

Э. Шлейсснер

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Акушерская клиника Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия

E. Schleussner

HYPERTENSIVE DISEASES DURING PREGNANCY AND PRE-ECLAMPSIA

Гипертензивные заболевания и преэклампсия являются наиболее частыми осложнениями гестации, которые проявляются гипертонией и/или протеинурией и ассоциируются со множеством материнских и фетальных осложнений. Преэклампсия - трехэтапное заболевание при котором раннее нарушение плацентации приводит к дефектам кровоснабжения и гипоксии, что в свою очередь вызывает генерализованное нарушение функции материнского эндотелия и проявляется различными органо-специфическими клиническими симптомами. Превентивная стратегия профилактики ацетилсалициловой кислотой является лишь сравнительным снижением риска, в то время как медикаментозная, консервативная терапия остается лишь симптоматической. Единственной каузальной терапией является окончание беременности. Преэклампсия создает пожизненный повышенный риск для заболевания почек, кардиоваскулярных и метаболических заболеваний, как женщины так и ее потомства.

Ключевые слова: преэклампсия, дисфункция эндотелия, HELLP-синдром, профилактика, катамнез.

Pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia are common pregnancy disorders defined by the onset of hypertension and/or proteinuria and causing variable maternal and fetal problems. Pre-eclampsia is characterised as a three stage disease that originates in a poor placentation, followed by placental malperfusion and hypoxia, which results in clinical symptoms by widespread dysfunction of the endothelium in the mother. Prevention with acetyl salicyl acid results in a moderate risk reduction, whereas antihypertensive therapy works only symptomatically. The only causal therapy is the termination of pregnancy in respect to the chances for an acceptable fetal outcome balanced to the maternal risks.

The history of pre-eclampsia exerts long-lasting risk for renal, cardiovascular and metabolic diseases for women and their offsprings in later life.

Key words: pre-eclampsia, endothelial dysfunction, HELLP syndrome, prevention, long-lasting risk.

Введение

Гипертензивные заболевания (ГЗ) во время беременности являются наиболее частой причиной материнской смертности и в 20-25% случаев приводят перинатальной смертности. Особое значение имеет преэклампсия, которая ответственна за каждый третий случай акушерской заболеваемости, за пятикратное повышение перинатальной смертности и как минимум за 50000 материнских смертей ежегодно всему миру [1]. В Западной Европе (SIH) ГЗ во время беременности наблюдаются от 5 до 7% всех беременностей причем из которых 70% преэклампсия. По AWMF-Leitlinie 015/018 Немецкого Общества Акушеров и Гинекологов ГЗ во время беременности и послеродовом периоде

классифицируются следующим образом [2]

Гипертония беременности - показатели кровяного давления $\geq 140/90$ мм. рт. ст. без протеинурии, а по окончании 20 недели беременности при условии нормальных показателей кровяного давления до этого времени при данной беременности, если эти показатели нормализуются в течение 12 недель после родового периода. Гипертония беременности в 15-25% может перейти в преэклампсию.

Преэклампсия – гипертония и протеинурия ≥ 300 мг/24 часа после по окончании 20 недели беременности и с возможным сочетанием гипотрофии плода, вовлечением печени, нарушением функции почек, неврологических проблем и гематологических нарушений, проявившихся после 20 недели беременности. Чем раньше проявляются симптомы во время беременности, тем сложнее течение заболевания (early-onset-Preeklampsie).

Эклампсия – проявление тонических и клонических судорог во время преэклампсии не имеющих других причин, в 0,03 - 0.1 % всех беременностей.

HELLP-синдром - тяжелое осложнение преэклампсии, проявляющееся в 15% случаев триадой (гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов – менее 100000 на микролитр) [3]. Синдром проявляется в 0,3 - 0,8% всех беременностей.

Хроническая гипертензия-гипертония $\geq 140/90$ мм рт. ст., диагностируемая до беременности или в первом триместре беременности, которая персистирует более 12 недель после родов. Она проявляется у 1-5% всех беременных и 22-50% может перейти в пропфгестоз.

Пропфгестоз (Пропфпреэклампсия) - хроническая гипертензия с развитием после 20 недели беременности, протеинурией или одного из клинических или лабораторно-химических проявлений тяжелой преэклампсии.

Патофизиология преэклампсии. В настоящее время преэклампсия рассматривается как трехступенчатое заболевание. Общеизвестно, что причины кроются в нарушении плантации на ранних стадиях беременности [4]. В течение первого триместра беременности происходит инвазия трофобласта и дифференциация его на 2 подвида: виллезного трофобласта и синцитиотрофобласта, роль которых заключается в снабжении плода, и экстравиллезного трофобласта, который опухолеподобно врастает по направлению к материнским спиральным артериям и ответственен за максимальное расширение, дилатацию и перестройку сосудов. Посредством этого происходит постоянно высокая перфузия в интервиллезном пространстве плаценты, тем самым обеспечивая достаточное снабжение плода (область низкого сопротивления). Во время преэклампсии происходит нарушение процессов перестройки сосудов (рис. 1) [5].

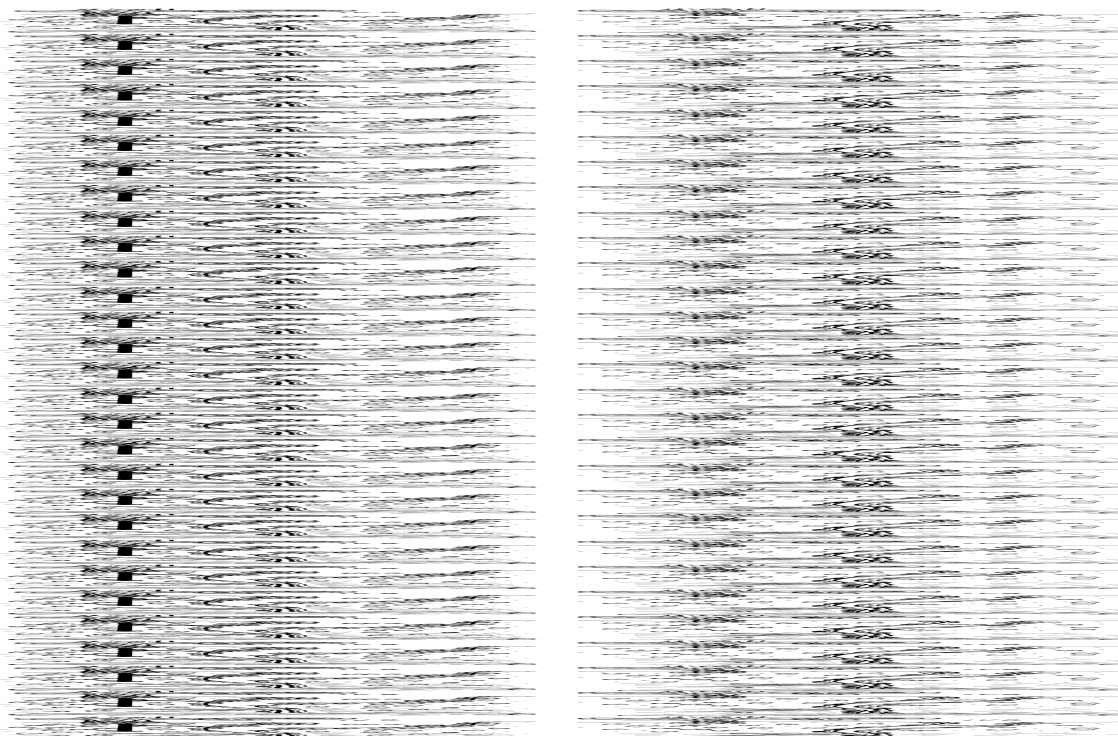


Рис. 1. Плацентарное ложе (РВ) и маточно-плацентарные артерии (цра) при нормальной беременности (слева) и при преэклампсии (справа). Нарушение перестройки и расширение сосудов при преэклампсии как следствие недостаточной инвазии экстравиллезного трофобласта (ЕТ) по Kaufmann [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Это приводит к пониженной перфузии плаценты во втором триместре, что может быть диагностировано при доплер-исследовании маточной артерии (область высокого сопротивления), это приводит к гипоксии и оксидативному стрессу в плаценте (вторая ступень заболевания (рис. 2).

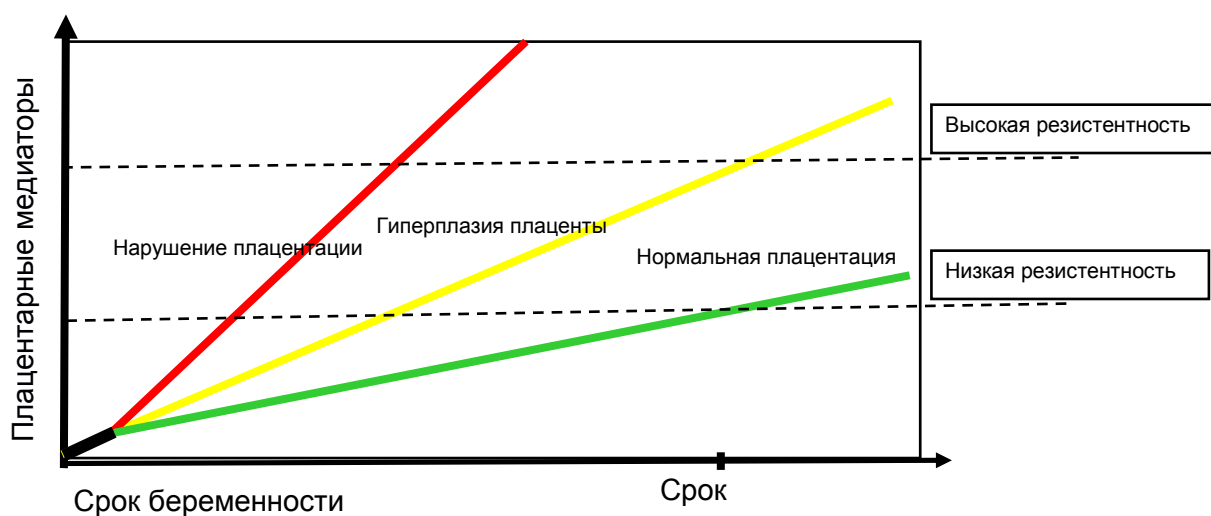


Рис. 2. Зависимость риска преэклампсии от конституциональной

резистентности матери к плацентарным стимулам по Schneider 2004 [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

При дисфункции плаценты выделяются в материнскую кровь факторы, которыми обусловлена третья фаза заболевания – SIRS (синдром системного воспалительного ответа), генерализованная дисфункция эндотелия и проявление клинической симптоматики. В настоящее время изучается большое количество проинфламаторных (провоспалительных) цитокинов (TNF α , IL – 1, IL -6) и биологических маркеров из которых факторы ангиогенеза VEGF и его растворимый рецептор sFlt1, PlGF или эндоглин, а также протеины плаценты (PP 13), могут представлять собой достоверные критерии в прогнозе тяжелой преэклампсии [5]. Во время SIRS происходит повышенный выброс в материнский кровоток апонекротического синцитиотрофобласта, который состоит из провоспалительно активных частиц синцитиотрофобласта, фрагментов цитокератина и свободных ДНК и РНК плода [4].

Ранняя диагностика и профилактика

Степень клинического проявления заболевания зависит, с одной стороны, от выраженности воспалительного стимула из плаценты, который наряду с нарушением плацентации может исходить от увеличенной поверхности плаценты, например при многоплодной беременности, или фетальной и плацентарной макросомии - при диабете во время беременности, а с другой стороны от реактивной готовности материнского эндотелия на этот стимул (рис. 3) [6].

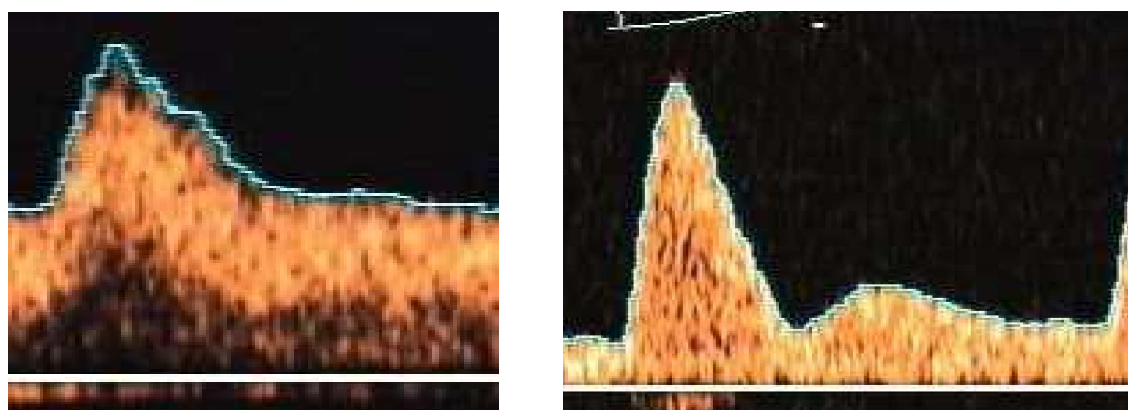


Рис. 3. Допплеросонографическая картина *A. uterina* во втором триместре при нормальной маточно-плацентарной перфузии с высоким диастолическим потоком и низким сопротивлением сосудов (слева) и при нарушенной плацентации с постсистолической инцизурой и неизменным высоким сопротивлением сосудов (справа).

По этому до настоящего времени не существует ни одного достоверного теста для надежной ранней диагностики преэклампсии [8]. Тщательный анамнез

позволяет уже оценить риск заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Анамнестические факторы риска для преэклампсии по [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Обозначения	Относительный риск RR)
Хроническая гипертония	RR ~ 10
АФЛС	RR ~ 9
Преэклампсия в анамнезе	RR ~ 7
ИМТ > 35	RR ~ 4
Имеющийся Diabetes mellitus	RR ~ 3,5
Семейная отягощенность по Г. Бер	RR ~ 3
Имеющееся заболевание почек	RR ~ 3
Первые роды	RR ~ 2,5
Возраст > 40	RR ~ 2
Врожденная тромбофилия	RR ~ 2 – 3,5

В клинической практике доплер-сонография утероплацентарной перфузии после 20 недели беременности позволяет выделить группу риска в которой от 30 до 50% случаев при двухстороннем патологическом доплере могут в дальнейшем привести к развитию преэклампсии. В комбинации с фактором ангиогенеза sFlt1 и эндоглина вероятность прогноза повышается до 70% [4]. Из приведенного комплекса причин понятно, что надежная первичная профилактика не доступна. Возможна вторичная профилактика низкодозированной ацетилсалициловой кислотой (50-150 мг в день), в пользу чего говорит метаанализ 31 рандомизированного исследования с более чем 32000 беременных с доказанным снижением риска на 10% [10]. Надежды на антиоксидантную терапию витамином С и Е не оправдались [11]. Имеются обнадеживающие сведения в пользу профилактики низкомолекулярным гепарином или донаторами NO, которые еще не доказаны достаточным количеством наблюдений.

Диагностика. Клинические симптомы ГЗ во время беременности и в послеродовом периоде:

- повторяющиеся показатели артериального давления больше чем 140 систолического и/или больше чем 90 мм. рт. ст. диастолического;
- протеинурия больше 300мг/сутки;
- выраженные и быстро нарастающие отеки и /или увеличение веса $\geq$ 1кг за сутки в третьем триместре;
- продромальные симптомы угрожающей эклампсии:

1. боли в верхней части живота,эпигастрии, тошнота, рвота;
2. симптомы поражения ЦНС: мушки перед глазами, персистирующие головные боли, гиперрефлексия;
3. изменение лабораторных параметров:

гемоконцентрация Гк $>38\%$;

тромбоцитопения <100000 в 1 мл или меньше чем на 50%,

повышение печеночных ферментов (трансфераз) аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и лактатдегидрогеназа;

повышение уровня мочевой кислоты больше чем 5 мг на дл, начиная с 32 недели беременности и креатинина больше чем 0,9мг на дл;

параметры гемолиза, например, падение уровня гаптоглобина.

Диастолическое давление крови должно измеряться с наложением манжетки на предплечье и регистрированием тона Коротков 5 (К 5 исчезновение) или Коротков 4 (К-4 ослабление тона). Круглосуточное измерение давления является эффективным методом для дифференциальной диагностики кровяного давления во время беременности (потеря циркадного ритма) и для контроля эффективности терапевтических мероприятий [12]. В течение дальнейшей амбулаторной консультации беременных рекомендуется самостоятельное измерение кровяного давления и ведение протокола (минимум - утро, день, вечер).

Протеинурия является последствием почечного гломерулярного эндотелиоза, как манифестация генерализованного повреждения эндотелия. Определение белка в моче посредством быстрого теста ($\geq 1+$) и измерение количественного выделения белка в сутки ≥ 300 мг в сутки пациентка - нуждается в дальнейшей диагностике. В любом случае степень выраженности протеинурии не может указывать на возможные осложнения со стороны матери и плода и соответственно не может быть решающим критерием пользы завершения беременности [13].

HELLP-синдром. Причиной этого жизненно опасного нарушения функции печени является нарушение микроциркуляции в органах вследствие генерализованного нарушения функции эндотелия. Постановка диагноза происходит при лабораторном обнаружении триады – гемолиза, повышенных печеночных ферментов и тромбоцитопении [3] при следующих клинических симптомах:

- боль в верхней правой половине живота и в эпигастрии $>90\%$;

- гипертония 80%;

- протеинурия 85-95% (у 15% пациенток не выявляется ни протеинурии ни

гипертонии);

-возможна неврологическая симптоматика [20].

HELLP-синдром протекает приступообразно с ремиссиями в 46% случаев и обострениями в течение нескольких часов, при чем проявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови наблюдается чаще, чем при эклампсии [21]. Контроль за состоянием матери и плода, терапия и показания к родоразрешению соответствуют общим процедурам при тяжелом ГЗ во время беременности с дополнительным контролем лабораторных показателей каждые 6-8 часов. Для пролонгирования беременности при HELLP-синдроме применяются глюкокортикоиды (метилпреднизолон 32 мг в день внутривенно или 40 мг в день per os, дексаметазон 2-3 раза по 10 мг внутривенно), применение которых приводит к клиническим и биологическим ремиссиям различной продолжительности, что доказано большим числом клинических исследований [22].

Терапия. При готовности беременной и еженедельных посещениях врача возможно амбулаторное наблюдение легких форм гипертонии или преэклампсии (ко всему прочему самоконтроль кровяного давления дома). Помимо щадящего режима и исключения дополнительных факторов стресса (запрет на профессиональную деятельность) проводится измерение артериального давления, веса и контроль протеинурии. Кроме того необходим ультразвуковой контроль роста плода, количества околоплодных вод, а также КТГ контроль. Медикаментозная терапия сложно протекающих форм является задачей исключительно клиники, так как, только стационарное наблюдение под контролем, может определить необходимость медикаментозного снижения кровяного давления. Терапия остается проблематичной, с точки зрения развития плода, и должна быть начата только при сохраняющихся показателях артериального давления ≥ 170 мм рт. ст. систолического и/или ≥ 110 мм. рт. ст. диастолического, а также при показателях больше 160/100 при наличии до беременности высокого давления, заболевания почек, диабета и т.д. По современным представлениям антигипертензивная терапия тяжелой гипертонии является профилактикой материнских церебро- и кардиоваскулярных осложнений. При этом на передний план выступает профилактика церебральных кровоизлияний, при этом эффективной профилактикой эклампсии является дополнительное внутривенное введение магнезии начиная из расчета 1 г в час [14].

Метаанализ многочисленных исследований по медикаментозному снижению артериального давления при легкой и средней степени тяжести гипертонии (меньше 170/110 мм. рт. ст), показал, что антигипертензивные мероприятия являются, в большинстве случаев, малоэффективными для состояния матери [15] и приводят увеличению частоты гипотрофии у плода и к снижению массы внутриутробного плода [16]. До настоящего времени не доказана польза медикаментозного снижения кровяного давления с точки зрения состояния плода и прогноза для его дальнейшего развития. С этой точки зрения

рекомендация терапии является компромиссом для уменьшения отрицательных эффектов для обоих пациентов матери и плода.

Пациентки с желанием иметь детей и хронической гипертонией должны получать гипотензивную терапию препаратами не противопоказанными во время беременности. При медикаментозном снижении кровяного давления у женщин с хронической гипертонией должно быть учтено физиологическое падение артериального давления в первой половине беременности (соответственно возможно редуцирование дозы или отмена препаратов). При выборе антигипертензивного препарата следует учитывать возможное воздействие на развитие плода (табл. 2).

Таблица 2

Длительное лечение оральными антигипертензивными препаратами по стандартам AWMF [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Обозначения	Медикаменты	Примечания
Приемлемо	Альфа-метилдопа	Препарат первого выбора
Допустимо с ограничениями	Нифедипин	Не показан к использованию в первом триместре из-за тератогенного эффекта, доказано в экспериментах на животных
	Селективные β_1 -блокаторы рецепторов (Metoprolol как препарат выбора)	Отчетливо повышен риск внутриутробной задержки развития плода
	Дигидралазин	Рефлекторная тахикардия, головные боли, тахифилаксия
Не допустимо	Диуретики	Потенциальное поражение маточно-плацентарной перфузии из-за дополнительного уменьшения объема плазмы. Исключение: применимо к пациенткам с гипертонией тяжелой и средне-тяжелой степени, которые уже более чем за 3 месяца до беременности эффективно лечились при помощи комбинационной терапии с тиацид-диуретиками

АСЕ-блокаторы	Острая почечная недостаточность новорожденных, умеренное маловодие, дефекты черепа плода, тератогенные эффекты (1 триместр) [Cooper 2006]
Антагонисты ангиотензина-1	Умеренное маловодие, гипоплазия костей черепа (аналогично АСЕ-блокаторам), потенциальный тератогенный и нефротоксический эффект у новорожденных
Прочие гипотензивные препараты	Недостаточно информации о применении во время беременности

Для лечения тяжелых ГЗ во время беременности используются внутривенные инфузии дигидролазина, нифедипина, урапидила или лабеталолола (большая эффективность одного из препаратов по сравнению с другими не доказана). Использование наиболее популярного в Германии дигидролазина может быть связано с худшими материнскими и перинатальными результатами по сравнению с нифедипином и лабеталолом [17]. По этой причине необходим строгий контроль за состоянием пациентки с частыми КТГ и измерениями кровяного давления. Показатели диастолического кровяного давления не должны понижаться ниже желаемых 90-105 мм рт.ст.

Родоразрешение. Единственной каузальной терапией преэклампсии является родоразрешение. Продление беременности служит только избежания преждевременных родов и является преимуществом только с точки зрения плода. Следовательно, решение о родоразрешении зависит во многом от срока беременности и показано, как правило, после завершения 37 недели беременности. При тяжелой преэклампсии и/или тяжелой гипоксии и гипотрофии плода показано возможно скорое родоразрешение по окончании 34 недели беременности [18].

До 34 недели беременности рекомендуется консервативное лечение в перинатальном центре, т.к. только под постоянным контролем менее вероятны тяжелые осложнения со стороны матери, но также имеются преимущества и для плода [19]. Оценка риска и возможного преимущества выжидательной тактика должна проводиться с учетом всех изменений со стороны матери и плода включая профилактику респираторного дистресс синдрома.

Наряду с показаниями со стороны плода имеются также следующие материнские показания к родоразрешению:

- тяжелая гипертония рефрактерная к терапии;
- почечная недостаточность рефрактерная к терапии;

- острый отек легких;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- персистирующие тяжелые боли в верхней части живота;
- проявления новых тяжелых симптомов со стороны ЦНС;
- эклампсия.

Длительное наблюдение за женщинами и детьми. По немецким стандартам рекомендуется для послеродового контроля после тяжелой преэклампсии или HELP-синдрома следующие диагностические мероприятия (наблюдение у нефролога по окончании послеродового периода):

- определение креатинина в сыворотке и выделение белка включительно (микроальбуминурия);
- протеинурия, в идеальном случае в суточной порции мочи;
- оценка возможного повреждения почек на третьем месяце после родов;
- диагностика тромбофилии, особенно АФЛ-синдром.

Риск повторения преэклампсии или HELP-синдрома в течение следующей беременности составляет от 2 до 19%[19].

Женщины после преэклампсии имеют также повышенный риск для кардиоваскулярных, почечных и метаболических заболеваний, причем ранние проявления и тяжесть преэклампсии дополнительно повышают этот риск. Так более чем 90% пациенток через 20-25 лет страдают хронической гипертензией [24].

Метаанализ 3488160 женщин в течение 14 лет показал высокий уровень смертности и большой риск для развития гипертензии, коронарных сердечных заболеваний, инсульта или венозной тромбоэмболии (табл. 3, [25]). Так же имеется повышенный 40% риск заболевания диабетом второго типа через 30 лет после преэклампсии [26]. Норвежское исследование во временном интервале 17,9 лет показало 4,7-6,7 кратный сравнительный риск для развития почечной недостаточности, в то время как абсолютный риск 3,7 на 100000 пациенток достаточно низок [27]. Проявления гипертензивных заболеваний во время нескольких беременностей повышало относительный риск до 15,5 (95% CI, 7,8-30,8) (рис. 4).

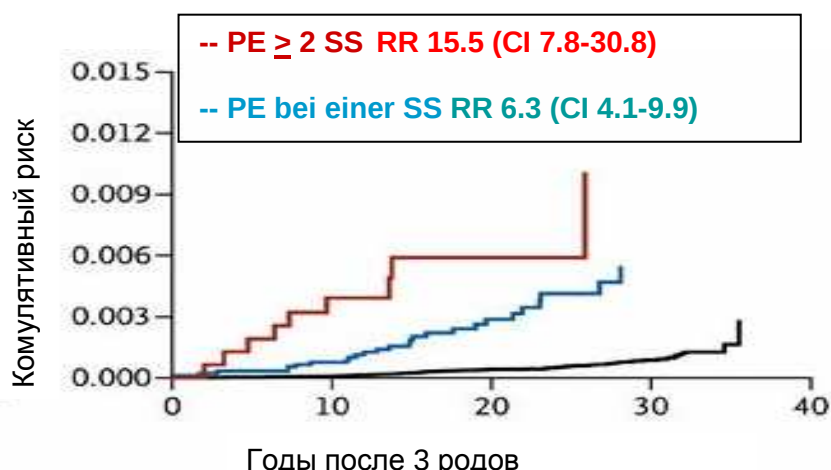


Рис. 4. Пролонгированный риск для развития ПН после 3 беременностей на фоне преэклампсии с изменениями по [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Как при вызванной нарушением плацентации внутриутробной гипоксии плода так и у детей после беременности с преэклампсией наблюдается предрасположенность к кардиоваскулярным и возможно метаболическим заболеваниям в зрелом периоде, что называется программированием плода. Так, уже у 12 летних детей от беременности с тяжелой преэклампсией были выявлены достоверно повышенные показатели кровяного давления как ночью так и днем в течение 24-часового мониторинга [28]. Новейшие исследования показывают повышенный риск возникновения гипертонии (RR 1,5; CI 1,1-2,3) и инсульта (RR 2,2; CI 1,2-4,1), а также предрасположенность к коронарным заболеваниям сердца (RR 1,5; CI 0,9-2,6) у матерей после преэклампсии [29].

В настоящее время нет достаточных сведений о долговременных рисках для женщин и их детей, что повлияло бы на дальнейшее ведение и консультацию этих женщин терапевтами и семейными врачами. Следовательно имеется важная задача для междисциплинарного врачебного образования.

Заключение для практики. Преэклампсия и гипертензивные заболевания во время беременности в современной медицине являются тяжелыми и потенциально жизнеопасными заболеваниями. Вызванное противовоспалительным стимулом, при нарушенной плацентации, заболевание проявляется как генерализованное нарушение функции эндотелия в зависимости от возможно уже имеющихся заболеваний повреждающих сосуды, сроков беременности при наступлении заболевания, его тяжести. Особенно, женщины с уже имеющимися кардиоваскулярными и почечными заболеваниями, нуждаются еще до планируемой беременности и во время беременности в междисциплинарном ведении. Женщины у которых была преэклампсия имеют пожизненно повышенный риск для развития почечных и кардиоваскулярных заболеваний и нуждаются также в средне- и долгосрочном медицинском

контроле.

Список литературы:

1. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity. Case-control study // BMJ. 2001. №3 22. P. 1089-1094.
2. AWMF-Leitlinie 015/018, 2007. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. [Электронный ресурс]. Дата обращения 19.05.2010 г. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/015-018.htm
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynaecol. 1982. №142. P. 159-167.
4. Redmann C., Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia // Science. 2005. № 308. P. 1592-1594.
5. Kaufmann P., Huppertz B., Frank H.G. Remodelling der plazentaren Kreislautsysteme als Anpassung von Struktur und Funktion. In: Plazenta Physiologie und Klinik. Hrsg. E. Schleuflner und H-J. Seewald. Shaker Verlag Aachen, 2002. P. 4-24.
6. Stepan H., Geipel A., Schwarz F. et al. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. № 198. P. 175 - 176.
7. During P. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Die Geburtshilfe, Hrsg. H. Schneider, P. Husslein, KTM. Schneider. Springer -Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004. 302 p.
8. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organisation systematic review of screening tests for preeclampsia // Obstet. Gynecol. 2004. № 104. P. 1367-1391.
9. Dekker G., Sibai B. Primary, and tertiary prevention of preeclampsia // Lancet. 2001. №357. P. 209-215.
10. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.J., Stewart L.A. On behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. 2007. № 369. P. 1791-1798.
11. Rumbold A., Duley L., Crowther C.A., Haslam R.R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
12. Brown M.A., Buddie M.L., Farrell T., et al. Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. Lancet 1998. № 352. P. 777-781.
13. Thangaratinam S., Coomarasamy A., O'Mahony F. et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia: a systematic review. BMC Medicine 2009, 7:10 doi: 10.1186/1741-7015-7-10.
14. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // Lancet. 2005. № 36. P:785-799.
15. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive

drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2001 № 2:CD 002252.

16. Dadelszen von P., Omstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // Lancet. 2000. №355. P. 87-92.

17. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J. et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // BMJ. 2003. № 327. P. 955-960.

18. ACOG Practice Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia // Obstet. Gynecol. 2002. № 99. P. 159-167.

19. Haddad B., Deis S., Goffinet F. et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks gestation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. № 190. P. 1590 - 1597.

20. Rath W. Das HELLP-Syndrom // Zentralbl. Gynakol. 1994. № 116. P. 195-201.

21. Rath W., Faridi A., Dudenhausen J.W. HELLP syndrome // J. Perinat. Med. 2000. №28. P. 249-260.

22. Matchaba P., Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. The Cochrane Database of Systemic Review 2004, Issue 4.

23. Neumaier-Wagner P., Rath W., Kuse S. et al. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. P. 95-100.

24. Sibai B.M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. №165. P. 1408-1412.

25. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2007. № 335. P. 974-986.

26. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. for the DARTS/MEMO Collaboration. Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort // Diabetologia 2007. №50. P. 523-530.

27. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. N. Engl. J. Med. 2008. № 359. P. 800-809.

28. Tenhola S., Rahiala E., Halonen P. et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring // Pediatr. Res. 2006. № 59. P. 320-324.

29. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring - the Helsinki birth cohort study // Stroke. 2009. № 40. P. 1176-1180.

Сведения об авторе:

Эккехард Шлейсснер – профессор, директор Акушерской клиники Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия, e-mail ekkehard.schleussner@med.uni-

iena.de