



© Е. В. Мозговая, М. С. Зайнулина

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург,
Россия

НОВЫЕ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ГЕСТОЗА: СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И КОМПЛЕКС ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА

УДК: 618.3—008.6

■ Отражены современные взгляды на патогенез гестоза, рассмотрена последняя отечественная классификация гестоза, максимально соответствующая клиническим потребностям акушеров-гинекологов. Представлен обзор рационального комплекса профилактических медикаментозных средств, ослабляющих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза.

■ **Ключевые слова:** гестоз; эндотелиальная дисфункция; профилактика.

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, в проблеме гестоза остается много белых пятен. С точки зрения этиологии, безусловно, гестоз является мультифакториальным заболеванием (осложнением) беременности. По клинической характеристике, гестоз — это синдром, проявляющийся основной триадой симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия), а также многими другими симптомами, являющимися следствием нарушения кровообращения в различных системах и органах. Ключевым моментом патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, в основе развития которой может быть несколько причин. Это может быть иммунная дезадаптация (в том числе опосредованная генетической предрасположенностью), приводящая к неполной инвазии трофобласта с последующей ишемией плаценты. Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции может быть обусловлен системной воспалительной реакцией, вовлечением в процесс оксидативного стресса и/или нарушением метаболизма свободных жирных кислот. И, наконец, отдельной причиной развития гестоза может быть существовавшая ранее, до беременности, эндотелиальная дисфункция у пациентки вследствие имеющейся (возможно, еще не выявленной) соматической патологии [43, 56].

Для клинициста акушера-гинеколога очень важно представлять механизм развития гестоза, поскольку только точные знания его патогенеза могут способствовать эффективной профилактике развития и прогрессирования заболевания и самым главным должно быть понимание того, какая причина лежала в основе развития гестоза. Любая форма гестоза может быть очень коварной, быстро прогрессировать и даже при отсутствии выраженности одного из симптомов приводить к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Поэтому диагноз гестоза должен стоять на первом месте при наличии его симптомов, а сопутствующие заболевания — дополнять общую картину гестоза. Кроме того, диагноз гестоза необходим и правомочен, если имеются в наличии хотя бы два из основных симптомов этого осложнения беременности.

В последнее десятилетие в некоторых регионах России предпринимались попытки пересмотреть классификацию гестоза. В первую очередь это было связано с желанием привести нозологические формы гестоза к общему знаменателю с таковыми в англоязычных странах. Тем не менее термин «преэклампсия легкой степени» представляется в свете классического русского акушерства некорректным, поскольку само понятие — «преэклампсия» как стадия гестоза с наличием судорожной готовности в сознании врачей ассоциируется с очень тяжелой стадией гестоза. Другой ошибкой, на наш

взгляд, является попытка целиком и полностью принять взгляд кардиологов, представляющих артериальную гипертензию как первооснову для трактования тяжести состояния беременной.

Трудно согласиться с авторами многочисленных публикаций, где гестоз рассматривается только как один из вариантов гипертензивных состояний при беременности, как это принято в классификациях, используемых в странах Европы и Америки.

С акушерской точки зрения, гипертензия в первую очередь является одним из триады симптомов гестоза. По многочисленным клиническим данным, представленным различными авторами (в том числе по многолетним клиническим отчетам в НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург), в России практически не встречается моносимптомная артериальная гипертензия при беременности. Как правило, помимо повышенного АД, у беременных наблюдаются отеки в той или иной степени выраженности (минимально — повышенная прибавка массы тела) и/или протеинурия. Еще раз хочется подчеркнуть, что, согласно канонам отечественного акушерства, при наличии у беременной хотя бы двух симптомов из триады (ОПГ) обязательно устанавливается диагноз «гестоз». Далее производится уточнение, на фоне какой соматической патологии он развился. Крайне редко такие экстрагенитальные заболевания, как хроническая артериальная гипертензия и сахарный диабет (особенно 1-го типа), протекают без присоединения гестоза. В современной отечественной классификации, принятой в 2005 году на форуме «Мать и дитя» и согласующейся с МКБ X созыва, гестоз на фоне экстрагенитальной патологии считается сочетанным, а при впервые появившихся симптомах — чистым.

В настоящее время является общепринятым, что наличие отеков в качестве единственного симптома, как правило, не является гестозом. Тем не менее водянка беременных требует пристального внимания лечащего врача, поскольку у большей части акушерских пациенток отеки могут появляться как преклиническая стадия гестоза. При этом мы считаем категорически невозможным исключить отеки из диагностических критериев гестоза; более того, распространенные отеки (анасарка) являются симптомом тяжелого гестоза.

Последняя российская классификация гестоза практически удовлетворяет современным представлениям о данной нозологии. Еще раз хочется подчеркнуть, что гестоз — это системный патологический процесс, характеризующийся нарушением кровообращения во всех системах и органах, а не только в сердечно-сосудистой системе.

Российская классификация, принятая на Всероссийском форуме акушеров-гинекологов «Мать и дитя» в 2005 году, полностью сохраняет дух и смысл ранее существовавшей отечественной классификации. При этом исключен термин «нефропатия», который не отражает полностью современные представления о патологических процессах, происходящих при гестозе. Снижены пороговые значения основных показателей, определяющих тяжесть гестоза, с целью максимального соответствия степени тяжести гестоза и предпринимаемой тактики ведения беременной. В основу оценки тяжести позднего гестоза должна быть положена длительность его течения (начавшийся, развившийся, прогрессирующий с отсчетом от начального срока беременности, при котором появились первые достоверные признаки). Необходимо оценить характер и тяжесть фоновой патологии, которая сама по себе может явиться абсолютным противопоказанием к беременности (тяжелая артериальная гипертония и симптоматическая гипотония, недостаточность кровообращения, органная недостаточность; почечная, печеночная, легочная и др.). К достоверным признакам позднего гестоза следует отнести наличие во второй половине беременности основных клинических симптомов: протеинурия, гипертензия, отеки и их сочетаний с учетом возможного преобладания одного над другим.

Классификация гестоза (2005 г., форум «Мать и дитя»):

По клинической форме:

- Чистый — развивается у соматически неотягощенных пациенток.
- Сочетанный — возникает на фоне артериальной гипертензии, заболеваний почек, печени, нейроэндокринной системы и др.
- Неклассифицированный — отсутствие достаточной информации для диагноза.

По степени тяжести:

- Легкий — длительность течения 1–2 недели. Требуется лечения.
- Средней тяжести — длительность течения 3–4 недели. Необходимо лечение и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности.
- Тяжелый (прогрессирующий) — длительность течения более 4 недель. Требуется быстрого и бережного родоразрешения.
- Преэклампсия (наличие неврологической симптоматики) — критическое состояние, требующее проведения неотложных мероприятий с немедленной госпитализацией и родоразрешением.

Таблица 1

Определение степени тяжести гестоза в модификации Г. М. Савельевой и Goek

| Симптомы | Баллы | | | |
|--|----------|---|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Отеки | Нет | На голенях или патологическая прибавка в весе | На голенях и передней брюшной стенке | Генерализованные |
| Протеинурия (г/л) | Нет | От 0,033 до 0,132 | От 0,132 до 1,0 | 1,0 и более |
| Систолическое АД (mm Hg) | Ниже 130 | От 130 до 150 | От 150 до 170 | 170 и выше |
| Диастолическое АД (mm Hg) | До 85 | От 85 до 90 | От 90 до 110 | 110 и выше |
| Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз | Нет | 36–40 недель | 30–35 недель | 24–30 недель |
| Гипотрофия плода | Нет | Нет | Отставание в развитии на 1–2 недели | Отставание в развитии на 3 недели и более |
| Фоновые заболевания | Нет | Проявление заболевания до беременности | Проявление заболевания во время беременности | Проявление заболевания до и во время беременности |

Индекс гестоза: до 7 баллов — легкий гестоз; 8–11 баллов — гестоз средней тяжести; 12 и более — тяжелый гестоз



Рис. 1. Алгоритм выявления беременных группы риска развития гестоза

- Эклампсия: судорожная (почечная — анурия, печеночная — гепатопатия, мозговая — эцефалопатия) и бессудорожная (эклампсическая кома). Требуется реанимационных мероприятий, немедленной госпитализации, родоразрешения.

Параметры, предложенные для оценки степени тяжести гестоза, представлены в таблице 1.

Для действенной профилактики гестоза необходим целый комплекс профилактических мер, в основе которых лежит защита эндотелиальной выстилки сосудов от повреждения. Объем профилактической терапии зависит от степени риска развития гестоза.

Первым этапом профилактики является выявление групп риска развития гестоза (рис. 1).

На сегодняшний день определены факторы риска развития гестоза, которые могут быть оценены при сборе анамнеза и первичном обследовании беременной.

Известные факторы риска развития гестоза:

- Наличие гестоза при предыдущей беременности.
- Наличие гестоза у предыдущей жены партнера.
- Экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия различного генеза, заболевания почек, заболевания сосудов, аутоиммунные заболевания).
- Юный возраст и старше 35 лет.
- Наличие антифосфолипидных антител.
- Многоплодная беременность.
- Крупный плод.
- Наличие очагов инфекции.
- Наследственные тромбофилии.
- Приобретенные нарушения гемостаза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к гестозу (а именно — к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции).

При клинико-лабораторном обследовании особенно важна роль показателей системы гемостаза, поскольку доказана высокая прямая корреляционная связь между ними и маркерами эндотелиальной дисфункции. Определение многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако некоторые из них, в первую очередь количество десквамированных эндотелиоцитов и фактор Виллебранда, вполне доступны для производства в большинстве стационаров.

К группе высокого риска развития гестоза, требующей проведения полного комплекса профилактических мероприятий, относятся пациентки с наличием:

- тяжелого гестоза в анамнезе;
- соматической патологии, подразумевающей наличие эндотелиальной дисфункции;
- двух и более генов предрасположенности к гестозу с неблагоприятным полиморфным вариантом;
- патологических изменений при клинико-лабораторном исследовании;
- клиникой прегестоза.

Под полным комплексом профилактики гестоза подразумевается:

1. Профилактика/коррекция микронутриентного дефицита.
2. Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии.
3. Коррекция простаглицлин-тромбоксанового соотношения.
4. Гормональная поддержка процесса плацентации.
5. Формирование нормального антиоксидантного резерва организма.
6. Иммуномодулирующая терапия.
7. Антиагрегантная терапия.
8. Антикоагулянтная терапия.
9. Коррекция имеющейся сочетанной патологии.

Профилактика должна начинаться с предгравидарной подготовки и продолжаться курсами указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза гестоза в течение всей беременности.

1. Профилактика/коррекция микронутриентного дефицита

Адекватная нутриентная обеспеченность организма женщины позволяет избежать многих осложнений беременности, негативно отражающихся на состоянии здоровья матери и плода, в том числе микрососудистой патологии. На фармацевтическом рынке представлены многие биологические добавки, призванные корригировать баланс поступающих в организм беременной питательных веществ.

Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что частота гестоза обратно пропорциональна пищевому введению кальция [30, 34, 40]. Диетическое введение кальция наиболее важно в регионах и социальных группах с недостаточным нутриентным поступлением кальция, тогда как дополнение кальция в регионах и группах с высоким потреблением кальция не столь эффективно [57, 70, 71].

Весьма важным компонентом в сбалансированной нутриентной поддержке при риске развития гестоза является магний. Магний оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза. Он имеет эндотелиопротекторное действие, проявляющееся в активации выработки простаглиц-

лина и NO и подавлении тромбоксана ТхА₂. Кроме того, магний опосредует уменьшение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, участвует в опорно-сократительной системе тромбоцита за счет активации фермента актомиозина, в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка — финальном этапе гемостаза [66, 67].

Для профилактики гестоза рекомендуется прием Магне В6 по 1 табл. 3 раза в день или 2 табл. 2 раза в день в течение 2 недель. Возможна другая схема профилактики гестоза этим препаратом: с ранних сроков беременности прием Магне В6 по 1 табл. в день в свободном режиме всю беременность.

2. Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии

Известно, что биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты. Эффективность комплексного применения витаминов группы В зависит от их рационального количественного соотношения в препарате, что обеспечивает синергизм их действия. При сочетанном применении витаминов В и фолиевой кислоты возникает выраженный синергический эффект, обеспечивающий естественный (безопасный) метаболизм гомоцистеина посредством его обратного превращения в метионин или включение гомоцистеина в каскад дальнейших превращений с образованием цистатиона. В результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина [45, 46].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен целый ряд комплексных поливитаминов для беременных.

Особенно перспективным для коррекции/профилактики гипергомоцистеинемии представляется применение витаминных комплексов, содержащих весь ряд витаминов группы В и фолиевую кислоту.

К таким комплексам относится Мульти-Табс В-комплекс, 1 таблетка которого содержит витамины В₁, В₂, В₆ по 15 мг, а также витамин В₁₂, никотинамид, пантотеновую и фолиевую кислоты. Прием препарата в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день создает постоянную терапевтическую концентрацию витаминов группы В в плазме крови, обеспечивая тем самым оптимальную фармакокинетику. С целью профилактики гестоза рекомендуется как минимум 2-месячный прием комплексного препарата витаминов группы В и фолиевой кислоты. Продолжительность приема препарата зависит также от уровня гомоцистеина в крови.

В качестве профилактики гипергомоцистеинемии (но не ее коррекции в связи с более низким содержанием витаминов группы В) может рас-

смагиваться поливитаминный препарат «Элевит Пронаталь», который содержит витамины, макро- и микроэлементы в строго сбалансированном, оптимальном для беременных соотношении. «Элевит Пронаталь» рекомендуется применять по 1 таблетке в день женщинам до беременности (при принятии решения о зачатии), далее на протяжении всей беременности и во время кормления грудью.

Полный комплекс витаминов группы В и фолиевую кислоту содержит также «Теравит Прегна». В состав его входят также антиоксиданты (включая важнейшие: витамин Е и селен). При этом нет превышения допустимых концентраций по таким легко кумулирующимся в организме витаминам, как витамин А и ДЗ. Препарат имеет удобную форму применения — 1 т/день. Профилактическое действие препарата «Теравит Прегна» в отношении гестоза может быть объяснено как коррекцией уровня гомоцистеина комплексом витаминов В, так и поступлением в организм магния, обладающего утеролитическим эффектом, а также созданием благоприятных условий для развития трофобласта, благодаря непрерывному поступлению витаминов Е и А.

3. Коррекция простациклин-тромбоксанового соотношения — терапия донаторами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Механизм действия препаратов, содержащих ω -3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, обусловлен их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Угнетение липоксигеназного пути и активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, вызываемое ω -3 ПНЖК, приводит к выраженному изменению баланса простациклин-тромбоксановой системы в сторону увеличения простациклина [18, 39]. Применение таких средств оказывает многостороннее воздействие на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, охватывающий биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания, фибринолиза и многих других систем организма, а также физиологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы [47].

Метаболические эффекты ПНЖК зависят от их дозы. Было обнаружено, что длительное потребление малых доз ω -3 ПНЖК (0,5–3,0 г/сут) оказывает действие, близкое к таковому при коротких курсах приема их высоких доз (> 4 г/сут) [28, 58].

Капсулированные формы рыбьего жира, имеющиеся в аптечной продаже, содержат в 1 мл от 0,3 до 0,5 г ω -3 ПНЖК. Пищевые добавки из масла

печени трески содержат около 20% ω -3 ПНЖК. Но в них содержатся значительные количества витаминов А и Д, поэтому число принимаемых в день капсул с такими добавками следует ограничить, чтобы избежать передозировки этих витаминов [63].

Разработанные в России пищевые добавки, полученные по оригинальной технологии из тканевого жира глубоководных морских рыб, содержат до 30% ω -3 ПНЖК. Это препараты эйконол, полиен, полиск, теком и некоторые другие. Профилактическая доза приема этих средств — по 4–12 капсул, в дозе до 8,0 г/сутки. Длительность лечения проводится в зависимости от степени риска развития гестоза, но не менее 3 месяцев. В последние годы в ряде стран стали производить препараты, содержащие высокий процент (не менее 90%) очищенных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (К-85, Омакор и др.), лишенных к тому же неприятного вкуса рыбьего жира.

Омакор, содержащий в 1-граммовой капсуле 90% высокоочищенных и концентрированных ω -3 ПНЖК, по аннотации, противопоказан при беременности и грудном вскармливании. Тем не менее, в связи с максимальной концентрацией ω -3 ПНЖК, этот препарат может быть с успехом применен в качестве предгравидарной подготовки в течение 2–3 месяцев до наступления беременности у пациенток группы высокого риска развития гестоза.

Атероблок (Исландия) содержит не менее 65% омега-3 ПНЖК. Прием всего 1 капсулы в день обеспечивает около 70% суточной потребности организма человека в омега-3 ПНЖК. Атероблок безопасен в применении у беременных женщин и людей, ослабленных хроническими заболеваниями. Рекомендуемая доза — по 1–2 капсулы в день во время еды. Продолжительность курса — 2–3 месяца.

Эйконол, отечественный препарат, полученный по оригинальной технологии из тканевого жира глубоководных морских рыб, содержит до 30% ПНЖК класса омега-3. Добавление 6 г эйконола в сбалансированную по квотам и времени гипокалорийную гипонатриевую диету изменяет соотношение омега-6/омега-3 с 20,3 до 3,0–6,0.

В Северо-Западном регионе используется Полиен — натуральный рыбий жир, обогащенный содержанием 30% ω -3 ПНЖК, производимый в Мурманске.

Помимо рыбьего жира, естественным источником омега-3 ПНЖК является масло из семян льна. Льняное пищевое масло содержит 57% линоленовой кислоты, предшественника эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Рекомендуемая профилактическая доза приема — 1 ст. ложка в день.

4. Гормональная поддержка процесса плацентации

Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать-плацента-плод. Прогестерон обеспечивает подготовку к беременности и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, поддерживает нормальное течение гестационного периода за счет снижения тонуса и возбудимости матки, иммуносупрессии, подавления цитотоксических реакций. Этот гормон называют еще «протектором беременности», так как его воздействие на организм женщины направлено прежде всего на обеспечение благоприятных условий для оплодотворения, имплантации и развития плодного яйца [21].

Нарушение развития и инвазии плодного яйца приводит к развитию многих осложнений беременности, в том числе к гестозу. Было отмечено, что среди пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре — у 46% впоследствии развился гестоз различной степени тяжести. Развитие беременности у этих пациенток происходит изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и развитием плацентарной недостаточности [47].

К натуральным прогестагенам относится лишь прогестерон. В России он выпускается в масляном растворе (1%, 2,5%) для внутримышечного применения. Создание микронизированного прогестерона позволило улучшить его всасывание как в ЖКТ, так и во влагалище.

Утрожестан — препарат натурального прогестерона в микронизированной форме для перорального и вагинального применения. Он обладает всеми свойствами природного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, артериальное давление и систему гемостаза, имеющегося в той или иной степени у синтетических аналогов. Утрожестан в полной мере обладает свойствами эндогенного прогестерона.

При беременности рекомендуется вагинальное применение препарата. В случаях угрозы выкидыша или для его профилактики при привычном невынашивании беременности, возникающих на фоне недостаточности прогестерона, необходим прием утрожестана — по 2–4 капсулы ежедневно в два приема до полного купирования симптомов, не менее чем до 12 недель беременности. Назначение поддерживающей дозы утрожестана в 200–300 мг/сут в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпой, магне В6) способствует благоприятному течению беременности без

терапии β -миметиками. При отсутствии клиники угрозы прерывания беременности с целью профилактики гестоза — утрожестан назначается в минимальных дозировках (1–2 капсулы в сутки).

5. Антиоксидантная терапия

Свободные перекисные радикалы повреждают капиллярную проницаемость для белков, инактивируют NO-синтазу, способствуют повышенному тромбообразованию. Компенсация этих процессов лежит в основе положительного влияния антиоксидантов на тонус-регулирующую функцию эндотелия. Антиоксиданты защищают ЛПНП от перекисного окисления, а значит и от интенсивного захвата ЛПНП макрофагами, уменьшая таким образом повреждение эндотелия [29].

Одним из наиболее известных антиоксидантов является витамин Е — альфа-токоферол. Проведен целый ряд исследований, в которых продемонстрировано, что витамин Е в дозе 400–800–1000 МЕ в день (100 МЕ соответствует 100 мг токоферола) снижает чувствительность ЛПНП к окислению и защищает от развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В больших дозах (1 г в день) антиоксидантным действием обладает и аскорбиновая кислота — витамин С, который тоже значительно уменьшает чувствительность ЛПНП к окислению. Аналогичный эффект в отношении ЛПНП оказывает и бета-каротин — провитамин А. Одновременное длительное использование витаминов С и Е в профилактических целях снижает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии на 53%. Принципы проведения антиоксидантной терапии диктуют необходимость комплексного и комбинированного применения препаратов [1].

К антиоксидантным препаратам можно отнести многие комплексы поливитаминов. К комплексным природным антиоксидантам, безопасным для применения с I триместра беременности, относятся также некоторые растительные препараты.

Хофитол — средство растительного происхождения, фармакологическое действие обусловлено комплексом биологически активных веществ, содержащихся в листьях артишока. Активные компоненты, обуславливающие системное действие хофитола — это хофитолакаффеолихиновые кислоты, флавоноиды, сесквитерпенлактон, инулин, ферменты цинараз, витамины группы А, В, С, макро- и микроэлементы, включая Fe, P, Mn.

Защитное полиорганное действие хофитола обусловлено антиоксидантным воздействием препарата. Хофитол способствует элиминации токсических веществ медикаментозного и али-

ментарного происхождения путем связывания глюкуроновых и сульфогрупп.

Хофитол нормализует клубочковую фильтрацию, обладает мягким калийсберегающим эффектом; усиливает выведение конечных продуктов азотистого обмена и продуктов печеночной детоксикации. Кроме того, хофитол улучшает фильтрационную функцию почек и оказывает выраженное положительное изменение биохимических показателей: повышает уровень общего белка крови, нормализует альбумино-глобулиновое соотношение, уменьшает образование креатинина и мочевины в результате улучшения белково-синтетической функции печени. С целью профилактики гестоза рекомендуется применение хофитола по 2–3 таб. 3 раза в день в течение 20–30 дней в I, II и III триместрах беременности.

Канефрон — комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Все три лекарственных растения содержат фенолкарбоновые кислоты, любисток и розмарин — эфирные масла, золототысячник — горечи, любисток — фталиды, розмарин — флавоноиды. Комплекс этих биологически активных веществ определяет фармакологические эффекты препарата. Канефрон оказывает достаточно выраженное спазмолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное, антибактериальное и диуретическое действие. Следует, кроме того, отметить, что канефрон повышает pH мочи, поддерживая ее при систематическом применении на уровне 6,2–6,8. Это обстоятельство, а также то, что улучшение кровоснабжения почек и лоханок обеспечивает увеличение концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, обуславливает потенцирование препаратом эффекта антибактериальной терапии. Важно и то, что канефрон в основном за счет флавоноидов уменьшает проницаемость капилляров почек, оказывая тем самым антипротеинурическое действие.

С целью профилактики и лечения гестоза канефрон рекомендуется в первую очередь беременным с заболеваниями почек. Он принимается внутрь в виде капель по 50 капель 3 раза в день, или по 2 таблетки 3 раза в день, в течение 14–50 дней. Длительность применения препарата зависит от времени проявления симптомов гестоза и патологического процесса в почках. На фоне применения канефрона наблюдается улучшение общего самочувствия, уменьшение отеков, исчезновение дизурических явлений и тянущих болей в пояснице. Объективно наблюдается увеличение суточного диуреза на $193,9 \pm 26$ мл. У 55% пациентов отмечено снижение массы тела на 200–300 г

в неделю. Применение канефрона позволяет значительно уменьшить количество применяемых пациенткой лекарственных средств; как пероральных, так и инфузионную дегидратационную терапию.

6. Иммуномодулирующая терапия.

С точки зрения профилактики гестоза, иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокины, продукты активации комплемента, антиэндотелиальные антитела).

В связи с тем, что практически во всех иммунных процессах участвуют ферменты, огромные возможности для профилактики и даже лечения легких форм гестоза открывает использование системной энзимотерапии. Модулирующее воздействие протеолитических энзимов проявляется в достижении необходимой активности различных клеток, участвующих в иммунологических реакциях, включая сосудистый эндотелий, моноциты-макрофаги, тромбоциты, иммунокомпетентные клетки и др. В результате регулируется иммунный ответ, ограничивается возможность нежелательных иммунологических эффектов, например, степени экспрессии адгезивных молекул и силы адгезии клеток.

Системная энзимотерапия оказывает положительное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, устраняя дисбаланс между тромбогенным потенциалом и тромборезистентностью эндотелия.

Одновременное воздействие энзимов на иммунную систему и систему гемостаза обеспечивает высокий противовоспалительный эффект. Ускорение регресса воспалительного процесса, очевидно, также связано с противоотечным, анальгезирующим действием энзимов и улучшением микроциркуляции. Восстановление микрокровотока облегчает обратное поступление интерстициальной жидкости в сосудистую систему [25].

Препаратом системной энзимотерапии, наиболее широко используемым в акушерской практике в России, является вобэнзим. Представляя собой смесь гидролитических ферментов растительного и животного происхождения, этот полиферментный препарат, благодаря эффективному иммуномодулирующему, противовоспалительному, фибринолитическому и противоотечному действию, зарекомендовал себя как весьма действенное средство для профилактики и лечения гестоза. Клиническая эффективность вобэнзима сочетается со значительным снижением частоты выявления фиксированных иммунных комплексов

в тканях плаценты и уменьшением инволютивно-дистрофических процессов в плаценте. Курс терапии (5 таблеток 3 раза в день) — с 20 недель беременности; не менее 2–3 недель; необходимость повторного курса — в зависимости от активности очагов инфекции в организме и частоты рецидивов.

Список разрешенных при беременности иммуномодуляторов ограничен и в основном представлен вагинальными и ректальными свечами. Применение свечей допускается во второй половине беременности.

Виферон — комплексный препарат, в который входят интерферон и антиоксидантные компоненты — аскорбиновая кислота и токоферола ацетат. Сочетает в себе качества и интерферона, и его индуктора. Именно эта индукционная активность виферона и объясняет отсутствие выработки антител к молекуле интерферона. Назначается в виде ректальных свечей — по одной 2 раза в день 10 дней.

Кипферон, действующее начало которого — рекомбинантный человеческий интерферон и комплексный иммуноглобулиновый препарат КИП. Его назначают интравагинально в суточной дозе 2–4 суппозитория в 2 приема с интервалом 10–12 ч в течение 10 дней.

Генферон, содержит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (250 000 МЕ, 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ); таурин — 0,01 г; анестезин 0,055 г. Используются в составе комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта. Применяется по 1 суппозиторию (250 000 МЕ или 500 000 МЕ) вагинально 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. При затяжных формах 3 раза в неделю через день по 1 суппозиторию в течение 1–3 месяцев.

7. Дезагрегантная терапия

Дезагреганты представлены ингибиторами циклооксигеназы (аспирин), ингибиторами тромбоксансинтетазы (никотиновая кислота, ксантинола никотинат), ингибиторами фосфоэстеразы (папаверин, трентал), блокаторами мембран и транспорта ионов кальция в тромбоцитах (курантил).

Учитывая ингибирующее влияние дезагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза, курс лечения ими не должен превышать 2 недели и не может быть назначен накануне родоразрешения. Противопоказаниями к назначению дезагрегантов являются тромбоцитопения и гипоагрегация тромбоцитов.

Многолетние многоцентровые исследования показали, что использование аспирина связано с уменьшением риска гестоза на 15%. Также было

отмечено уменьшение на 7% частоты родоразрешения до 37 недель беременности и уменьшение на 14% перинатальной смертности [43]. Однако профилактика аспирином не привела к значительным изменениям частоты рождения маловесных детей, случаев досрочного прерывания беременности и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Аспирин в низкой дозировке исправляет соотношение простаглицлинов/тромбоксан-А₂. Однако это соотношение — не единственный и, конечно, не главный патогенетический биохимический путь развития гестоза [33, 36, 49, 54, 60].

На сегодняшний день, помимо аспирина, наиболее частым дезагрегантом, применяемым с профилактической целью при беременности, является курантил. Этот препарат разрешен к применению с I триместра беременности, поскольку при применении курантила имеет место управляемая инактивация тромбоцитов, сбалансированное влияние на соотношение простаглицлинов/тромбоксан. Курсы приема курантила могут быть более длительными, чем курсы других дезагрегантов — до 1 месяца, и повторяться 2–3 раза во время беременности. Курантил (действующее вещество — дипиридамол) обладает антиагрегантным и ангиопротективным действием. Антиагрегантное действие дипиридамола также обусловлено высвобождением предшественника простаглицлина из сосудистой эндотелия. Влияя на метаболизм арахидоновой кислоты, препарат увеличивает синтез простаглицлина в сосудистой стенке и уменьшает синтез тромбоксана А₂ в тромбоцитах путем подавления тромбоксансинтетазы. Это также приводит к уменьшению адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, увеличивая продолжительность жизни тромбоцитов, предотвращая их агрегацию и блокируя освобождение биоактивных веществ. Препарат предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена [2, 5, 17, 31]. При лечении и профилактике гестоза и плацентарной недостаточности препарат назначают внутрь в дозе 25 мг за 1 ч до еды 2–3 раза в день, курс терапии — 4–6 недель. При выраженной агрегации тромбоцитов доза препарата может быть увеличена до 75–225 мг/сутки.

8. Антикоагулянты

Патогенетическое действие антикоагулянтов, представляющих по химическому строению гликозаминогликаны, проявляется в прямой защите эндотелия от повреждения. Эндогенные гликозаминогликаны выполняют в организме самые разнообразные функции: регуляцию гемостаза и

антитромботического действия в сосудах, поддержание селективной проницаемости сосудистых стенок, регуляцию почечной фильтрации, защиту от токсических веществ. Гликозаминогликаны (ГАГ) стенок сосудов, помимо поддержания нормального отрицательного заряда эндотелия, защищают эндотелий от повреждения, стимулируя выделение тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента. ГАГ в циркулирующей крови обладают выраженной антитромботической и умеренной антикоагулянтной активностью, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов [19, 37].

Наиболее известным ГАГ и антикоагулянтным средством, применяемым при беременности, является гепарин, поскольку он не проникает через плаценту и не имеет вредного влияния на плод. По механизму антитромботического действия гепарин относится к группе непрямых ингибиторов тромбина, то есть антикоагулянтов, способных тормозить активность тромбина лишь в присутствии плазменных кофакторов и антитромбина III. Низкомолекулярные гепарины, благодаря фракционированию молекулы гепарина, обладают меньшими отрицательными побочными действиями и более выраженным антитромботическим действием при меньшем риске геморрагических осложнений [4, 15, 20, 24, 32, 38].

Классические НМГ, клексан, фрагмин и фраксипарин для профилактики гестоза у беременных в группе высокого риска используют в минимальной дозировке — по 2500 тыс. международных единиц подкожно один раз в день в течение 5–10 дней. Максимальные защитные для эндотелия свойства проявляют НМГ с достаточно большой молекулярной массой (а НМГ с наиболее короткой цепью гепариновой фракции оказывают максимальный антитромботический эффект в циркулирующей крови). Тем не менее, несмотря на отсутствие необходимости постоянного контроля показателей коагулограммы при терапии НМГ, амбулаторное применение этих препаратов затруднено в связи с общепринятыми необходимыми условиями, требуемыми для проведения инъекций.

В качестве эндотелиопротектора наиболее оптимальным сочетанием достоинств НФГ и НМГ при минимуме побочных эффектов обладает гепариноид сулодексид. Кроме того, в отличие от классических НМГ, сулодексид имеет пероральную, капсульную, форму применения. Широкие возможности для амбулаторного применения ставят сулодексид вне конкуренции в качестве патогенетического профилактического средства коррекции эндотелиальной дисфункции.

Терапия сулодексидом начинается во втором триместре беременности, когда еще не диагностированы клинические проявления гестоза. Рекомендуется по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2–3 раза в день минимальной длительностью 30 дней. При необходимости терапия продолжается до 3 курсов непосредственно до момента родоразрешения. В группе беременных высокого риска, получавших сулодексид, у 40% не развивается гестоз по сравнению с 30% у пациенток без патогенетической профилактики. Отмечено полное отсутствие развития тяжелых форм (гестоза средней и тяжелой степени, преэклампсии) по сравнению с их развитием в 26,3% у пациенток, которым сулодексид не назначался. Положительные клинические результаты профилактики гестоза сулодексидом подтверждаются значительно более низким уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток [16].

Сулодексид, имеющий наибольшую молекулярную массу среди НМГ и проявляющий себя как наиболее сильный эндотелиопротектор, показал высокую эффективность при профилактике гестоза, а дополнительная фракция дерматансульфата обуславливает его нефропротекторный эффект и особую эффективность в лечении и профилактике гестоза на фоне сахарного диабета и заболеваний почек [35, 51].

9. Коррекция имеющейся сочетанной патологии

При наличии у пациентки соматической патологии, представляющей риск развития гестоза, необходима предгравидарная и последующая во время беременности стойкая стабилизация (ремиссия) патологического процесса. При лечении гестоза у беременных с эндокринной патологией, в первую очередь, сахарным диабетом 1-го типа и тиреотоксикозом, необходимо достижение максимальной компенсации основного заболевания. Никакие самые эффективные патогенетические средства коррекции микроциркуляции не окажут положительного эффекта, если не достигнута компенсация патологического процесса в эндокринной системе. Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах.

По данным литературы, применение гипотензивных средств не снижает частоту развития гестоза у беременных с хронической АГ (однако при ее недостаточной коррекции симптомы гестоза быстро прогрессируют). Положительным исключением являются препараты нитроглицерина [7, 8, 9]. Так, изосорбида-5-мононитрат, благодаря значитель-

ному улучшению состояния эндотелия, способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [50, 68]. Применение изосорбида-5-мононитрата в качестве гипотензивного средства в течение 2–3 недель существенно снижает риск тяжелых форм гестоза, ПОНРП, плацентарной недостаточности [10].

Профилактическое применение препаратов, тормозящих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза, позволяет добиваться существенного снижения частоты развития тяжелых форм гестоза у беременных из группы высокого риска его развития.

Литература

1. Айламазян, Э. К. Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма / Айламазян Э. К., Костюшов Е. В., Джанашия М. М., Омелянюк Е. В. — СПб.: Петрополис, 2001. — 63 с.
2. Аржанова, О. Н. Комплексная терапия плацентарной недостаточности у беременных с наличием в крови антифосфолипидных антител / Аржанова О. Н., Шляхтенко Т. Н., Тышкевич О. В. // Акуш. и гин. — 2004. — № 6. — С. 50–51.
3. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору / Астахова А. В., Лепяхин В. К. — М.: Когито-Центр, 2004. — 200 с.
4. Бицадзе, В. О. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике / Бицадзе В. О., Макацария А. Д. // Акуш. и гин. — 1999. — № 2. — С. 37–41.
5. Бокарев, И. Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии / Бокарев И. Н. // Тер. архив. — 1993. — № 10. — С. 101–105.
6. Валленберг, Х. С. С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это? / Валленберг Х. С. С. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 52–54.
7. Гиляревский, С. З. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика / Гиляревский С. З. // Сердце. — 2004. — № 3. — С. 150–155.
8. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / Голиков П. П. — М.: ИД Медпрактика-М, 2004. — 180 с.
9. Данковцева, Е. Н. Применение нитратов в медицине / Данковцева Е. Н., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А., Егорова Н. А. // Фарматека. — 2002. — № 5. — С. 56–62.
10. Зайнулина, М. С. Опыт использования изосорбида-5-мононитрата в комплексной терапии гипертензии у беременных / Зайнулина М. С., Малаховская Е. А. // Артериальная гипертензия: от Короткова до наших дней: материалы междунар. конгр. — СПб., 2005. — С. 80–81.
11. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / Репина М. С., Корзо Т. М., Папаян Л. П. [и др.] // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 38–45.
12. Кулаков, В. И. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза / Кулаков, В. И. Мурашко Л. Е. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 3–6.
13. Кулаков, В. И. Введение / Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: материалы междунар. симп. — М., 1998. — С. 5–7.
14. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / ред. Кулаков В. И., Серов В. Н., Барашнев Ю. И. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
15. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / Макацария А. Д., Бицадзе В. О. — М.: РУССО, 2001. — 704 с.
16. Мозговая, Е. В. Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе / Мозговая Е. В., Печерина Л. В., Сепиашвили Л. А. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Петрищева Н. Н. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 83–97.
17. Мурашко, А. В. Роль антиагрегантов в акушерской практике / Мурашко А. В., Кумыкова З. Х. // Consilium medicum. — 2006. — № 6. — С. 23–27.
18. Перова, Н. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Перова Н. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 112–118.
19. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности / Баркаган З. С., Sanson B., Lensing A. [и др.] // Клини. фармакол. тер. — 1998. — № 4. — С. 21–24.
20. Профилактика тромбозомболических осложнений в акушерской практике / Макаров О. В., Озолина Л. А., Пархоменко Т. В. [и др.] // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 1. — С. 28–32.
21. Пустотина, О. А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности / Пустотина О. А. // Трудный пациент. — 2005. — № 9. — С. 12–15.
22. Серов, В. Н. Гестоз — болезнь адаптации / Серов В. Н., Пасман Н. М., Бородин Ю. И., Бурухина А. Н. — Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. — 208 с.
23. Серов, В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика / Серов В. Н. // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 67–71.
24. Сидоренко, Б. А. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 76–86.
25. Системная энзимотерапия в гинекологии: сборник / ред. Репина М. А., Кнорринг Г. Ю. — СПб.: Человек, 2002. — 112 с.
26. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: методические рекомендации / Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н. [и др.]. — М., 1999. — 23 с.
27. Сулодексид в лечении диабетической нефропатии / Раковский Б. Л., Тарасов А. В., Трельская Н. Ю. [и др.] // Клиническая медицина. — 1998. — № 7. — С. 40–41.

28. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy / Onwude J. L., Lilford R. J., Hjartardottir H. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1995. — Vol. 109. — P. 95–100.
29. *Asplund, K.* Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review / *Asplund K.* // *Journal of Internal Medicine.* — 2002. — Vol. 251. — P. 372–392.
30. *Atallah, A. N.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / *Atallah A. N., Hofmeyr G. J., Duley L.* // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2000. — Vol. 3. — CD001059 ; 10908483.
31. Barbados Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP). A randomized trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105. — P. 286–292.
32. *Barrowcliffe, T. W.* Low molecular weight heparin / *Barrowcliffe T. W., Johnson E. A., Thomas D. P.* — Chichester: John Wiley, 1992. — 92 p.
33. *Beaufils, M.* Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy / *Beaufils M., Donsimoni R., Uzan S., Colau J. C.* // *Lancet.* — Vol. 1. — 1985. — P. 840–842.
34. *Belizan, J. M.* The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence / *Belizan J. M., Villar J., Repke J.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158. — P. 898–902.
35. *Bendayan, P.* Dermatan sulfate is a more potent inhibitor of clot-bound thrombin than unfractionated and low molecular weight heparins / *Bendayan P., Boccalon H., Dupouy D., Boneu B.* // *Thromb. Haemost.* — 1994. — Vol. 71, №5. — P. 576–580.
36. *Beving, H.* Effects on cyclooxygenase of low and high dose aspirin / *Beving H., Eksborg S., Hordlander R., Olsson P.* // *Thromb. Research.* — 1990. — Vol. 59. — P. 224–235.
37. *Boruin, M. C.* Glucosaminoglycans and regulation of blood coagulation / *Boruin M. C., Lindahl U.* // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 289. — P. 313–330.
38. *Buckley, M. M.* Enoxaparin: a review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders / *Buckley M. M., Sorkin E. M.* // *Drugs.* — 1992. — Vol. 44. — P. 465–497.
39. *Bulstra-Ramakers, M. T. E. W.* The effects of 3 g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension / *Bulstra-Ramakers M. T. E. W., Huisjes H. J., Visser G. H. A.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. — Vol. 102. — P. 123–126.
40. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy / *Belizan J. M., Villar J., Gonzalez L.* [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 1399–1405.
41. *Carelton, H.* Remote prognosis of pre-eclampsia in women 25 years old and younger / *Carelton H., Forsythe A., Flores R.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 156–160.
42. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9,364 pregnant women // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 619–629.
43. *Dekker, G.* Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia / *Dekker G., Sibai B.* // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357/9251. — P. 209–215.
44. *Dekker, G. A.* Early detection of preeclampsia / *Dekker G. A., Sibai B.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 160–172.
45. *Durand, P.* Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased ω -3 polyunsaturated fatty acids / *Durand P., Prost M., Blache D.* // *Atherosclerosis.* — 1996. — Vol. 121. — P. 231–243.
46. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia / *Woo K. S., Chook P., Lolin Y. I.* [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 2002–2006.
47. *Gregory, Y. H.* Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors and endothelial functions in women undergoing surgical menopause: implications for prevention for atherosclerosis / *Gregory Y. H.* // *Am. Heart. J.* — 1997. — Vol. 134, №4. — P. 164–171.
48. *Harenberg, J.* Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of Sulodexide / *Harenberg J.* // *Med. Res. Rev.* — 1998. — Vol. 18. — P. 1–20.
49. *Heyborne, K.* Preeclampsia prevention: Lessons from the low-dose aspirin therapy trials / *Heyborne K.* // *A. J. Obst. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — P. 523–528.
50. Improvement of endothelial dysfunction by isocorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease / *Kazachkina S., Balakhonova T., Lupanov V.* [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2005. — Vol. 6, Suppl. — P. 1–14.
51. Localisation of anticoagulant active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin binding on cultured endothelial cells and perfused rat aorta / *De Agostini A. I., Watkins S. C., Slayter H. S.* [et al.] // *J. Cell Biol.* — 1990. — Vol. III. — P. 1293–1304.
52. *Lopez-Jaramillo, P.* Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population / *Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Weigel R. M., Yopez R.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 96. — P. 648–655.
53. *Lopez-Jaramillo, P.* Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension / *Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Felix C., Lopez A.* // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 293.
54. Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia in high-risk women / *Caritis S. N., Sibai B. M., Hauth J.* [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 701–705.
55. *Mushambi, M. C.* Recent achievements in pathogenesis of preeclampsia / *Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K.* // *British J. of Anaesthesia.* — 1996. — Vol. 76. — P. 133–148.
56. *Ness, R. B.* Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications / *Ness R. B., Roberts J. M.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 175. — P. 1365–1370.
57. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort / *Morris C. D., Jacobson S-L., Ewell M. G.* [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 643–651.

58. *Olsen, S. F.* A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial / Olsen S. F., Secher N. J. // *Br. J. Nutr.* — 1990. — Vol. 64. — P. 599–609.
59. *Patrono, C.* Aspirin as an antiplatelet drug / Patrono C. // *New Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1287–1294.
60. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin / Bower S. J., Harrington K. F., Schuchter K. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 625–629.
61. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients / Sanchez-Ramos L., Briones D. K., Kaunitz A. M. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 84. — P. 349–353.
62. Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension / Lindeberg S., Axelsson O., Jorner U. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 67. — P. 605–609.
63. *Salvig, J. D.* Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial / Salvig J. D., Olsen S. F., Secher N. J. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 529–533.
64. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis / Sibai B. M., el-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 155. — P. 1011–1016.
65. *Sibai, B. M.* Prevention of preeclampsia: A big disappointment / Sibai B. M. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 1275–1278.
66. *Sibai, B. M.* Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial / Sibai B. M., Villar M. A., Bray E. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 115–119.
67. *Spatling, L.* Magnesium supplementation in pregnancy: a double-blind study / Spatling L., Spatling G. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 950. — P. 120–125.
68. *Thaler, I.* The effect of isosorbide dinitrate on placental blood flow and maternal blood pressure in women with pregnancy induced hypertension / Thaler I., Amit A., Kamil D., Itskovitz-Eldor J. // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12, №4. — P. 341–347.
69. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, "Fragmin" (dalteparin), during pregnancy — a longitudinal safety study / Blomback M., Bremme K., Hellgren M. [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 1998. — Vol. 1. — P. 1–9.
70. Trial of Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP): rationale, design, and methods / Levine R. J., Esterlitz J. R., Raymond E. G. [et al.] // *Control. Clin. Trials.* — 1996. — Vol. 17. — P. 442–469.
71. Trial of calcium to prevent preeclampsia / Levine R. J., Hauth J. C., Curet L. B. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 69–76.
72. *Villar, J.* Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results from a randomized clinical trial / Villar J., Repke J., Belizan J. M., Pareja G. // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70. — P. 317–322.

Статья представлена Э. К. Айламазяном
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

NEW DECISIONS OF PREECLAMPSIA PROBLEM: MODERN CLASSIFICATION AND A COMPLEX OF PREVENTIVE MEASURES FOR PREGNANTS OF RISK GROUP.

E. V. Mozgovaia, M. S. Zainulina

■ **Summary:** Modern sights on pathogenesis of preeclampsia are represented, and last domestic classification of preeclampsia (gestosis), as much as possible corresponding to clinical requirements of obstetricians is considered. The review of rational complex of preventive means decreasing preeclampsia development in its key links of pathogenesis is presented.

■ **Key words:** preeclampsia (gestosis), endothelial dysfunction, preventive maintenance.

■ Адреса авторов для переписки

Мозговая Елена Витальевна — д. м. н., руководитель, родильное отделение.

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., заместитель директора по лечебной и научной работе.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН

199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru