоказаниях к нейроаксиальной; необходима готовность к трудностям обеспечения проходимости дыхательных путей [49].

Нейроаксиальные методы анестезии могут применяться у женщин:

- с ПЭ, при отсутствии коагуляционных нарушений [50];
- с уровнем тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$/л для спинальной анестезии, для эпидуральной — не менее 100×10^9/л [48];
- получающих нефракционированный гепарин в дозе < 10 000 МЕ/сут подкожно, через 4 ч после последней дозы либо сразу без задержек после введения последней дозы [12];
- получающих нефракционированный гепарин в дозе > 10 000 МЕ/сут подкожно, если у них нормальные показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), через 4 ч после введения последней дозы;
- получающих гепарин внутривенно в терапевтических дозах, если у них нормальные показатели активированного АЧТВ, через 4 ч после введения последней дозы;

- после введения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе через 10–12 ч, в терапевтической дозе — через 24 ч [12].

Обеспечение общей анестезии

Одним из актуальных вопросов проведения общей анестезии у беременных является проблема трудных дыхательных путей. Риск неудач при интубации трахеи вследствие трудных дыхательных путей в акушерстве составляет 1 : 300, что значительно выше, чем аналогичный риск при хирургических вмешательствах в общей группе [51].

Увеличение риска технических трудностей и неудач при интубации трахеи у акушерских пациенток связано с повышением гидрофильности тканей при ПЭ, а также с проявлениями ларингеального отека и горизонтального расположения желудка по отношению к основной оси тела. Использование современных алгоритмов действий при прогнозируемой трудной интубации в акушерстве позволяет оптимизировать безопасность техники общей анестезии у акушерских пациенток [52].

Профилактика и лечение судорожных приступов

- Сульфат магния — препарат первой линии для профилактики и лечения судорог при ПЭ и эклампсии [6].
- Сульфат магния вводится внутривенно в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10–15 мин; затем — по 1 г/ч (4 мл/ч 25% раствора) [53].
- Указанные дозы сульфата магния менее токсичны для матери и при этом оказывают одинаковый клинический эффект в сравнении с дозами, рекомендованными ранее: 6 г болюсом внутривенно и 2 г/ч [53].
- Бензодиазепины и фенитоин не должны использоваться для профилактики и лечения судорог [54].
- Магния сульфат превосходит бензодиазепины, фенитоин и нимодипин по эффективности профилактики эклампсии, не повышает частоту операций кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и депрессии новорожденных [32, 55].
- У женщин с предшествующей или гестационной гипертензией сульфат магния может быть введен с целью нейропротекции у плода в сроки 31–37 недель, если роды предстоят в течение ближайших 24 ч [40, 56].
- При экстренных показаниях со стороны матери и/или плода не следует откладывать родоразрешение для того, чтобы ввести сульфат магния с целью нейропротекции у плода [57].
- В антенатальном периоде назначение сульфата магния должно сопровождаться непрерывным мониторированием частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода при помощи кардиотокографии (КТГ).
- Магния сульфат — противосудорожный препарат, а не антигипертензивный, и его введение нельзя прерывать только на основании снижения АД [16, 58].
- Магния сульфат — препарат неотложной помощи, и его плановое применение во время беременности не предотвращает развития и прогрессирования ПЭ [18, 59].

Критерии отмены магнезиальной терапии

- Прекращение судорог.
- Отсутствие признаков повышенной возбудимости ЦНС (гиперрефлексия, гипертонус).
- Нормализация АД (диастолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.).
- Нормализация диуреза (≥ 50 мл/ч).

По данным Cochrane, частота судорог на фоне введения магния сульфата составляет 9,4 % по сравнению с 23,1 % — при использовании диазепама или фенитоина. Нагрузочная доза, вводимая за 15–20 минут, составляет 4 г с последующим продолжением инфузии в дозировке 2 г/ч. При этом у 10 % пациенток судороги могут развиться повторно, в таких ситуациях возможно введение дополнительного болюса в дозировке 2 г в течение 3–5 минут. Также применение сульфата магния для профилактики экламптических судорог рекомендовано при тяжелой артериальной гипертензии. Существует мнение, что назначение сульфата магния не рекомендовано на фоне ПЭ без тяжелой артериальной гипертензии и/или клинических, и/или биохимических, и/или гематологических проявлений, однако в этих случаях необходимо проведение частой клинической оценки состояния пациентки для своевременного выявления признаков прогрессирования ПЭ, при появлении которых следует немедленно начинать магнезиальную терапию. Несмотря на потенциальный риск развития атонии матки, введение магнезии следует продолжать и во время операции кесарева сечения, поскольку период полужизни препарата составляет около 5 ч, поэтому его отмена не сможет оказать мгновенный тонизирующий эффект на матку, в то время как прекращение инфузии — опасно снижением плазменной концентрации препарата в послеродовом периоде вплоть до субтерапевтического уровня, что увеличит риск развития экламптических судорог [60, 61].

При осложнении ПЭ острым повреждением почек проведение магнезиальной терапии для профилактики судорог необходимо сопровождать постоянной оценкой выраженности глубоких сухожильных рефлексов и уровня плазменной концентрации препарата, учитывая ренальный путь выведения магнезии и потенциальную возможность развития ее токсического эффекта. Игнорирование данной рекомендации опасно

возникновением необходимости перевода пациентки в отделение интенсивной терапии для проведения диализа с целью элиминации препарата при его токсической концентрации в крови [62].

Бензодиазепины должны использоваться только в качестве вспомогательного седативного средства при проведении ИВЛ [63, 64].

Эффективность диазепама для профилактики рецидива судорог сомнительна. Введение болюсных доз диазепама отрицательно влияет на плод [65].

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 [64].

Дексмедетомидин — основной препарат для управляемой седации [66]. После интубации трахеи его можно вводить с начальной скоростью внутривенной инфузии 0,7 мкг/кг/ч, которую можно постепенно корригировать в пределах 0,2–1,4 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации. Следует отметить, что дексмедетомидин является сильнодействующим препаратом, следовательно, скорость инфузии указывается на один час. Обычно 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, которая в дальнейшем может корригироваться.

Алгоритм оказания медицинской помощи при развитии приступа эклампсии (лечение в случае судорожного припадка начинается на месте) [67]

- Разворачивают палату интенсивной терапии в родильном блоке (приемном отделении) или срочно госпитализируют беременную в отделение анестезиологии-реаниматологии.
- Пациентку укладывают на ровную поверхность в положении на левом боку для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, рвотных масс и крови, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть; одновременно необходимо эвакуировать (аспирировать) содержимое полости рта; необходимо защитить пациентку от повреждений, но не удерживать ее активно.
- При сохраненном спонтанном дыхании вводят ротоглоточный воздуховод и проводят ингаляцию кислорода, накладывая носо-лицевую маску, через систему увлажнения кислородной смеси.
- При развитии дыхательного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию носо-лицевой маской с подачей 100% кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная остается в состоянии комы, вводят миорелаксанты и переводят пациентку на ИВЛ в режиме нормовентиляции.
- Параллельно с проводимыми мероприятиями по возобновлению адекватного газообмена осуществляют катетеризацию периферической вены и начинают введение противосудорожных препаратов (сульфат магния — болюс 4 г на протяжении 5 мин внутривенно, затем поддерживающая терапия (1–2 г/ч) при тщательном контроле АД и ЧСС. Если судороги продолжаются, внутривенно вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25% раствора) в течение 3–5 мин.
- Только при отсутствии эффекта магния сульфата можно использовать тиопентал натрия (450–500 мг). Если судорожный приступ длится более 30 мин, это состояние расценивается как экламптический статус.
- Если диастолическое АД остается на высоком уровне (>110 мм рт. ст.), проводят антигипертензивную терапию.
- Катетеризируют мочевой пузырь (оставление постоянного катетера — почасовая регистрация выделения мочи и анализ протеинурии).
- При экламптическом статусе и коме все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции и др.) проводят под общей анестезией тиопенталом натрия. **Не применяют кетамин!**
- Более подробное клиническое обследование осуществляют после прекращения судорог.
- Выполняется непрерывный КТГ-мониторинг плода.
- Родоразрешение проводится после наступления стабилизации [64].
- Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии [6]:
  - систолическое АД 130–150 мм рт. ст.;
  - диастолическое АД 80–95 мм рт. ст.

Тактика антигипертензивной терапии при тяжелой артериальной гипертензии

- Антигипертензивная терапия проводится под постоянным контролем состояния плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию функциональных нарушений у плода.
- У пациенток с хронической АГ при присоединении ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше

в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного АД. В этой группе чаще применяется сочетанная антигипертензивная терапия, включающая комбинацию из двух-трех препаратов, при этом:

- АД должно быть снижено при показателях систолического АД — более 160 мм рт. ст. и диастолического — более 110 мм рт. ст.
- Начальная антигипертензивная терапия в стационаре должна включать нифедипин в таблетках. Антигипертензивная терапия в отдельных клинических ситуациях может включать инфузию нитропруссида натрия только при резистентной АГ (в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации за 2018–2020 гг. препарат отсутствует), клонидин в таблетках. Нифедипин и магния сульфат могут применяться совместно [40].
- В послеродовом периоде может использоваться α_1-адреноблокатор урапидил [68, 69].
- Сульфат магния не рекомендован как антигипертензивное средство [40].
- Постоянное мониторирование состояния плода необходимо до стабилизации АД [40].

Тактика антигипертензивной терапии при умеренной артериальной гипертензии без коморбидных заболеваний [40]

Антигипертензивные препараты могут быть использованы для удержания систолического АД от 130 до 150 мм рт. ст. и диастолического АД — 80–105 мм рт. ст.

Выбор начального препарата должен быть основан на характеристике пациента, противопоказаниях к препарату, предпочтениях врача и пациента.

Основные лекарственные средства, используемые в настоящее время для лечения АГ в период беременности:

- **метилдопа**, антигипертензивный препарат центрального действия, α_2-адреномиметик (препарат первой линии);
- **нифедипин**, блокатор кальциевых каналов (препарат второй линии);
- **β-адреноблокаторы**: метопролол.

При наличии показаний возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина.

При беременности противопоказаны: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин [70, 71].

При беременности не рекомендованы: атенолол, празозин.

Инфузионная терапия не является базовой в терапии ПЭ и эклампсии.

- Внутривенное и пероральное поступление жидкости должно быть ограничено у женщин с ПЭ для предупреждения отека легких [40].
- Жидкость не должна вводиться рутинно для лечения олигурии (< 15 мл/ч в течение 6 ч).
- Для лечения олигурии не рекомендовано использовать допамин и фуросемид.

Инфузионная терапия проводится только с учетом физиологических и патологических (кровопотеря, рвота, диарея) потерь 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. При отсутствии патологических потерь до и после родов можно ограничиться энтеральным приемом жидкости.

Синтетические (растворы гидроксиэтилкрахмалов и модифицированного желатина) и природные (альбумин) коллоиды применяются только по абсолютным показаниям (гиповолемия, кровопотеря, гипоальбуминемия) [72].

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

Показания к продленной ИВЛ при тяжелой ПЭ и эклампсии [73]

- 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 или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), альвеолярный отек легких.
- Нестабильная гемодинамика (некорригируемая АГ > 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 наличие гиперрефлексии

и гипертонуса. 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 дексмедетомидин. Если восстановление сознания не происходит при полной отмене седативных препаратов в течение суток, то необходимо проведение КТ и МРТ головного мозга. В этой ситуации ИВЛ продолжают до уточнения диагноза [73].

Прогнозирование развития тяжелых форм преэклампсии и ее осложнений

Учитывая высокие риски гестационных гипертензивных нарушений для матери и плода, представляется актуальным максимально раннее прогнозирование ПЭ, особенно ее форм с тяжелым течением и наличием осложнений [74]. Предложено множество потенциальных предикторов ПЭ, прогностические свойства которых в настоящее время признаны достаточно высокими. Один из них — мочевая кислота [8]. Вероятное участие мочевой кислоты в патогенезе ПЭ связано с усилением синтеза продуктов пуринового обмена при взаимодействии с микрочастицами трофобласта, высвобождаемыми в кровоток преэклампсических женщин вследствие повреждения плаценты. Другим механизмом увеличения синтеза уратов является ишемия и окислительный стресс в области плацентарной площадки. Повышенный уровень мочевой кислоты и пуриновых метаболитов, в свою очередь, усугубляет локальную и системную эндотелиальную дисфункцию, образуя, таким образом, порочный круг [75]. Важно, что возможность клинического применения исследования мочевой кислоты и ее предшественников-пуринов является легко доступным лабораторным инструментом, который позволил бы прогнозировать развитие ПЭ и ее осложнений.

Другим перспективным биомаркером ПЭ является N-терминальный натрийуретический пептид B-типа (мозговой натрийуретический пептид/NT-proBNP) [76]. Основанием для использования NT-proBNP с целью ранней диагностики ПЭ являются гемодинамические изменения, характерные для гестационных гипертензивных нарушений, развивающиеся до клинической манифестации ПЭ. Даже незначительное повышение АД, умеренная дилатация всех четырех камер сердца и диастолическая дисфункция миокарда, происходящие в этот период, сопровождаются увеличением синтеза NT-proBNP [77].

Несмотря на данные многочисленных работ о свойствах других потенциальных предикторов осложнений ПЭ, поиск ее универсальных специфических маркеров на сегодняшний день представляется неоправданным. Учитывая патогенетическую гетерогенность данной патологии, можно полагать, что внимание нужно сместить на использование «системных подходов» в ранние сроки гестации для создания «многомерных моделей», объединяющих новые перспективные маркеры с уже хорошо зарекомендовавшими себя предикторами ПЭ [78, 79].

Заключение

Обобщая вышеизложенное, важно сказать, что гипертензивные гестационные нарушения остаются актуальной проблемой современной медицины, являясь причиной тяжелой заболеваемости, а также инвалидизации матерей и их детей. Однако предложенные в данном обзоре современные критерии диагностики гипертензивных гестационных нарушений и тактика их лечения открывают новые возможности для улучшения терапевтических исходов. Особенно перспективным направлением междисциплинарного менеджмента ПЭ и эклампсии являются исследование и применение новых маркеров и диагностических моделей для прогнозирования жизненно опасных осложнений гипертензивных гестационных нарушений.

Литература/References

[1] *Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., et al.* Pre-eclampsia. Lancet. 2016; 5(387): 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7

[2] *Say L., Chou D., Gemmill A., et al*. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014; 2(6): 323–333.

[3] Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.10.2015.

[Maternal mortality in the Russian Federation in 2014. Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of 09.10.2015. (In Russ)]

[4] Bokslag A., van Weissenbruch M., Mol B.W., et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. Early Hum Dev. 2016; 102: 47–50. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007

[5] *Cífková R., Johnson M.R., Kahan T., et al*. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC Council

on Hypertension and the European Society of Hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; 16; pvz82. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz082

[6] *Brown M.A., Magee M.A., Kenny L.C., et al*. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018; 72:24–43. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.10803

[7] *Tochio A., Obata S., Saigusa Y., et al*. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(8): 1576–1583. DOI: 10.1111/jog.14017

[8] *Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М. и др*. Мочевая кислота — «новый» старый маркер преэклампсии и ее осложнений (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018; 24(4): 94–101. DOI: 10.17116/repro20182404194

[*Navolotskaya V.K., Lyashko E.C., Shifman E.M., et al*. Uric acid as an old "new" marker of preeclampsia and its commplications (a review). Problemi reprodukcii. 2018; 24(4): 94–101. (In Russ)]

[9] *Dong X., Gou W., Li C., et al*. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. Pregnancy Hypertens. 2017; 8: 60–64. DOI: 10.1016/j.preghy

[10] *Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Федосов М.И., Пылаев И.А*. Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019; 4: 98–105.

[*Pylaev N.Y., Shifman E.M., Fedosov M.I., Pylaev I.A*. The relationship of proteinuria, recorded upon admission to the hospital, on the outcome of pregnancy and childbirth in patients with preeclampsia. Vestnik intensivnoj terapii im. AI Saltanova. 2019; 4: 98–105. (In Russ)]

[11] American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2013; 122(5): 1122–1131.

[12] *Magee L.A., Yong P.J., Espinosa V., et al*. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. Hypertension in Pregnancy. 2009(3): 312–347.

[13] *Witcher P.M*. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. AACN Adv Crit Care. 2018; 29(3): 316–326. DOI: 10.4037/aacnacc2018710

[14] *Sibai B.M*. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(3): 191–198.

[15] *Fong A., Chau C.T., Pan D., Ogunyemi D.A*. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(229): e221–e227.

[16] *Hart L.A., Sibai B.M*. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. Semin Perinatol. 2013; 37: 207–224.

[17] *Thornton C., Dahlen H., Korda A., Hennessy A*. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000–2008. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(476): e1–e5.

[18] *Magee L.A., Pels A., Helewa M., et al.* Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36(5): 416–441.

[19] *Bojja V., Keepanasseril A., Nair P.P., Sunitha V.C*. Clinical and imaging profile of patients with new-onset seizures & a presumptive diagnosis of eclampsia — A prospective observational study. Pregnancy Hypertens. 2018; 12: 35–39. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.008

[20] *Sanghavi M., Rutherford J.D*. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014; 130: 1003–1008.

[21] *Kazma J.M., van den Anker J., Allegaert K., et al*. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2020; Feb 6. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1

[22] *Liu S., Elkayam U., Naqvi T.Z*. Echocardiography in pregnancy: Part 1. Curr Cardiol Rep. 2016; 18: 92.

[23] *Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B*. Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. Circulation. 2014; 130: 703–714.

[24] *Shahul S., Rhee J., Hacker M.R., et al*. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5: 734–739.

[25] *Shivananjiah C., Nayak A., Swarup A*. Echo changes in hypertensive disorder of pregnancy. J Cardiovasc Echogr. 2016; 26: 94–96.

[26] *Weiniger C.F., Sharoni L*. The use of ultrasound in obstetric anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2017; 30: 306–312.

[27] *Zieleskiewicz L., Contargyris C., Brun C., et al*. Lung ultrasound predicts interstitial syndrome and hemodynamic profile in par- turients with severe pre-eclampsia. Anesthesiology. 2014; 120: 906–914.

[28] *Fang X., Wang H., Liu Z., et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. Seizure. 2020; 76: 12–16. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.01.003

[29] *Chen Z., Zhang G., Lerner A., et al*. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. Quant Imaging Med Surg. 2018; 8(4): 421–432. DOI: 10.21037/qims.2018.05.07

[30] *Amirian I., Rørbye C., Due Buron B.M., et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome — an MRI diagnosis often missed in pregnancy. Ugeskr Laeger. 2018; 10: V01180049.

[31] *Katsevman G.A., Turner R.C., Cheyuo C., et al*. Post-partum posterior reversible encephalopathy syndrome requiring decompressive craniectomy: case report and review of the literature. Acta Neurochir (Wien). 2019; 161(2): 217–224. DOI: 10.1007/s00701-019-03798-4

[32] GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012.

[33] World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.

[34] *Bezerra M.E., Moura H.S., Marques Lopes L., et al*. Prevention of preeclampsia. J Pregnancy. 2012; 2012: 435090. DOI: 10.1155/2012/435090

[35] *McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., et al*. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(4): 673–678. DOI: 10.1111/bcp.13483

[36] *Wang X., Gao H*. Prevention of preeclampsia in high-risk patients with low-molecular-weight heparin: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; Nov 20:1–7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1543656

[37] *Salles A.M., Galvao T.F., Silva M.T., et al*. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. Scientific World Journal. 2012; 2012: 243476. DOI: 10.1100/2012/243476

[38] *Saccone G., Saccone I., Berghella V*. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29(15): 2389–2397. DOI: 10.3109/14767058.2015.1086742

[39] *Aalami-Harandi R., Karamali M., Asemi Z., et al*. Neonatal Med. The favorable effects of garlic intake on metabolic profiles, hs-CRP, biomarkers of oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2015; 28(17): 2020–2027. DOI: 10.3109/14767058.2014.977248

[40] Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008).

[41] Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях. Клинические рекомендации. Москва, 2015 (утверждены Минздравом России 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5802).

[Organization of medical evacuation of pregnant women, women in childbirth and puerperas in case of emergency. Clinical recommendations. Moscow, 2015 (approved by the Russian Ministry of Health on October 2, 2015 No. 15-4/10/2-5802). (In Russ)]

[42] *Von Dadelszen P., Magee L*. Pre-eclampsia: an update. Curr Hypertens Rep. 2014; 16: 1–14.

[43] *Rucklidge M.W.M., Hughes R.D*. Central venous pressure monitoring in severe preeclampsia: a survey of UK practice. IJOA. 2011; 20(3): 274.

[44] *Moureau N., Lamperti M., Kelly L.J., et al*. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. Br J Anaesth. 2013; 110(3): 347–356.

[45] *Broadhurst D., Moureau N., Ullman A.J*. Central venous access devices site care practices: an international survey of 34 countries. J Vasc Access. 2016; 17(1): 78–86. DOI: 10.5301/jva.500045

[46] *Hunter L.A., Gibbins K.J*. Magnesium sulfate: past, present, and future. J Midwifery Womens Health. 2011; 56(6): 566–574.

[47] *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; 2: 1–5.

[48] Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Anesthesiology. 2016; 124(2): 270–300.

[49] *Mushambi M.C., Kinsella S.M., Popat M., et al*. Obstetric Anaesthetists` Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. Anaesthesia. 2015; 70(11): 1286–1306. DOI: 10.1111/anae.13260

[50] *Kelly A., Tran Q*. The Optimal Pain Management Approach for a Laboring Patient: A Review of Current Literature. Cureus. 2017; 9(5): e1240.

[51] *Mhyre J.M., Healy D*. The unanticipated difficult intubation in Obstetrics. Anesth Analg. 2011; 112: 648–652.

[52] *Mushambi M.C., Kinsella S.M., Popat M., et al*. Obstetric Anaesthetists` Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics Anaesthesia. 2015; 70(11): 1286–1306. DOI: 10.1111/anae.13260

[53] *Pascoal A.C.F., Katz L., Pinto M.H., et al*. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1gram/hour versus 2grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. Medicine (Baltimore). 2019; 98(32): e16779. DOI: 10.1097/MD.0000000000016779

[54] *Poon L.C., Nicolaides K.H*. Early prediction of preeclampsia. Obstet Gynecol Int. 2014; 297397: 11. DOI: /10.1155/2014/297397

[55] *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; 55(5): e1–e29.

[56] *Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В*. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

[*Makarov O.V., Tkacheva O.H., Volkova E.V*. Preeclampsia and chronic arterial hypertension. Clinical aspects. Moskow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ)]

[57] *Patel K.P., Romagano M.P., Apuzzio J., et al*. Maternal Morbidity in Patients With Preeclampsia With Severe Features at Less Than 34 Weeks Gestation [25N]. Obstetrics & Gynecology. 2019; 133: 157. DOI: 10.1097/01.aog.0000559331.11145.69

[58] *Gordon R., Magee L.A., Payne B., et al*. Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36(2): 154–163.

[59] Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol. 2015; 125(2): 521–525.

[60] Hypertension in pregnancy. Report of American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122: 1112–1131.

[61] Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: Медицина; 2018.

[Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimaciya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendacii. Protokoly lecheniya. Izdanie tret`e, dopolnennoe i pererabotannoe / Pod redakciej A.V. Kulikova, E.M. Shifmana. M.: Medicina, 2018. (In Russ)]

[62] *McDonnell N.J., Muchatuta N.A., Paech M.J*. Acute magnesium toxicity in an obstetric patient undergoing general anaesthesia for caesarean delivery. Int J Obstet Anesth. 2010; 19: 226–231.

[63] *Dennis A.T., Chambers E., Serang* K. Blood pressure assessment and first-line pharmacological agents in women with eclampsia. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2015; 24: 247–251.

[64] *D'Angelo R., Smiley R.M., Riley E.T., Segal S*. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the society for obstetric anesthesia and perinatology. Anesthesiology. 2014; 120: 1505–1512.

[65] *Duley L., Henderson-Smart D.J., Walker G.J., et al*. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 12: CD000127. DOI: 10.1002/14651858.CD000127.pub2

[66] *Han C., Jiang X., Wu X., Ding Z*. Application of dexmedetomidine combined with ropivacaine in the cesarean section under epidural anesthesia. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014; 94(44): 3501–3505.

[67] 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;122(5): 1122–1131.

[68] *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; 41(7): 645–649.

[69] *Diemunsch P., Garcia V., Lyons G., et al*. Urapidil versus nicardipine in preeclamptic toxaemia: A randomised feasibility study. Eur J Anaesthesiol. 2015; 32(11): 822–823. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000303

[70] *Yakoob M.Y., Bateman B.T., Ho E., et al*. The risk of congenital malformations associated with exposure to b-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. Hypertension. 2013; 62: 375–381.

[71] *Koren G*. Systematic review of the effects of maternal hypertension in pregnancy and antihypertensive therapies on child neurocognitive development. Reprod Toxicol. 2013; 39: 1–5.

[72] *Pretorius T., van Rensburg G., Dyer R.A., et al*. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Int J Obstet Anesth. 2018; 34: 85–95. DOI: 10.1016/j.ijoa.2017.12.004

[73] *Claesson J., Freundlich M., Gunnarsson I., et al*. Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol Scand. 2015; 59(3): 286–297.

[74] *Villalain C., Herraiz I., Cantero B., et al*. Angiogenesis biomarkers for the prediction of severe adverse outcomes in late-preterm preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2020; 19: 74–80. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.004

[75] *Giorgi V.S., Witkin S.S., Bannwart-Castro C.F., et al*. Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with preeclampsia: association with pro-inflammatory cytokine production and uric acid levels. Pregnancy hypertension. 2016; 6(4): 400–405. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.09.004

[76] *Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М. и др*. Мозговой натрийуретический пептид и его роль в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии и ее осложнений. Вопросы гинекологии, акушерства и перинаталогии. 2018; 17(5): 63–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-5-63-72

[*Navolotskaya V.K., Lyashko E.S., Shifman E.M., et al*. Brain natriuretic peptide and its role in predicting and early diagnosis of preeclampsia and its complications. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2018; 17(5): 63–72. (In Russ)]

[77] *Borges V.T.M., Zanati S.G., Peraçoli M.T.S., et al*. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptideconcentration in early — and late-onset pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 51(4): 519–523.

[78] *Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пылаев А.В. и др*. Прогнозирование осложнений преэклампсии. Таврический медико-биологический вестник. 2019; 22(2): 108–117.

[*Pylaeva N.J., Shifman E.M., Pylaev A.V., et al*. Prediction of complications of preeclampsia. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2019; 22(2): 108–117. (In Russ)]

[79] *Ukah U.V., De Silva D.A., Payne B., et al*. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. Pregnancy Hypertens. 2018; 11: 115–123. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.11.006