636.082.455

Р.И. ШАЛИНА, О.В. КОНОВАЛОВА, Т.О. НОРМАНТОВИЧ
Российский государственный медицинский университет, г. Москва,
Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы

Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в I триместре беременности

Статья подготовлена на основании материалов, доложенных на II международной конференции «Ранние сроки беременности» (Москва, 2009)

Шалина Раиса Ивановна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета
117869, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 718-34-72

Авторами представлен анализ клинических, функциональных и биохимических параметров как факторов прогнозирования гестоза и маркеров раннего развития патологии. Сформулированы новые звенья патогенеза гестоза, в частности, роль структурно-функциональных свойств клеточных мембран. С учетом известных и полученных авторами данных предложены методы профилактики гестоза.

Ключевые слова: *гестоз, патогенез, прогноз, диагностика, профилактика.*

R.I. SHALINA, O.V. KONOVALOVA, T.O. NORMANTOVICH
Russian State Medical University, Moscow,
Center for Family Planning and Reproduction Health Department of Moscow

The possibilities of prediction and prevention of preeclampsia in the I trimester of pregnancy

The authors presented the analysis of clinical, functional, and the biochemical parameters of both factors predicting gestosis and markers of early development of pathology. New links in the pathogenesis of gestosis, in particular, the role of structural and functional properties of cell membranes was formulated. Taking into account the known and received by the authors data methods to prevent gestosis was suggested.

Keywords: *gestosis, pathogenesis, prognosis, diagnosis, prevention.*

Гестоз занимает одно из ведущих мест среди проблем современного акушерства. Несмотря на большое количество работ, посвященных данному вопросу, нет тенденции к снижению частоты его развития, особенно тяжелых форм. В структуре причин материнской смертности гестоз стабильно занимает третье место и составляет от 11,8 до 14,8 % [1]. Он также остается основной причиной перинатальной смертности (18-30%) и заболеваемости (64-78%) [1]. В связи с этим в современных условиях единственным реальным путем снижения тяжелых форм гестоза и его осложнений является ранняя диагностика

и профилактика. Эффективность профилактических мер находится в прямой зависимости от срока гестации, когда появляются симптомы, свидетельствующие о возможности развития гестоза. В отечественном акушерстве профилактические мероприятия проводились с 40-50-х годов XX века.

Следует отметить, что еще в 1959 году А.И. Корниловой было введено понятие «претоксикоз», к которому относили изменения сосудистых и биохимических реакций, предшествующие развитию гестоза. В ее исследовании выявление первых клинических симптомов заболевания и проведение профилактических мероприятий на этом этапе способствовали снижению тяжелых форм гестоза в 2 раза.

В дальнейшем в связи с появившимися возможностями доклиническая стадия определялась на основе иммуноцитохимических, иммуногистологических данных, позволяющих выявлять доклинические изменения на клеточном и молекулярном уровнях, начиная со II триместра [2].

В нашей клинике исследования, посвященные профилактике гестоза, проводились, начиная с 80-х годов. В данной работе представлены результаты обследования более 1000 беременных, включая 291 пациентку, у которых в 11-14 недель гестации исследовался кровоток в маточных артериях и определялись биохимические маркеры (протеин А, ассоциированный с беременностью, β-ХГЧ, эстриол, α-фетопротеин). Исследования касались изучения различных аспектов, связанных с патогенезом, диагностикой и профилактикой гестоза. На ранних этапах работы диагностика доклинической стадии гестоза осуществлялась в основном в конце II и начале III триместра или за 2-3 недели до появления клинических симптомов заболевания. В настоящее время акцент прогнозирования гестоза сместился на I триместр беременности.

Обобщая результаты исследований, проведенных нами и другими акушерами, можно отметить, что прогнозирование развития гестоза в I триместре беременности возможно по следующим факторам: клиническим параметрам, изменениям гемодинамики и биохимических маркеров. Бесспорно, решающую роль играет комбинация факторов риска развития гестоза.

Следует отметить, что в настоящее время клиническим факторам риска развития гестоза вновь придается важное значение. Частота развития гестоза при их наличии представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Клинические факторы риска развития гестоза (n=601)

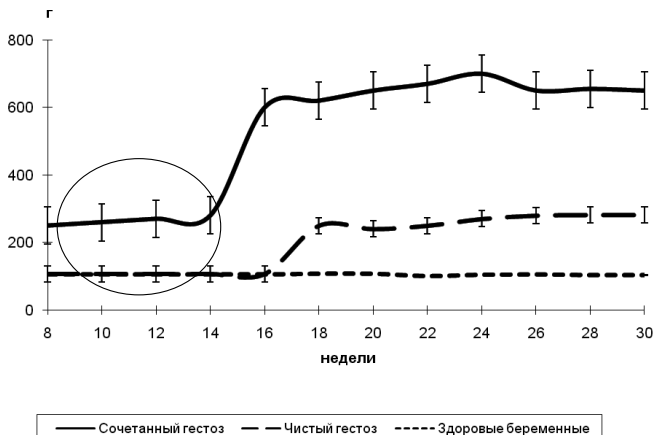
Возраст <20, >35	Генетические: Гестоз у матери — 20-25% Гестоз у сестры — 35-40% Гестоз в предыдущих браках мужа — 15-20%
Акушерские: Гестоз в анамнезе — 10-15% Первобеременная — 15-20% Многоплодная беременность — 40-45% Большой промежуток времени между родами — 10-15% Динамика массы тела	Экстрагенитальная патология (n=601): Гипертензия — 15-25% Нарушение жирового обмена — 15-20% Заболевания почек — 45-55% Сахарный диабет — 75-95% Наследственная тромбофилия, FAC Сочетанная патология — 75-80%

Обращает внимание семейный анамнез — наличие гестоза у матери или сестры, гестоз в предыдущих браках мужа. Существует мнение [3], что гены отцов, матери которых перенесли гестоз во время беременности, могут быть предрасполагающим фактором развития гестоза.

Одним из основных клинических факторов является наличие экстрагенитальной патологии. Наибольшее значение имеет сахарный диабет, гипертензия различного генеза и сочетанная экстрагенитальная патология. В настоящее время с увеличением частоты многоплодия, возрастает ее значимость в развитии гестоза. Он может осложнять 45% многоплодных беременностей [1, 4]. При этом, как правило, гестоз возникает раньше и протекает тяжелее, чем при одноплодной беременности, что объясняется увеличением объема плацентарной ткани («гиперплацентоз»).

Из всего комплекса клинических факторов, заслуживает особого внимания динамика массы тела на протяжении беременности. Исследования, проведенные нами как в 1980-1990-е года, так и в настоящее время показали, что еженедельная прибавка массы тела у беременных с физиологически протекающей беременностью и осложненной гестозом начинает отличаться с ранних сроков беременности (рис. 1).

Рисунок 1.
Динамика изменения массы тела у здоровых беременных и при наличии клинических симптомов гестоза



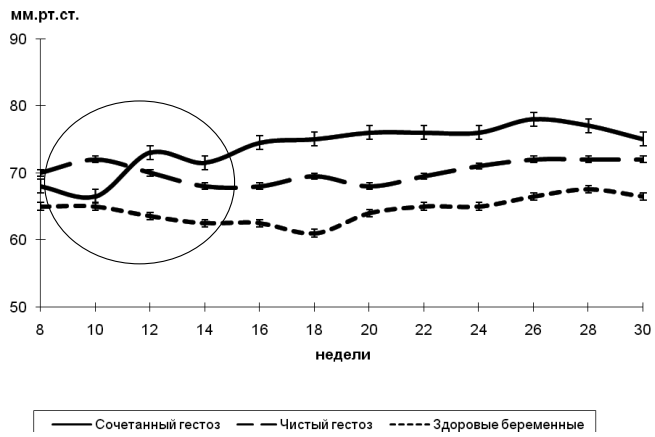
Так, при физиологически протекающей беременности еженедельная прибавка массы тела составляла 200-300 г. При последующем развитии гестоза на фоне сочетанной экстрагенитальной патологии колебания еженедельного увеличения этого показателя на протяжении гестации были в пределах 525-1500 г, достоверно отличаясь уже с 8-10 недель гестации. У беременных с «чистым» гестозом это отличие наиболее значимо с 20-21 недели гестации, а колебание массы тела составляло от 455 до 1200 г. Безусловно, при оценке этого показателя в I триместре беременности необходимо учитывать исходную массу тела и явления токсикоза, оказывающих влияние на изменение данного параметра.

Среди гемодинамических факторов, как показали наши данные, особое значение следует придавать простым методам диагностики гестоза — в частности, динамике цифр артериального давления, начиная с I триместра беременности. К более сложным можно отнести проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД), и особенно определение допплерометрических показателей кровотока в маточных артериях на 11-13 неделях гестации.

В результате динамического исследования беременных, у которых впоследствии развился гестоз тяжелой степени, получено, что значения систолического АД (115-120 мм рт.ст.), не выходя за рамки физиологической нормы, достоверно отличались от таковых при физиологически протекавшей беременности (105-106 мм рт.ст), начиная с 8-10 недели гестации, при развитии гестоза легкой степени — с 15-18 недели ($p<0,05$).

Анализ диастолического АД (рис. 2) показал относительно низкое его значение (62-68 мм рт.ст) у пациенток с физиологически протекавшей беременностью по сравнению с показателями у беременных, у которых впоследствии развился гестоз среднетяжелой степени — 80-82 мм рт.ст. ($p<0,05$).

Рисунок 2
Динамика диастолического артериального давления у здоровых беременных и при наличии клинических симптомов гестоза



Наиболее объективную информацию о динамике цифр АД возможно получить, используя суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Проведенные нами исследования установили лабильность цифр АД в I триместре, повышение диастолического АД в ночное время у женщин, у которых впоследствии развился гестоз. Этот метод позволяет верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине АД, уточнять степень и стойкость его повышения, что помогает уже на ранних сроках гестации выделять женщин группы риска развития гестоза и определять дальнейшую тактику ведения беременности [2, 3].

В настоящее время в клиническую практику акушерства широко внедряется допплеровское исследование кровотока в маточных артериях на ранних сроках беременности. Большинство исследователей считали, что оно наиболее оправдано в 11-14 недель, когда проводится первое скрининговое ультразвуковое исследование. Несмотря на то, что в эти сроки различия нормативов менее выражены, они носят достоверный характер [5]. По данным большинства исследователей [5, 6], в I триместре происходит некоторое снижение сосудистого сопротивления маточных артерий за счет физиологической гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий, вызванных инвазией трофобласта.

Остается нерешенным вопрос выбора индекса для оценки состояния периферического сопротивления [7]. В большинстве работ используется пульсационный индекс (ПИ) [8, 9, 10, 11, 12] и индекс резистентности (ИР) [13, 14, 15]. В меньшей степени — систоло-диастолическое отношение (СДО) [16, 17]. В нашем исследовании использовался пульсационный индекс и СДО, значения которых в 11-13 недель у беременных, у которых впоследствии развился гестоз среднетяжелой степени, отличались от таковых у беременных с физиологически протекающей беременностью в 1,3 и 1,5 раза соответственно.

По данным разных авторов, колебания чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов допплеровского исследования в I триместре находятся в довольно широких пределах. Так, для прогнозирования гестоза чувствительность составила от 27% [9] до 89,9% [18], специфичность — от 56% [10] до 85,1% [19], прогностическая ценность положительного результата — от 6,7% [10] до 81% [20] и отрицательного результата — от 63% [20] до 99,5% [21].

По результатам нашего исследования, чувствительность ПИ маточных артерий была 75% для прогнозирования раннего начала гестоза (до 30 недели) и 38,5% для позднего начала (после 30 недели). Эти данные являются косвенным подтверждением отсутствия морфофункциональной перестройки спиральных артерий при неполноценной инвазии цитотрофобласта.

В настоящее время все большее значение придается биохимическим маркерам. Еще в 1980-90 года популярным методом своевременной диагностики доклинической стадии гестоза было выявление изменений реологических и коагуляционных свойств крови. Как по результатам наших исследования [2, 22], так и по данным различных авторов [23] установлено, что о доклинической стадии гестоза свидетельствует гиперкоагуляция в плазменном и клеточном звене гемостаза. На гиперкоагуляцию указывает, например, прогрессирующее снижение числа тромбоцитов (до 160х109 г/л), повышение агрегации тромбоцитов (до 76%), снижение АЧТВ (менее 20 сек.), гиперфибриногенемия (до 4-5 г/л и более). При этом в первую очередь за 14-21 день до появления клинических симптомов заболевания изменяется антитромбиновая активность крови, на что указывало достоверное снижение концентрации эндогенного гепарина почти в 2 раза, активности антитромбина III — на 35%, время толерантности крови к гепарину — в 1,2 раза, увеличение агрегации эритроцитов — в 1,4 раза.

За 8-14 дней до развития клинических симптомов заболевания отмечалось уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,2 раза, агрегации тромбоцитов на индуктор аденозиндифосфата (АДФ) — в 1,3 раза. За 2-7 дней до заболевания дополнительно снижалась активность факторов протромбина в 1,3 раза, АЧТВ и агрегации тромбоцитов на индуктор адреналина — в 1,4 раза, резко уменьшалась активность антитромбина III в 1,6 раза и концентрация эндогенного гепарина в 3,7 раза. При сопоставлении представленных изменений гемостаза со сроком гестации, отличия их от показателей контрольной группы выявились с 12-14 недель.

Наличие 2-3 из перечисленных признаков указывало на возможность развития гестоза.

В последующем в нашей клинике для диагностики гестоза использовались такие параметры, как: концентрация гидроперекисей и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, коэффициент (С20:3)/(С20:4), коэффициент 6-кетоPgF2α/ТХВ2, ингибитор протеаз α2 — макроглобуллин.

Во время физиологически протекающей беременности перекисное окисление липидов в эритроцитах активировалось в 14-18 недель, а у беременных, у которых впоследствии развился гестоз повышение уровня продуктов ПОЛ в липидном бислое мембран отмечалось в более ранние сроки. Уже за 8-14 дней до появления клинических симптомов заболевания содержание гидроперекисей в 1,7 раз превышало таковые значения при физиологически протекающей беременности, а непосредственно перед манифестацией заболевания (за 7 дней) — в 1,9 раза.

Важным фактором мембранных нарушений при гестозах является дефицит полиненасыщенных незаменимых жирных кислот и в первую очередь арахидоновой. В I и II триместрах физиологически протекающей беременности этот коэффициент имел относительно низкие значения 0,02-0,4, свидетельствуя о превалировании содержания арахидоновой кислоты над эйкозотриеновой. В доклинической стадии заболевания выявлялось постепенное повышение этого показателя по мере приближения клинической стадии гестоза, и за 2-7 дней этот показатель превышал физиологический в 2,6 раз, свидетельствуя о дефиците ненасыщенных жирных кислот.

Как было отмечено выше, у беременных, входящих в группу риска в отношении развития гестоза, цифры АД отличались от физиологических, с ранних сроков гестации. Одной из систем, регулирующих сосудистый тонус, является система простагландинов. Анализ показателей коэффициента 6-кетоPgF2α/ТХВ2, отражающего баланс вазодилятаторов и вазоконстрикторов в доклинической стадии гестоза, свидетельствует о достоверном снижении его значений за 15-21 день до появления первых клинических симптомов заболевания. За 8-14 дней этот показатель отличался от контрольных значений в 1,6 раза, а непосредственно за 2-7 дней — в 1,9 раза. Подводя итог изменениям изучаемых нами простагландинов, можно отметить, что в доклиническом периоде, начинал превалировать вазоконстрикторный эффект тромбоксана.

Причинами нарушения синтеза простагландинов, наряду с изменением взаимоотношений между жирными кислотами и активацией ПОЛ, являются дисметаболические изменения в эндотелии. Об этом свидетельствует концентрация α2-макроглобулина, достоверные отличия от нормы которой выявлялись за 15-21 день до развития клиники гестоза; за 8-14 дней отмечалось снижение его содержания в 1,2 раза, а за 2-7 дней — в 1,3 раза.

Исследуя вышеперечисленные параметры, были сформированы новые звенья патогенеза гестоза, в частности, роль в нем структурно-функциональных свойств клеточных мембран.

В настоящее время идет поиск новых методов, которые можно использовать в качестве скрининговых. К одним из таких возможных биохимических маркеров можно отнести PAPP-A (протеин А, ассоциированный с беременностью), β-ХГЧ, эстриол, α-фетопротеин. Указанные белки одновременно используются в качестве скрининга генетической патологии плода.

PAPP-A является неспецифическим белком, вырабатываемым вневорсинчатыми клетками и синцитиотрофобластом у беременных. У небеременных женщин он синтезируется клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сердечно-сосудистой системы, фибробластами, остеокластами, в почках, толстой кишке, костном мозге, обнаруживается в преовуляторных фолликулах и слизистой оболочке маточных труб [20, 24, 25].

Свое биологическое значение PAPP-A проявляет через инсулиноподобный фактор роста. Как белок-регулятор он усиливает инвазию трофобласта, оказывает влияние на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион, рост клеток [26].

В настоящее время все большее значение придается PAPP-A как диагностическому маркеру гестоза. Ong et al.(2000), Smith et al.(2002), Yaron et al. (2002), Tul et al. (2003), Spencer et al. (2008) в своих исследованиях показали сниженный уровень PAPP-A на 11-14 недели у беременных, у которых впоследствии развился гестоз различной степени тяжести [26, 27, 28, 29, 30]. В проведенном нами исследовании у пациенток, у которых впоследствии развился гестоз, среднее значение PAPP-A, не выходя за рамки принятой нормы, составило 0,62 ± 0,17 MoM в I триместре беременности, что было достоверно ниже ($p<0,01$), чем у пациенток с физиологически протекавшей беременностью (в среднем — 1,19 ± 0,06 MoM). Выявлено, что у пациенток с ранним началом гестоза (до 30 недель) отмечалось более выраженное снижение уровня PAPP-A (до 0,36 ± 0,09 MoM) при нормальном кариотипе плода и без явлений угрозы прерывания беременности в I-II триместрах. Чувствительность данного показателя составила 17,2% для раннего начала гестоза и 9,3% — для позднего. Наши результаты значительно не отличались от данных зарубежных авторов, представленных в таблице 2.

Чувствительность только сниженных уровней PAPP-A (табл. 2) для диагностики гестоза колеблется в широких пределах (от 6,5% до 23,1%) и остается на низком уровне. По мнению Spencer et al. (2007), Poon et al. (2009), наибольшее значение

Таблица 2.
Чувствительность различных уровней PAPP-A в I триместре беременности для диагностики гестоза

	N	Чувствительность (%)
Ong et.al. (2000)	5297	11,1
Yaron et.al. (2002)	1622	22,2
Pilalis et.al. (2007)	878	23,1
Spencer et.al. (2007)	47770	14,6
Poon et.al. (2009)	8051	21,9 – ранний гестоз (до 34 нед.) 6,5 – поздний гестоз (после 34 нед.)
ЦПСиР (2009)	291	17,2 – ранний гестоз (до 30 нед.) 9,3 – поздний гестоз (после 30 нед.)

имеет сочетание PAPP-A с измененными показателями допплерометрии в маточных артериях в сроки 11-14 недель, что повышает диагностическую возможность прогнозирования развития гестоза в 3-4 раза (табл. 3) [10, 12, 27, 20, 26].

Так, по результатам нашего исследования, представленным на таблице 3, чувствительность комбинации значения пульсационного индекса и уровня PAPP-A составила 78% для диагностики раннего начала гестоза и 40% — для позднего.

Таблица 3.
Чувствительность комбинации пульсационного индекса (PI) в маточных артериях и PAPP-A в I триместре беременности для диагностики гестоза

	N	Чувствительность (%)
Nicolaides et.al. (2006)	3248	86
Spencer et.al. (2007)	5867	76
Poon et.al. (2009)	8051	62,5 – ранний гестоз (до 34 нед.)
ЦПСиР (2009)	291	78 – ранний гестоз (до 30 нед.) 40 – поздний гестоз (после 30 нед.)

В проведенном нами исследовании у 24 (39,3%) из 61 беременной, у которых впоследствии развился гестоз среднетяжелой степени, наряду со сниженным уровнем PAPP-A, изменением показателей допплерометрии в маточных артериях в I триместре, отмечалось изменение уровня неконъюгированного эстриола во II триместре. Его концентрация достоверно снижалась до 0,74 ± 0,04 MoM ($p<0,01$) по сравнению со значениями при физиологически протекающей беременности (1,1 ± 0,13 MoM).

Наши данные не выявили достоверное отличие уровней β-ХГЧ и α-фетопротеина у беременных с последующим развитием гестоза и физиологически протекающей беременностью.

С учетом значимости эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестозов, большое значение могут иметь изменения маркеров, свидетельствующих о поражении эндотелия. К таким маркерам относят сосудистые клеточные молекулы адгезии (VCAM), внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM), эндотелин-1 и др. [17, 31]. В проведенном нами исследовании уровень VCAM в I триместре гестации был достоверно выше ($p<0,01$) у беременных, у которых впоследствии развился гестоз средне-тяжелой степени (26,51 ± 0,06), по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью (14,68 ± 0,15).

В последние годы особое место в сложной цепи взаимоотношений биохимических и патофизиологических реакций при гестозе придается магнию. В нашем исследовании определялся исходный уровень магния в крови. Концентрация его в I триместре у беременных, у которых впоследствии развился гестоз, составила 0,64 ± 0,05. Это указывает на относительный дефицит магния на ранних сроках гестации у данных пациенток.

Следовательно, проведенное исследование свидетельствует о том, что возможно прогнозирование гестоза в I триместре, учитывая изменение прибавки массы тела (по сравнению с общепринятой нормой), цифр артериального давления, прогрессирующее уменьшение числа тромбоцитов, сочетание сниженного уровня PAPP-A и измененных показателей допплерометрии маточных артерий. Указанные показатели определяются в любом лечебном учреждении, занимающемся ведением беременности с ранних сроков. Но бесспорно, что среди методов эффективного прогнозирования гестоза целесообразно использование не одного, а двух-трех факторов риска.

История профилактики гестоза свидетельствует о применении большого количества мероприятий, по использованию которых не существует статистически достоверных результатов доказательной медицины. Несмотря на это, авторы, используя разработанные ими методы, регионарно снизили число тяжелых форм гестоза.

В Кокрановском регистре контролируемых испытаний имеются публикации об использовании различных препаратов с целью профилактики развития преэклампсии [32]. В своем исследовании Duley et al. (2004) всесторонне изучали антикоагулянты и показали достоверную эффективность применения аспирина как профилактического средства [33].

В работе Hofmeyr et al. (2006) показано целесообразное использование препаратов кальция с профилактической целью в группе риска женщин с недостаточным суточным потреблением данного микроэлемента было отмечено [34]. При проведении рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования Poston et al. (2006) отметили, что применение антиоксидантов (витаминов С и Е) и препаратов магния и цинка не показало статистической значимости в профилактике развития преэклампсии [35, 36].

Meads C.A. et al. (2008) в своем исследовании, проведенном в рамках доказательной медицины, считал, что наиболее эффективным и экономически выгодным методом профилактики гестоза является соблюдение режима bed-rest, применение низких доз кальция и аспирина [32].

Существуют противоречивые мнения [37, 38] об эффективности применения низких доз аспирина в качестве профилактики гестоза в группе риска, выявленной на основе допплерометрии во II триместре. Авторы проанализировали рандомизированные исследования и пришли к выводу, что данные профилактические мероприятия в группе риска не существенно снизили развитие гестоза. Исследователи предположили, что если такие вмешательства проводились бы в более раннем гестационном сроке, в период инвазии цитотрофобласта, они могли бы быть более эффективными [9, 11, 38]. Следует подчеркнуть, что вопросы ранней диагностики гестоза заслуживают особого внимания, так как от степени тяжести патологического процесса зависят принципы ведения беременных и лечение, а также показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Следует отметить, что в настоящее время в I триместре отсутствуют объективные профилактические мероприятия, способствующие коррекции неполноценной инвазии цитотрофобласта. Все известные методы профилактики направлены на уже имеющиеся нарушения, связанные в основном с поражением эндотелия и микроциркуляции.

Для профилактики тяжелых форм гестоза в нашей клинике разработан профилактический комплекс, использование которого возможно как в предимплантационном периоде, так и на ранних доклинических стадиях гестоза.

В предимплантационном периоде проводилось лечение экстрагенитальной патологии (по показаниям), санация очагов инфекции, улучшение условий имплантации хориона — неспецифическое лечение хронического эндомиометрита, применение препаратов прогестерона, фраксипарина, курантила, комплекса витаминов.

Во время беременности комплекс профилактических мероприятий, проводимых с 8-9 недель, включал в себя соблюдение диеты и режима «bed rest» в сочетании с фитосборами, обладающими седативным, мочегонным и нормализующим функцию печени и почек свойствами. С 12-13 недель беременности в группе риска в отношении развития гестоза (при сниженном уровне PAPP-A и изменении кровотока в маточных артериях) целесообразно применение дезагрегантов («Курантил», «Трентал»), антикоагулянтов («Гепарин», «Фраксипарин»), антиоксидантов (витамин Е) и мембранстабилизаторов («Эссенциале-форте»), препаратов, влияющих на метаболизм («Магне-В6»). Включение в схему лечения «Магне-В6» способствовало нормализации уровня магния через 30-35 дней применения препарата.

При необходимости назначения антикоагулянтов используют «Фраксипарин» или ингаляции «Гепарина». По данным С.П. Москвиной [39], после применения ингаляций «Гепарина» у беременных группы риска по развитию гестоза на 3-4 сутки нормализовался гемостаз (время рекальцификации крови увеличилось в 1,2 раза, время толерантности крови к гепарину в 1,6 раза), повысился диурез, снизилась масса тела. Эффект от применения ингаляций гепарина продолжался на протяжении трех недель после отмены препарата.

Опыт нашей клиники по проведению профилактических мероприятий в группе риска в отношении развития гестоза показал снижение не только частоты развития данного осложнения (в 2,6 раза), но и тяжелых форм гестоза (в 7,3 раза).

Одновременно с этим происходило снижение перинатальной заболеваемости (в 2,3 раза).

Таким образом, в настоящее время возможно прогнозировать гестоз в I триместре беременности. Проведение профилактических мероприятий способствует уменьшению числа тяжелых форм гестоза и осложнений, связанных с ним. Несмотря на это, в настоящее время необходимо продолжить исследования, посвященные отработке методов диагностики гестоза. Маркеры его развития должны быть рутинными доступными методами, определяться в I триместре гестации, отражать истинный патогенез гестоза и с учетом этого создавать возможность разработки методов его профилактики на основе доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 3-е изд., доп. и испр. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 880 с.

2. Шалина Р.И. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и терапии ОПГ-гестозов: автореф. дисс. … д-ра мед.наук. М., 1995.

3. Esplin M., Fausett M., Fraser A et al. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 12: 867-72.

4. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов. Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2003; 2,3: 9-13.

5. Медведев М.В. Пренатальная эхография (1-е изд.). Под ред. Медведева М.В. М.: Реальное время, 2005. 560с.: ил.

6. Радзинский В.Е, Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Под ред. Радзинского В.Е, Оразмурадова А.А. М.: Status Praesens, 2009. 480 с.

7. Агеева М.И., Озерская И.А., Никифорова Е.А. и др. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения. Ультразв. и функц. диагн-ка 2004; 3: 35-43.

8. Gomez O., Martinez J.M., Figueras F. et al. Multivariate analysis of uterine artery Doppler parameters and clinical risk factors at 11-14 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia and its associated complications. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004; 24: 3: 313-314

9. Martin A.M., Bindra R., Curcio P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2001; 18: 6: 583-586.

10. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007; 29: 135-40.

11. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 742-749.

12. Poon L.C., Maiz N., Valencia C. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009; 33: 1: 23-33.

13. Arduini D., Rizzo G., Boccolini M.R. et al. Functional assessment of uteroplacental and fetal circulations by means of color Doppler ultrasonography . J. Ultrasound Med. 1990; 9: 5: 249-53.

14. Callen P.W. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Ed. by Callen P.W. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2000; 677-724.

15. Sohn Ch., Voigt H.-J. Doppler Ultrasound in Gynecology and Obstetrics. Ed. by Sohn Ch., Voigt H.-J., Vetter K. Stuttgart: Thieme. 2004. 221p.

16. Kurjak A., Zalud I., Predanic M., Kupesic S.Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal. J. Ultrasound. Med. 1994; 13: 1: 43-7.

17. Phocas I., Rizos D., Papoulias J. et al. Comparative Study of Serum Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Pre-eclampsia. J Perinatology. 2000; 2: 114-9.

18. Панина О.Б. Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности. Акуш. гинек. 2000; 3: 17-21.

19. Harrington K., Carpenter R.G., Goldfrad C., Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104: 6: 674-81.

20. Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I. et al. First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007; 29: 128-34.

21. Harrington K., Carpenter R.G., Goldfrad C., Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation . Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104: 6: 674-81.

22. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Гестоз в современном акушерстве. Русский медицинский журнал 2000; 6: 50-53.

23. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904с.

24. Чазов Е.И., Тертов В.В., Орехов А.Н. и др. '41therogenicity of blood serum from patients with coronary heart disease. Lancet1986; 2: 8507: 595-598.

25. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. Clin Biochem 2002; 35: 531-8.

26. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat. Diagn. 2008; 28: 7-10.

27. Ong C.Y., Liao A.W., Spencer K. et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG. 2000; 107: 1265-70.

28. Smith G.C., Stenhouse E.J., Crossley J.A. et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, pre-eclampsia, and stillbirth. J Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 1762-67.

29. Tul N., Pusenjak S., Osredkar J. et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betahCG, PAPP-A and inhibin-A . Prenat. Diagn. 2003; 23: 990-6.

30. Yaron Y., Heifetz S., Ochshorn Y. et al. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat. Diagn. 2002; 22: 778-82.

31. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акуш. и гин. 2008; 5: 3-7.

32. Meads C.A., Cnossen J.S., Meher S. et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. Health Technol Assess 2008; 12: 6.

33. Duley L. Henderson-Smart D.J. Meher S. King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review). Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004659.

34. Hofmeyr G.J. Atallah A.N. Duley L. Calcium upplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD001059.

35. Beazley D, Ahokas R, Livinston J,Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk of pre-eclampsia: a double-blind placebocontrolled trial. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 520-521.

36. Poston L. Briley A.L. Seed P.T. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet 2006; 367: 1145-1154.

37. Subtil D., Goeusse P., Puech F., Lequien P., Biausque S., Breart G. et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). Br J Obstet Gynecol. 2003; 110(5) : 475-84.

38. Yu C.K., Papageorghiou A.T., Parra M., Palma Dias R., Nicolaides K.H. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22(3): 233-9.

39. Москвина С.П. Коррекция гемостаза в профилактике тяжелых форм гестоза: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2004.

40. Лебедев Е.В. Суточное мониторирование артериального давления в оценке гипертензии при гестозе. Вестник РГМУ 2008; 3(62). Спец.выпуск. 36-9.