

Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая

ГЕСТОЗ:

теория и практика



Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая

**ГЕСТОЗ:
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА**



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2008**

УДК 618.3-06

ББК 57.16

А36

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Айламазян Э.К.

А36 Гестоз: теория и практика / Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с. : ил.
ISBN 5-98322-416-6

В книге отражены результаты многолетних исследований проблемы гестоза коллективом сотрудников НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН – как в клинических подразделениях (дородовых, родильном и послеродовом), так и в многочисленных лабораториях института (биохимии, пренатальной диагностики, патоморфологии, иммунологии, патофизиологии плода); при участии кафедр акушерства и гинекологии и патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

В книге приведены современные теоретические представления об этиологии, патогенезе, патоморфологии гестоза на основе обобщения данных мировой литературы и результатов собственных исследований.

На базе теоретических представлений обоснованы патогенетическая терапия и профилактика гестоза.

Книга предназначена как для практических врачей – акушеров-гинекологов, анестезиологов, кардиологов, неонатологов, так и для научных сотрудников, аспирантов, клинических ординаторов и учащихся старших курсов медицинских и биологических вузов.

УДК 618.3-06

ББК 57.16

ISBN 5-98322-416-6

© Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Глава I. Актуальность проблемы гестоза. Классификация гестоза	7
Глава II. Современные представления об этиологии гестоза	14
Материнский фактор в этиологии и патогенезе гестоза	25
Рекомендуемая литература	30
Глава III. Современные представления о патогенезе гестоза	40
Морфология эндотелиального барьера	41
Функции эндотелия	42
Маркеры эндотелиальной дисфункции	44
Медиаторы эндотелиальной дисфункции	59
Ренин-ангиотензиновая система и эндогенный дигоксиподобный фактор (ЭДФ) в патогенезе гестоза	66
Морфологические изменения в системах и органах	69
Морфологические изменения в плаценте	72
Рекомендуемая литература	76
Глава IV. Наследственная предрасположенность к гестозу	95
Семейный анамнез	95
Генетическая предрасположенность к иммунной дезадаптации	96
Ассоциации генов, предрасполагающих к гестозу	97
Гены-кандидаты, вовлеченные в тромбофилические осложнения	98
Генетическая предрасположенность к дисфункции эндотелия	100
Рекомендуемая литература	107
Глава V. Клинические особенности течения различных форм гестоза	115
Основные клинические симптомы	115
Показатели тромбогенного потенциала	122
Состояние гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод	123
Показатели центральной гемодинамики	126
Критические формы гестоза	129
Исходы родов для матери и плода	132
Особенности послеродового периода	133
Глава VI. Современные принципы медикаментозной терапии гестоза	139
Лечебно-охранительный режим	140

Магнезиальная терапия	142
Коррекция гиповолемии	144
Растворы гидроксипропилированного крахмала	146
Гипотензивная терапия. Устранение сосудистого спазма	150
Современные гипотензивные средства	152
Увеличение почечного кровотока и стимуляция диуреза	159
Профилактика и лечение гипоксии плода	159
Антиоксидантная терапия	162
Дезагрегантная терапия	166
Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином	169
Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами	173
Заместительная терапия донаторами оксида азота	182
Компенсация фоновых заболеваний при сочетанном гестозе	188
Глава VII. Определение тактики ведения беременности, осложненной гестозом	192
Выбор способа и времени родоразрешения	192
Методы подготовки родовых путей	195
Методы анестезиологического пособия	201
Показания для оперативного родоразрешения	202
Послеродовая реабилитация родильниц	203
Глава VIII. Современные методы профилактики гестоза	207
Профилактика/коррекция микронутриентного дефицита	210
Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии	215
Коррекция простаглицлин-тромбоксанового соотношения	219
Гормональная поддержка процесса плацентации	226
Антиоксиданты	229
Иммуномодуляторы	235
Дезагреганты	240
Антикоагулянты	241
Рекомендуемая литература	246

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- APC – активированный протеин С
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
FFA – свободные жирные кислоты
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GP – гликопротеид
GST – глутатион-S-трансфераза
HLA – человеческие лейкоцитарные антигены
ICAM – межклеточные адгезивные молекулы
IFN – интерферон
IL – интерлейкин
MHC – главный комплекс генов гистосовместимости
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
NADF – никотинадениндинуклеотид
NK – естественный киллер
NO – оксид азота
PAI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена-1
PG – простагландин
PGI₂ – простаглицлин
TFPI (LAC1) – ингибитор комплекса тканевого фактора
TGF – трансформирующий фактор роста
TM – тромбомодулин
TM-PC-EPCR – тромбомодулин-протеин С-эндотелиальный рецептор протеина С
TNF α – фактор некроза опухоли α
t-PA – тканевой активатор плазминогена
TXA₂ – тромбоксан A₂
 ω -3 ПНЖК – ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты
АГ – артериальная гипертензия
АДФ – аденозиндифосфат
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АК – арахидоновая кислота
АОС – антиоксидантная система
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТIII – антитромбин III
АТФ – аденозинтрифосфат
АФА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
ВСД – вегетососудистая дистония
ГАГ – гликозаминогликан

- ГБ – гипертоническая болезнь
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГМК – гладкомышечные клетки
ГЭК – гидроксипроцелированный крахмал
Да – дальтон
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДГК – докозагексаеновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет
КИТ – коэффициент интегральной тоничности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛЕ – липосемическая единица
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПС – липополисахариды
МОК – минутный объем крови
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НФГ – нефракционированный гепарин
ОЖГБ – острый жировой гепатоз беременных
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСВ – объемная скорость выброса (крови)
ОЩФ – общая щелочная фосфатаза
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СДО КСК – систолодиастолическое отношение кривых скоростей кровотока
СЖК – свободные жирные кислоты
СЗРП – синдром задержки развития плода
СИ – сердечный индекс
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФ – тканевой фактор
УИ – ударный индекс
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ФВ – фактор Виллебранда
ХС – холестерин
ЦГД – центральная гемодинамика
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЭДФ – эндогенный дигоксиподобный фактор
ЭТ – эндотелин

Глава I. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГЕСТОЗА. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕСТОЗА

Гестоз — это осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства общего кровообращения. Он развивается после 20-й недели беременности и характеризуется полиорганной функциональной недостаточностью.

Гестоз беременных — не самостоятельное заболевание, это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Реализуется это несоответствие через различную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты.

Гестоз представляет собой прогрессирующее заболевание с различными клиническими проявлениями и разным темпом их нарастания. Из всех характерных признаков данного синдрома классической клинической триадой симптомов является гипертензия, протеинурия, отечность (чрезмерная прибавка в весе).

Гестоз встречается у 6–8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся. В России, несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение абсолютного числа родов, частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16–21%. До настоящего времени гестоз остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным отечественных авторов, гестоз занимает 3-е место в структуре летальности беременных, на его долю приходится 15–25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при гестозе имеют место в 20–30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 560‰, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12%.

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, на сегодняшний день в проблеме гестоза остается много «белых пятен».

Для клинициста акушера-гинеколога очень важно представлять механизм развития гестоза, поскольку только точные знания о патогенезе могут способствовать эффективной профилактике развития и прогрессирования заболевания. Тем не менее, самым главным должно быть понимание, что независимо от причины развития гестоза результат — грозное осложнение беременности. Любая форма гестоза может быть очень коварной, быстро прогрессировать и даже при неяркой выраженности одного или двух симптомов приводить к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Поэтому диагноз гестоза должен быть главным при наличии его симптомов,

а сопутствующие заболевания — дополнять общую картину гестоза. Диагноз гестоза 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» представляет собой в свете классического русского акушерства бессмыслицу, поскольку преэклампсия как стадия гестоза с наличием судорожной готовности является очень тяжелым осложнением. Другой ошибкой, на наш взгляд, является попытка целиком и полностью принять взгляд кардиологов, представляющих артериальную гипертензию основой для трактования тяжести состояния беременной.

Классификация гестозов

Существует множество классификаций, в которых первоосновой является гипертензивный симптом при беременности. Приводим наиболее распространенные из них.

Классификация International Society for Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), 1986

- A. Гестационная гипертензия и/или протеинурия:
 - гестационная гипертензия (без протеинурии);
 - гестационная протеинурия (без гипертензии);
 - гестационная протеинурическая гипертензия (преэклампсия).
- B. Хроническая гипертензия или хроническое заболевание почек. При выявлении гипертензии или протеинурии до 20 нед. беременности в отсутствие тробластической болезни:
 - хроническая гипертензия (без протеинурии);
 - хроническое заболевание почек (протеинурия и гипертензия);
 - хроническая гипертензия с присоединившейся преэклампсией (хроническая гипертензия с присоединением протеинурии после 20 нед. беременности).
- C. Неклассифицируемая гипертензия и/или протеинурия. Выявлены впервые при сроке беременности более 20 нед.:
 - неклассифицируемая гипертензия (без протеинурии);
 - неклассифицируемая протеинурия (без гипертензии);
 - неклассифицируемая протеинурическая гипертензия (преэклампсия).

При сохранении протеинурии и/или гипертензии после родов эти заключения могут трансформироваться в заключения рубрики В; при разрешении протеинурии и/или гипертензии после родов — в заключения рубрики А.

D. Эклампсия.

Классификация National Institutes of Health Working Party (NIHWP), 1990

- A. Хроническая гипертония
- B. Преэклампсия-эклампсия
- C. Хроническая гипертония с навязанной преэклампсией
- D. Транзиторная гипертония

Классификация American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 1990/Классификация Canadian Hypertension Society Consensus Conference (CHSCC), 1997 (классификации очень близки). Добавления из классификации CHSCC выделены курсивом и знаком*

- A. Хроническая гипертония – зарегистрированная до беременности или в течение первых 20 недель беременности и сохраняющаяся обычно >42 дней после родов (предшествующая гипертония)*.
- B. Преэклампсия – гипертония, выявленная после 20 нед. беременности с протеинурией (>0,3 г/сут. или >2+ при качественном методе определения с помощью полосок), обычно разрешающаяся в течение 42 дней после родов (*гестационная гипертония с протеинурией*)*. Гипертония после 20 нед. беременности без протеинурии обозначается как транзиторная гипертония или гипертония, индуцированная беременностью (*непротеинурическая гестационная гипертония*)*.
- C. Хроническая гипертония с навязанной преэклампсией (*предшествующая гипертония с навязанной гестационной гипертонией и протеинурией*)*.

D. Неклассифицируемая гипертония, которая должна быть переоценена через 42 дня после родов для отнесения к одной из трех вышеперечисленных рубрик классификации*.

Классификация Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP), 1993

- Преэклампсия определяется как гипертония, развившаяся после 20 нед. беременности у пациенток без анамнеза артериальной гипертонии (АГ) и заболевания почек. Выделяют следующие степени тяжести преэклампсии:
 - легкая – АГ с или без гиперурикемии;
 - тяжелая.
- САД >170 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст. или
- Проявления органной дисфункции у матери в виде гемолиза или тромбоцитопении <150·10⁶/л, или протеинурия >0,3 г/сут. или >2+ при исследовании мочи тест-полосками, или повышение уровня креатинина, или повышение печеночных трансаминаз с/без болевого синдрома в эпигастрии или в верхнем правом квадранте живота, или неврологическая симптоматика с нарушением зрения, интенсивной головной болью с гиперрефлексией, или гиперрефлексия с устойчивыми клоническими судорогами.

- Навязанная преэклампсия – развитие протеинурии или гиперурикемии после 20 нед. беременности на фоне хронической гипертонии (различной степени тяжести).

Предлагаемая отечественными кардиологами классификация является модификацией классификации Рабочей группы по высокому артериальному давлению при беременности Национального института здоровья США, Национального института сердца, легких и крови США, 2000:

- Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)
- Гестоз/преэклампсия/эклампсия (Г/ПЭ/Э)
- Гестоз, «наложившийся» на хроническую гипертензию
- Гестационная артериальная гипертензия:

1. Преходящая гипертензия беременных – не появилась протеинурия к моменту родов и АД возвращается к норме через 12 нед. после родов (ретроспективный диагноз).

2. Хроническая артериальная гипертензия – сохраняется подъем АД через 12 нед. после родов (ретроспективный диагноз).

В акушерстве гипертензия в первую очередь является одним из триады симптомов гестоза. По многочисленным клиническим данным различных авторов (в том числе по многолетним клиническим отчетам в НИИ акушерства и гинекологии 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 реже – протеинурия. Еще раз хочется подчеркнуть, что, согласно канонам отечественного акушерства, наличие у беременной хотя бы двух симптомов из триады ОПГ (отеки, протеинурия, гипертензия) в первую очередь трактуется как гестоз, а потом уже идет уточнение, на фоне какой соматической патологии он развился. Крайне редко такие экстрагенитальные заболевания, как ХАГ и сахарный диабет (СД) (особенно I типа), протекают без присоединения гестоза. Поэтому в отечественной современной классификации, принятой в 2005 г. на форуме «Мать и дитя» и согласующейся с Международной классификацией болезней (МКБ) X пересмотра, гестоз на фоне экстрагенитальной патологии считается сочетанным, при впервые появившихся симптомах – чистым.

В настоящее время общепринято, что наличие отеков в качестве единственного симптома, как правило, не является гестозом. Однако это состояние уже требует пристального внимания лечащего врача, поскольку у большей части акушерских пациентов 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 критерием тяжелого гестоза.

Последняя российская классификация гестоза максимально удовлетворяет современным представлениям о проблеме гестоза. 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 г., полностью сохраняет дух и смысл ранее существовавшей отечественной классификации. При этом исключен термин «нефропатия», который не отражает полностью все 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.

Главным критерием оценки тяжести позднего гестоза должна быть 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 гипертензия 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:

Легкой степени — длительность течения 1–2 нед. Требуется лечения.

Средней тяжести — длительность течения 3–4 нед. Необходимо лечение и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности.

Тяжелой степени (прогрессирующий) — длительность течения более 4 нед. 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

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка в весе	на голенях и передней брюшной стенке	генерализованные
Протеинурия (белок в г/л)	нет	от 0,033 до 0,132	от 0,132 до 1,0	1,0 и более
САД (мм рт.ст.)	ниже 130	от 130 до 150	от 150 до 170	170 и выше
ДАД (мм рт.ст.)	до 85	от 85 до 90	от 90 до 110	110 и выше
Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз	нет	36–40 нед.	30–35 нед.	24–30 нед.
Гипотрофия плода	нет	нет	отставание в развитии на 1–2 нед.	отставание в развитии на 3 нед. и более
Фоновые заболевания	нет	проявление заболевания до беременности	проявление заболевания во время беременности	проявление заболевания до и во время беременности

Эклампсия:

- **Судорожная:**
 - почечная (анурия);
 - печеночная (гепатопатия);
 - мозговая (эцефалопатия).
- **Бессудорожная** (эклампсическая кома) – требует реанимационных мероприятий, немедленной госпитализации, родоразрешения.

Параметры, предложенные для оценки степени тяжести гестоза в модификации акад. РАМН Г.М.Савельевой, представлены в таблице 1.

Степень тяжести гестоза (индекс):

- до 7 баллов – легкая форма гестоза;
- 8–11 баллов – гестоз средней тяжести;
- 12 и более – тяжелая форма гестоза.

Отечественная классификация адекватно сочетается с МКБ X, как представлено в таблице 2.

Таблица 2

Соотношение МКБ X пересмотра и отечественной классификации

МКБ X	По Г.М.Савельевой
<p>010—016 ОТЕКИ, ПРОТЕИнуРИЯ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ</p> <p>010 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.1 Существовавшая ранее сердечно-сосудистая гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.3 Существовавшая ранее сердечно-сосудистая и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период</p> <p>010.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная</p> <p>011 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией</p>	Сочетанный гестоз
<p>012 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии</p> <p>012.0 Вызванные беременностью отеки</p> <p>012.1 Вызванная беременностью протеинурия</p> <p>012.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией</p> <p>013 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии</p> <p>014 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией</p> <p>014.0 Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести</p>	Чистый гестоз 3 степеней тяжести
<p>014.1 Тяжелая преэклампсия</p> <p>014.9 Преэклампсия [нефропатия] неуточненная</p>	Преэклампсия
<p>015 Эклампсия</p> <p>015.0 Эклампсия во время беременности</p> <p>015.1 Эклампсия в родах</p> <p>015.2 Эклампсия в послеродовом периоде</p> <p>015.9 Эклампсия неуточненная по срокам</p> <p>016 Гипертензия у матери неуточненная</p>	Эклампсия

Глава II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГЕСТОЗА

Ни один раздел патологического акушерства не изучали и не изучают с такой настойчивостью, с таким широким применением новейших клинических, лабораторных и экспериментальных методов исследования, как гестоз.

Существует множество теорий этиологии и патогенеза этого осложнения беременности и родов, список которых пополняется чуть ли не ежегодно. Большинство из них представляет интерес только с исторической точки зрения, поскольку отражает общие представления, характерные для различных этапов медицины, или этапы развития биохимических или биофизических технологий.

По современным представлениям, гестоз является мультифакториальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при гестозе происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Очевидно, что существует несколько различных причин возникновения этого заболевания в пределах общего синдрома гестоза.

Плацентарный фактор в этиологии гестоза

Очевидно, что плацента играет главную роль в развитии гестоза. Гестоз развивается после того, как начинает функционировать плацента. Основные его проявления могут быть охарактеризованы как «гиперплацентоз», и они схожи с таковыми при пузырьном заносе, отечном синдроме плода, триплоидии. Ведущая роль плаценты в развитии гестоза подтверждается гистологически: при гестозе клетки трофобласта могут быть обнаружены в материнском кровообращении; ткань трофобласта была найдена в легких женщин, умерших от эклампсии. Отмечено, что микроворсинки мембран синцитиотрофобласта, выделенные из плацент беременных с гестозом, ингибируют пролиферацию культуры эндотелиальных клеток *in vitro*. При гестозе, а также и при беременности с хромосомной патологией плода было выявлено повышение концентрации внеклеточной ДНК в материнской плазме. Обнаружена взаимосвязь увеличенного накопления циркулирующей эмбриональной ДНК и внеклеточной материнской ДНК с тяжестью гестоза.

В настоящее время объектами широкого исследования являются 4 основные гипотезы механизма воздействия плаценты на развитие эндотелиальной дисфункции, и, скорее всего, они не исключают друг

друга, а играют совместную роль в развитии гестоза: плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, липопротеины низкой плотности, оксидативный стресс.

Плацентарная ишемия. Согласно этой теории, гестоз — это плацентарная болезнь, имеющая 2 стадии. Первая стадия — это процесс, который затрагивает спиральные артерии и приводит к недостаточному кровоснабжению плаценты. Неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии матери, изменение секреции гуморальных факторов приводят к недостаточной перфузии плаценты, а затем и к плацентарной ишемии.

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, которые нарушаются при тенденции к тромбозу и в случае генетических тромбофилий.

После оплодотворения зигота активно делится, на 6-й день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на 7-й день начинаются прикрепление и инвазия. Между 10-м и 13-м днями после овуляции между пролиферирующими клетками трофобласта начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем будут увеличиваться, сливаться и преобразовываться в межворсинчатое пространство плаценты. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и с циркулирующими антифосфолипидными антителами (АФА).

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-РА и u-РА), металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Эмбрион также синтезирует t-РА и u-РА и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или, иначе, «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

Особенностью плацентации у человека является прямой контакт клеток трофобласта с материнской кровью. Второй немаловажной особенностью плацентации является принятие клетками трофобласта

эндотелиального фенотипа — феномен «эндотелиальной мимикрии». Такая эпителиально-эндотелиальная трансформация изначально не-эндотелиальных клеток является генетически запрограммированной и необходима для успешной инвазии трофобласта в кровеносные сосуды матки.

Таким образом, не только эндотелиальные клетки материнских сосудов, но и эндотелиальноподобные клетки трофобласта участвуют в поддержании внутрисосудистого гемо- и гомеостаза.

Клетки трофобласта продуцируют основной инициатор свертывания крови — тканевый фактор (ТФ) — независимо от степени дифференцировки трофобласта; и ингибиторы свертывания (ТФPI и ТМ) — по мере дифференцировки стволовых клеток трофобласта в различные его производные. Следовательно, на более ранних сроках беременности, на этапе слабой дифференцировки стволовых клеток, превалируют прокоагуляционные свойства, в то время как позднее уже дифференцированные клетки трофобласта проявляют антикоагуляционные свойства.

Как на недифференцированных (стволовых), так и на дифференцированных клетках трофобласта представлены рецепторы протеаз (протеаза-активируемые рецепторы), PAR-1, PAR-2 и PAR-4, а также рецепторы активированного протеина С (EPCR). PAR-1 и PAR-4 активируются после взаимодействия с тромбином, а PAR-2 — после взаимодействия с активной формой комплекса TF-FVII-FXa, инициирующего внешний путь свертывания крови.

Тромбин может взаимодействовать с PAR-1 прямо или опосредованно, через активированный протеин С (APC). Увеличение активности PAR-1 обеспечивает потенциальный механизм, благодаря которому система ТМ—РС—EPCR (тромбомодулин—протеин С—эндотелиальный рецептор протеина С) осуществляет протективный клеточный эффект. В частности, активация PAR-1 усиливает пролиферацию клеток трофобласта, в то время как активация PAR-2 и PAR-4 вызывает снижение пролиферации клеток трофобласта.

Процесс дифференцировки трофобласта сопровождается длительным экспонированием на наружную мембрану клеток отрицательно заряженных фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина (ФС). ФС является матрицей для активации протромбиназного комплекса и протромбина.

Согласно гипотезе «аннексинового щита» в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией ФС (переход ФС на наружную поверхность клеточной мембраны) происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, характеризующегося высокой специфичностью связывания с ФС. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным ФС в 1000 раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает ФС, вытесняя факторы свертывания, по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект.

В последние годы роль системы протеина С или, иначе, системы ТМ–РС–ЕРСR активно изучается в связи не только с хорошо известной антикоагулянтной функцией этой системы, но и с участием ее в целом ряде других биологических процессов (например, воспаление, пролиферация и пр.).

Экспрессия ТМ (тромбомодулина) именно в плаценте, но не в эндотелии материнских сосудов, является необходимым условием для роста эмбриона. Так, в эксперименте было показано, что дефицит ТМ либо ЕРСR вызывает гибель эмбрионов мышей на ранних сроках беременности. Характерно, что гибель эмбрионов мышей, лишенных ТМ, не ассоциируется с образованием сгустка или повышенной депозицией фибрина в плаценте, что опровергает в качестве причины повышенное свертывание крови. Предполагается важная роль системы ТМ–РС–ЕРСR в регуляции роста и пролиферации. Однако даже для осуществления этих процессов необходим контакт с материнской кровью, поскольку данная система «запускается» только после взаимодействия с ТF-зависимым тромбином, образующимся в результате ТF-зависимой активации крови в материнских сосудах.

К неантикоагулянтным эффектам ТМ относится противоапоптозный эффект в отношении клеток трофобласта. Крайне важно отметить, что *in vitro* и *in vivo* исследования демонстрируют проапоптозные эффекты продуктов деградации фибрина (но не фибрина или фибриногена). Так, *in vivo* отсутствие фибриногена или подавление образования фибриногена (гепарином) так же, как и подавление деградации фибрина (транексамовой кислотой), подавляет и процесс ускоренной резорбции эмбриона, и апоптоз гигантских клеток трофобласта. ТМ ингибирует образование продуктов деградации фибрина посредством подавления фибринолиза через активацию ТFPI.

Как интра-, так и экстравакулярная депозиция фибрина является частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако результаты недавних исследований показали, что клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозиции фибрина в области плацентарного ложа, но и за повышенную депозицию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности. Важно отметить, что снижение фибринолитической активности в маточном кровотоке влияет и на состояние свертывающей системы в периферическом кровотоке у беременной.

Процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активаторов плазминогена (t-РА, u-РА), уровня синтеза и секреции ингибитора активации плазминогена и их взаимодействия. По меньшей мере два известных в настоящее время РАI играют важную роль в процессе фибринолитического контроля при беременности: РАI-1 и РАI-2. При этом РАI-1 в основном локализован в сосудистом эндотелии, а РАI-2 — в клетках трофобласта плаценты и в об-

ласти плацентарного ложа, хотя последние способны к продукции как PAI-2, так и PAI-1. Долгое время считалось, что клетки трофобласта, выстилающие интиму децидуальных спиральных артерий, в поздние сроки беременности обладают сниженной фибринолитической активностью. Хотя это связывалось в основном с эффектом PAI-2, имеющим плацентарное происхождение, недавние исследования показали, что PAI-1 является более важным в маточно-плацентарной циркуляции. Кроме того, выяснилось, что дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля при синдроме задержки развития плода (СЗРП) и гестозе в результате повышенной продукции PAI-1 ответственен не только за повышение депозиции фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока, но также играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что также создает предпосылки для развития в дальнейшем гестоза и СЗРП.

Важным фактом, установленным по данным гистологических исследований, является существование популяций клеток трофобласта, которые проникают в материнскую ткань двумя различными путями: интерстициально и эндovasкулярно. Интерстициальные клетки трофобласта проникают в децидуальную ткань, взаимодействуя с компонентами внеклеточного вещества (ламинин, фибронектин, витронектин, коллаген) через мембранные рецепторы, называемые адгезивными молекулами. Полноценная инвазия характеризуется изменением адгезивного фенотипа клеток трофобласта. Происходит изменение экспрессии интегринов от проксимальной к дистальной части ворсин: от $\alpha 6$ -семейства (рецептора ламинина) к $\alpha 5$ и $\alpha 1$, таким образом, изменяя аффинность ламинина к фибронектину.

Разрушение компонентов экстрацеллюлярного матрикса происходит под действием расщепляющих его энзимов (металлопротеиназы, в том числе коллагеназы, PAI). Секреция металлопротеиназ зависит от плазмينا, интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли α (TNF α), но подавляется β -хорионическим гонадотропином. Эндovasкулярные клетки трофобласта контактируют со спиральными артериями, стремятся к люминальной поверхности, где формируют скопления, а затем равномерно замещают эндотелиальную выстилку сосудов. На ранних стадиях инвазии эти отдельные скопления клеток трофобласта могут действовать как клапаны, регулирующие кровоток в межворсинчатом пространстве. По данным цветного доплеровского исследования, до 12–13 нед. беременности активный кровоток через децидуальные спиральные артерии в межворсинчатые пространства отсутствует. Состояние гипоксии необходимо как основной стимулятор неоваскуляризации. Так, в процесс имплантации вовлечен сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), образование которого увеличивается при гипоксии. Вначале он в основном определяется на эндотелии маточных сосудов, а в дальнейшем его экспрес-

сия повышается в макрофагах, которые и остаются основным источником продукции. Вызванная им неоваскуляризация корректирует оксигенацию тканей, и продукция СЭФР подавляется. Затем клетки трофобласта проникают в среднюю оболочку сосуда, разрушая эластические, мышечные и нервные волокна. Эти физиологические изменения вызывают формирование артериальной системы с низким сопротивлением, лишенной влияния вазопрессорных стимулов для обеспечения адекватного тока крови от матери к плоду. По данным многих авторов, должно пройти две волны инвазии (в децидуальный и миометральный сегменты), а также происходят полноценные изменения в самой толще стенки сосуда с деструкцией средней оболочки и отложением фибриноидного вещества по периферии.

При гестозе процесс инвазии трофобласта остается незавершенным. По данным гистологических исследований, физиологическим изменениям в основном подвергаются децидуальные участки спиральных артерий. Миометральные сегменты остаются интактными, сохраняют адренергическую иннервацию, остаются высокорезистентными. В средней оболочке сосудов чаще обнаруживается некроз и атероз с накоплением макрофагов, заполненных липидами, а также гиперплазия. В частности, при гестозе нарушается изменение адгезионного фенотипа клеток и сохраняется экспрессия интегрина $\alpha V\beta 6$, который лишь транзиторно определяется в перестраивающемся эпителии, и недостаточно образуется $\alpha V\beta 3$, который характеризует сосудистый эндотелий. В то же время снижается экспрессия интегрина $\alpha \beta 1$, который в норме отражает наиболее дифференцированные и инвазивные популяции клеток трофобласта. В результате при гистологическом исследовании определяется, что клетки трофобласта не образуют тонкую выстилку на внутренней поверхности сосудов, а остаются существовать в виде агрегатов.

Снижение концентрации СЭФР при гестозе, вероятно, отражает общее нарушение пролиферации трофобласта и ведет к повышению проницаемости клеток эндотелия. Снижение его концентрации может приводить к поверхностной инвазии трофобласта в спиральные артерии на ранних сроках беременности. В результате остаются участки сосудов, способные реагировать на вазоконстрикторные стимулы, и трофобласт развивается в условиях ишемии. Ишемизированная плацента способствует проникновению в организм матери факторов, разрушающих эндотелиальные клетки, которые в свою очередь начинают продуцировать прокоагулянты и вазоконстрикторы. В результате усиления тромбогенных свойств эндотелия наблюдается сначала местный, а затем генерализованный вазоспазм, усиление агрегации тромбоцитов, увеличение проницаемости сосудов, снижение тканевой перфузии. В результате нарушается микроциркуляция в жизненно важных органах с развитием полиорганной недостаточности.

Тем не менее, в гипотезе, определяющей плацентарную ишемию как причину эндотелиальной дисфункции при гестозе, имеется несколько спорных моментов. Во-первых, если плацентарная ишемия является причиной эндотелиальной дисфункции, то можно было бы ожидать более тесную взаимосвязь между проявлениями патологического процесса со стороны матери и плода, что далеко не всегда наблюдается в клинической практике. Во-вторых, хронология проявления клинических симптомов гестоза у матери не соответствует полностью плацентарной гипотезе ишемии. Результаты ряда исследований показали, что повреждение эндотелиальных клеток имеет место уже в I триместре беременности, т.е. раньше проявления плацентарной ишемии. Низкое содержание кислорода является нормальной средой для трофобласта в I триместре, и эта относительная «гипоксия», вероятно, обладает физиологической значимостью. Очевидно, недостаток кислорода затрагивает функцию трофобласта позже, по мере прогрессирования беременности (после 20 нед.). При гестозе в конце беременности наблюдаются морфологические изменения в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте, подтверждающие наличие тканевой гипоксии плаценты. К сожалению, данные исследования ограничены анализом плацент у родильниц с уже установленным гестозом.

Иммунная дезадаптация. Вероятно, что процесс образования и прикрепления плаценты находится под иммуногенетическим контролем. Известно, что в организме человека происходит отторжение трансплантатов, если существует различие между донором и реципиентом относительно главного комплекса генов гистосовместимости (МНС), в первую очередь человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). При исследовании иммуногенетических механизмов, потенциально вовлеченных в гестоз, отмечена роль системы HLA, однако многие из опубликованных результатов являются противоречивыми. Было обнаружено, что, скорее всего, межворсинчатый цитотрофобласт в спиральных артериях принадлежит к МНС 1-го позитивного класса. Убедительно показано, что HLA-G, главный антиген гистосовместимости, продуцируемый только в клетках межворсинчатого трофобласта, может защищать трофобласт от недостаточной материнско-плодовой иммунной толерантности и тем самым способствовать его инвазии, гарантируя необходимое образование и прикрепление плаценты. Заметное отсутствие обычной HLA-экспрессии и наличие HLA-G на инвазивном цитотрофобласте, вероятно, имеет главное значение в защите трофобласта от материнского иммунного распознавания и цитотоксической атаки. Клетки межворсинчатого трофобласта сохраняют способность регулировать экспрессию HLA-G в течение всей беременности, обеспечивая стойкую материнскую иммунную толерантность. Кроме того, в обеспечении роста и инвазии трофобласта большую роль играют децидуальные клетки, продуциру-

ющие цитокины в ответ на экспрессию HLA-G. Следовательно, активность децидуальных лейкоцитов является полезной для роста и функции трофобласта, благодаря феномену, названному иммунотропизмом.

К раннему развитию беременности причастны несколько цитокинов: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-1, TNF α , интерферон- γ (IFN- γ) и колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1). Поскольку TNF α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ и трансформирующий фактор роста (TGF)- β продуцируются в маточно-плацентарном звене и ингибируют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты трофобласта, они могут принимать участие в ингибировании роста трофобласта. Наоборот, IL-1, GM-CSF и IL-6, очевидно, стимулируют рост трофобласта. Активность цитокинов осуществляется в тесном и сложном взаимодействии с кортикостероидами и простагландинами. Повышение количества одних цитокинов и снижение других в хориальных ворсинах направлено на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна подготовить ворсины хориона к работе в условиях пониженного содержания кислорода, а также повысить проницаемость плацентарного барьера с целью адекватного снабжения плода кислородом. Постоянный контакт ворсин хориона с кровью матери позволяет цитокинам легко попадать в системный кровоток и, воздействуя на эндотелий сосудов матери, вызывать повышение их проницаемости и синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Роль системной воспалительной реакции в возникновении нарушений гемодинамики, эндотелиальной и миокардиальной дисфункции окончательно не установлена. Исследователи этой проблемы придают большое значение про- и противовоспалительным цитокинам, хемокинам, адгезивным молекулам, растворимым рецепторам апоптоза и ростовым факторам. Под действием цитокинов (TNF α , IL-1) и липополисахарида (ЛПС) клетки эндотелия экспрессируют адгезивные молекулы E-селектин и P-селектин, которые связываются с олигосахаридными цепями на поверхности циркулирующих лейкоцитов. В результате лейкоциты замедляют свое продвижение с током крови и начинают «катиться» по поверхности эндотелия. Цитокины повышают также экспрессию межклеточных адгезивных молекул-1 (ICAM-1). Хемокины, выделяемые соответственно макрофагами, тканевыми клетками и эндотелием, оседают на поверхности эндотелиоцитов и, активируя прикрепившиеся здесь же лейкоциты, усиливают функциональную аффинность лейкоцитарных интегринов. Интегрины дополнительно усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию. В итоге лейкоциты мигрируют сквозь эндотелий и перемещаются по градиентам хемотаксических медиаторов. Адгезия активированных тромбоцитов к лейкоцитам повышает секрецию цитокинов и других медиаторов лейкоцитов. Такие взаимодей-

ствия могут как усиливать воспаление, так и активировать систему гемостаза.

На сегодняшний день нет сомнения, что пациентки с гестозом имеют иммунологические нарушения, однако остается открытым вопрос, являются ли эти нарушения причиной или следствием гестоза. Иммуноглобулины, иммунные комплексы, комплемент и нити фибрина в децидуальных сосудах и в тканях ворсинчатого хориона являются скорее следствием окклюзии сосуда, нежели причиной. Иммунное нарушение адаптации не исключает плацентарную ишемию. Иммунная дезадаптация может быть причиной патологической имплантации и таким образом вызывать плацентарную ишемию. Кроме того, плацентарная ишемия обеспечивает альтернативное объяснение изменения продукции цитокинов и оксидативного стресса при гестозе.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) имеют большое влияние на противотоксическую активность плазмы. При гестозе уровень свободных жирных кислот (FFA) увеличен уже с 15–20 нед. беременности, до начала его клинических проявлений. Сыворотка пациенток с гестозом имеет более высокое соотношение между FFA и альбумином и увеличенную липолитическую активность по сравнению со здоровыми беременными. Это приводит к увеличенному поглощению FFA эндотелиальными клетками, в которых свободные жирные кислоты далее эстерифицируются в триглицериды. Увеличенный уровень FFA способствует уменьшению высвобождения простаглицина, стимулируемого тромбином. Чем большее количество FFA связано с альбумином, тем слабее его противотоксические свойства, поэтому у пациентов с гестозом альбумин имеет более низкую противотоксическую активность, чем у здоровых беременных. Низкое соотношение противотоксической активности и ЛПНП приводит к накоплению триглицеридов в эндотелиальных клетках, способствуя их повреждению.

Увеличенный уровень FFA и накопление триглицеридов эндотелиальными клетками при гестозе могут быть проявлением опосредованного цитокинами оксидативного стресса, вызванного или ишемией плаценты, или активизированными лейкоцитами, или этими двумя причинами вместе.

Оксидативный стресс является одной из главных причин повреждения эндотелия, возникающей вследствие истощения антиоксидантной системы организма на фоне ишемии тканей. Под действием перекисей липидов и свободных радикалов ингибируется синтез простаглицина, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Свободные радикалы могут химически объединяться с оксидом азота и формировать пероксинитрит, который окисляет арахидоновую кислоту с образованием F₂-изопропанов. F₂-изопропановы проявляют мощный вазоконстрикторный и антиагрегационный эффекты.

Оксидативный стресс, имеющий место при гестозе, определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону превалирования прооксидантов, приводящий к потенциальному повреждению клеток или ткани. Естественными звеньями антиоксидантной системы являются энзиматические антиоксиданты (супероксид-дисмутаза, глутатион-редуктаза, каталаза), металлсвязывающие протеины (трансферрин, церулоплазмин и ферритин), а также неэнзиматические антиоксиданты (низкомолекулярные тиолы, аскорбиновая кислота, токоферол, убихинон и др). При гестозе происходит нарушение окислительно-восстановительного равновесия в тиолдисульфидной и аскорбатной системах, снижение активности ферментов. Свободные кислородные радикалы приводят к формированию липидных пероксидов. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) при его активации становится автономным. Поскольку уровень липидных пероксидов увеличивается при нормальной беременности по сравнению с небеременными, очевидно, что даже нормальная беременность индуцирует некоторую степень оксидативного стресса. Уровень липидных пероксидов повышается еще больше при гестозе и коррелирует с повышением артериального давления.

Роль оксидативного стресса в патогенезе гипертензивных нарушений при беременности исследовалась неоднократно, однако современные данные по этому вопросу представляются весьма противоречивыми. Так, у беременных с гестозом обнаружен более высокий уровень витамина Е и мочевой кислоты и сниженный уровень витамина С по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами, что подтверждает связь гестоза с изменениями уровней антиоксидантов, но без симптомов оксидативного стресса.

Тем не менее, большинство авторов подтверждают наличие оксидативного стресса при гестозе. На эндотелиальных клетках, культивированных с плазмой беременных с тяжелым гестозом, обнаружено четырехкратное увеличение малонового диальдегида, характеризующего содержание липидных пероксидов, с последующей активацией экспрессии адгезивных молекул ICAM-1. При гестозе уровень липидных пероксидов значительно повышен, а активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатиона значительно снижена. Уровень глутатион-S-трансферазы-P1 (GSTP1) снижен в плаценте и децидуальной ткани беременных с гестозом по сравнению со здоровыми беременными.

Глутатион-S-трансферазы (GST) катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами С, N, S, O широкого спектра соединений — с различными алифатическими, ароматическими, эпоксидными и гетероциклическими радикалами экзогенных повреждающих веществ, в результате чего образуются более водорастворимые и менее биологически активные продукты, которые легко поддаются экскреции. В зависимости от типа субстрата в семействе GSTP выделяют 4 класса: α , μ , ρ и θ .

Глутатионопосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении поломок ДНК. Помимо этого, GST принадлежит важная роль внутриклеточных переносчиков билирубина, гормонов, а также в биосинтезе некоторых физиологически активных веществ (простагландинов). GST присутствуют в самых разных тканях, обнаруживая выраженные межтканевые различия в отношении различных их классов. Особенно высока концентрация GST в печени, плаценте, легких, мозге, почках, кишечнике.

Реактивная SH-группа глутатиона представлена цистеином, важной аминокислотой в его синтезе. При исследовании экспрессии, ферментативной активности, а также концентрации цистеина и глутатиона различных глутатион-S-трансфераз в цитозольных фракциях эмбриона и плода в 8 и 13 нед. беременности выявлено, что GSTP1 доминирует в тканях эмбриона и плода, тогда как GSTA присутствует в умеренном, GSTM1 – в очень небольшом количестве, а GSTT1 – отсутствует. Активность GST максимальна в органах, непосредственно связанных с амниотической жидкостью. Предположительно, глутатион-S-трансферазы играют наибольшую роль в эмбриональном развитии, а GSTP1 является наиболее важной изоформой в этом процессе.

Повреждения децидуальных сосудов при гестозе напоминают атеросклеротические поражения: в обоих случаях отмечается фибриноидный некроз сосудистой стенки и накопление нагруженных липидами пенистых клеток, являющихся признаком окисленных ЛПНП. Увеличенный уровень липидных пероксидов отмечен также в тромбоцитах и эритроцитах. Липидные пероксиды стимулируют синтазу простагландина H, но ингибируют простациклин-синтазу; поэтому увеличенный уровень липидных пероксидов при гестозе способствует превалированию продукции тромбоцитарного TxA2 над синтезом простациклина. Липидные пероксиды повреждают капиллярную проницаемость для белков и могут, таким образом, быть вовлечены в механизм образования отеков и протеинурии. Кроме того, перекиси липидов способствуют повышенному тромбообразованию, увеличивая содержание тромбина и эндотелиальное высвобождение ингибитора активатора плазминогена-1, в то же самое время уменьшая содержание антитромбина и эндотелиальное высвобождение тканевого активатора плазминогена.

Активированные лейкоциты могут обеспечивать один из главных источников свободных радикалов кислорода при гестозе. Кроме того, активированные лейкоциты могут, посредством продукции определенных цитокинов, необратимо преобразовывать ксантиндегидрогеназу эндотелиальных клеток в ксантиноксидазу, таким образом вызывая эндотелиальное высвобождение свободных радикалов кислорода.

Свободные кислородные радикалы и эластаза могут функционировать синергично, вызывая повреждение эндотелиальных клеток. Плацента при гестозе является дополнительным источником свободных радикалов; плацентарная продукция перекисей липидов коррелирует с увеличенной плацентарной продукцией ТхА₂. Свободные радикалы кислорода образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты двумя путями: липооксигеназным и циклооксигеназным, но в результате циклооксигеназного пути производится в 1000 раз большее количество супероксидов. Увеличенный уровень свободных радикалов при гестозе способен вызывать эндотелиальную дисфункцию. Свободные радикалы снижают продукцию оксида азота эндотелиальными клетками и ингибируют макрофагальную индуцибельную NO-синтазу.

Существует гипотеза, что цитокины, особенно TNF α , могут вносить вклад в оксидативный стресс при гестозе. Антиоксиданты ингибируют продукцию TNF α , поскольку управляют работой глутатионпероксидазы, играющей важную роль в качестве эндогенного модулятора продукции TNF α . В митохондриях TNF α снижает электрический заряд, способствуя высвобождению радикалов кислорода с последующим формированием липидных пероксидов.

Таким образом, увеличение ЛПНП и оксидативный стресс при гестозе тесно связаны между собой, а также с гипоксией, вызываемой ишемией плаценты и иммунной дезадаптацией.

Материнский фактор в этиологии и патогенезе гестоза

Второй и, очевидно, самостоятельный путь патогенеза гестоза имеет в основе ранее существовавшие (но не всегда клинически проявлявшиеся) нарушения у матери. Предрасполагающими к развитию гестоза являются: АГ, заболевания почек, избыточная масса тела, СД и другие, часто субклинические состояния, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция. Те же самые факторы, которые определяют повышенный материнский риск развития гестоза, могут иметь непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий. Например, повышенный уровень липидов сыворотки крови, имеющий место при СД и ожирении, может увеличивать перекисное окисление липидов и предрасполагать к эндотелиальному повреждению. АГ имеет в своей основе эндотелиальную дисфункцию и приводит к повреждению капилляров клубочков, протеинурии и почечной недостаточности.

Гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин является продуктом превращения метионина, одной из 8 незаменимых аминокислот. Избыток накапливающегося в организме гомоцистеина может превращаться в метионин. Кофакторами ферментов метаболических путей метионина в организме являются витамины, самые важные из которых —

фолиевая кислота, пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂) и рибофлавин (витамин В₁). Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. В физиологических условиях единственным источником гомоцистеина в организме является превращение метионина. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Для защиты клетки от повреждающего действия гомоцистеина существуют специальные механизмы выведения его из клетки в кровь. Поэтому в случае появления избытка гомоцистеина в организме он начинает накапливаться в крови, и основным местом повреждающего действия этого вещества становится внутренняя поверхность сосудов.

Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда.

Механизм неблагоприятного влияния гомоцистеина на сосудистое русло (вопрос, которому посвящены многочисленные исследования) заключается в следующем:

- Гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород.
- Свободные радикалы вызывают повреждение клеток эндотелия, окисление липопротеинов низкой плотности.
- Гомоцистеин способен стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке.
- Гомоцистеин делает внутреннюю поверхность сосудистой стенки более рыхлой. Образуется плацдарм для формирования атеросклеротической бляшки. На поврежденной поверхности сосуда легко осаждаются холестерин и кальций, которые и образуют саму бляшку. Холестерин появляется уже после того, как гомоцистеин повредил эндотелий сосуда.

У взрослых уровень гомоцистеина колеблется в пределах 10–11 мкмоль/мл. Во время нормально протекающей беременности уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению, которое происходит обычно на границе I и II триместров беременности, и затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются через 2–4 дня после родов. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности оказывает благоприятное влияние на плацентарное кровообращение. Уровень гомоцистеина в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного.

Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет различные причины. Одной из них является повышенное поступление метионина с пищей. Поэтому во время беременности дополнительное назначение метионина в таблетках, до сих пор практикуемое некоторыми врачами, следует проводить с осторожностью и под контролем уровня гомоцистеина. Самыми частыми причинами повышения уровня гомоцистеина являются витаминдефицитные состояния. Особенно

чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов B_6 , B_{12} и B_1 . Предполагается, что повышенную склонность к гипергомоцистеинемии имеют курящие. Потребление больших количеств кофе является одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня гомоцистеина в крови. Уровень гомоцистеина часто повышается при сидячем образе жизни. Умеренные физические нагрузки способствуют снижению уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии. Потребление небольших количеств алкоголя может снижать уровень гомоцистеина, а большие количества спиртного способствуют росту гомоцистеина в крови.

На уровень гомоцистеина влияет прием целого ряда лекарств. Механизм их действия может быть связан с влиянием на действие витаминов, на продукцию гомоцистеина, на функцию почек и на уровень гормонов. Особенное значение имеют: метотрексат (антагонист фолиевой кислоты, часто применяется для лечения псориаза), противосудорожные препараты (фенитоин и др., которые истощают запасы фолиевой кислоты в печени), закись азота (препарат, использующийся при наркозе и при обезболивании родов, инактивирует витамин B_{12}), метформин (препарат, использующийся для лечения сахарного диабета и синдрома поликистозных яичников) и антагонисты H_2 -рецепторов (влияют на всасывание витамина B_{12}), эуфиллин (подавляет активность витамина B_6 , часто применяется в акушерских стационарах для лечения гестозов). На уровень гомоцистеина может неблагоприятно влиять прием гормональных контрацептивов.

Еще одним фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, являются некоторые сопутствующие заболевания. Самые важные из них – витаминдефицитные состояния и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, СД, псориаз и лейкозы могут способствовать значительному росту уровня гомоцистеина в крови.

Одной из главных причин витаминдефицитных состояний, приводящих к гипергомоцистеинемии, являются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции). Это объясняет более высокую частоту сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний ЖКТ, а также то, что при B_{12} -витаминдефиците частой причиной смерти служит не анемия, а инсульты и инфаркты. Одним из важных факторов, способствующих росту гомоцистеина в крови, является наследственная предрасположенность.

Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия, увеличением ЛПНП в сосудистой стенке. Высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов за счет повышения чувствительности к АДФ (угнетение экто-АДФазы) и тромбину (ускорение мобилизации арахидоната из липидов мембраны), а также повышенную адгезивность (увеличение на

эндотелии фактора Виллебранда). Кроме того, при повышенных концентрациях гомоцистеина на поверхности эндотелия происходит блокировка тромбомодулина, в результате чего система противосвертывания теряет активные ингибиторы факторов VIII и V. Известно, что их модуляцию осуществляют протеины C и S, активируемые комплексом тромбин + тромбомодулин. Снижаются также и эластические свойства эндотелиальной выстилки вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Повышаются коагуляционные свойства крови и благодаря усилению выработки тканевого фактора макрофагами, а также угнетению тканевого активатора ингибитора плазминогена. Значительно снижается активность противосвертывающей системы в результате блокировки взаимодействия АТ-III и эндогенного гепарина, ослабляя пресорное воздействие на сериновые протеазы.

Учитывая что фактор XII осуществляет коммуникационные функции между системами фибринолиза, калликреинкина и системой комплемента, его угнетение гомоцистеином нарушает эту важнейшую гемостатическую функцию.

Нарушение синтеза мелатонина. В последнее время наиболее широко изучаемым гормоном является мелатонин. Интерес к нему связан с тем, что, по предположению ряда авторов, мелатонин является основным компонентом пейсмейкерной системы организма. Он принимает участие в создании циркадного ритма, как непосредственно воздействуя на клетки, так и путем изменения секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых меняется в течение суток.

Синтез мелатонина происходит в эпифизе и в специализированных эндокринных клетках, расположенных в ЖКТ, а также, что особенно важно, в эндотелии сосудов, в том числе и в эндотелии сосудов плаценты.

Взаимодействие мелатонина с клетками может происходить различными способами. По своей природе мелатонин является производным индола, обладающим амфифильными свойствами, благодаря чему он преодолевает все тканевые барьеры и свободно проходит через клеточную мембрану. Мелатонин может воздействовать на внутриклеточные процессы, как минуя систему рецепторов и вторичных мессенджеров, так и путем взаимодействия с ядерными рецепторами. Гормон также способен влиять на клеточные системы путем изменения процессов межклеточного взаимодействия.

Мелатонин является основным гормоном синхронизации суточных ритмов, регулирует большинство физиологических и иммуннонейроэндокринных функций организма. Механизм действия мелатонина многообразен. Крайне важной функцией мелатонина является антиоксидантная активность, проявляющаяся в организме повсе-

стно, так как синтез мелатонина обнаружен практически во всех органах и тканях. В эксперименте *in vitro* установлено, что мелатонин гораздо более эффективен в отношении нейтрализации свободных радикалов, чем такие широко распространенные низкомолекулярные соединения, как витамин С и глутатион. В экспериментальных исследованиях, выполненных на крысах линии Wistar, установлено, что при подкожном введении эпیتالамина (препарата, стимулирующего синтез и секрецию мелатонина) происходит снижение в 3,5–4,5 раза уровня содержания диеновых конъюгатов и менее выраженное уменьшение концентрации шиффовых оснований в сыворотке крови. Подавление процессов ПОЛ сопровождалось повышением общей антиокислительной активности по сравнению с контролем в среднем на 35%. Аналогичные данные были получены при введении животным с питьевой водой мелатонина. Таким образом, мелатонин может принимать не только непосредственное участие в нейтрализации различных высокотоксичных свободных радикалов, но и способствовать ослаблению их токсичности в целостном организме. На настоящий момент уже имеется ряд работ, указывающих на способность мелатонина подавлять образование свободных радикалов в артерии пуповины плода у женщин с гестозом, а также нормализовать продукцию оксида азота, тем самым восстанавливая баланс биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием. При эндотелиальной дисфункции происходит развитие окислительного стресса, реализующегося через оксид азота, продукция которого подавляется под влиянием мелатонина.

Таким образом, учитывая вышеописанные характеристики мелатонина, большой интерес представляет изучение его участия в развитии гестоза. Приведенные результаты позволяют предположить, что первичное нарушение выработки мелатонина в центральном звене (эпифизе) запускает ряд биохимических процессов, приводящих к нарушению согласованной выработки мелатонина в эндотелии сосудов, ЖКТ и др., что в свою очередь, приводит к истощению антиоксидантной системы организма и эндотелиальной дисфункции и, следовательно, к развитию гестоза.

Отмечено, что при гестозе, обусловленном наличием ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции, последствия отличаются от таковых при гестозе без сопутствующей экстрагенитальной патологии. Многоцентровые исследования неоднократно показывали, что у женщин с гестозом имеется различная частота развития АГ и СД в последующей жизни. Высокая частота АГ впоследствии имела место у повторнородящих, перенесших гестоз. Ретроспективно показано, что приблизительно половина повторнородящих имела невыявленную перед беременностью хроническую АГ. Частота развития СД в последующем и у первородящих, и у повторнородящих, перенесших гестоз, в 2–4 раза превышает популяционную. АГ чаще развивается

у женщин, перенесших гестоз, чем в популяции. В дальнейшей жизни она чаще развивалась у женщин, повторно перенесших гестоз (25%), чем у тех, кто в последующем имел физиологическую беременность (2%). Частота АГ в последующем была также выше в группе женщин с ранним развитием гестоза (до 31-й недели беременности), чем у пациенток с развитием гестоза в более поздние сроки.

Особенно неблагоприятный прогноз для развития при следующей беременности повторного гестоза отмечен при появлении признаков гестоза в предыдущей до 28 нед. Раннее начало гестоза не только ухудшает последующий прогноз для матери, но и обуславливает ухудшение перинатальных исходов. Кроме того, раннее начало гестоза связано с перинатальной заболеваемостью и смертностью в последующих беременностях. Вклад в развитие заболевания могут вносить генетические, поведенческие факторы, а также факторы окружающей среды. К факторам риска развития гестоза относятся возраст, телосложение, расовые, географические и социальные условия.

Предполагается, что соединение материнского и плацентарного путей патогенеза гестоза происходит в завершающей фазе сниженной плацентарной перфузии, на уровне общего механизма эндотелиальной дисфункции, причем комбинация материнских и плацентарных факторов является особенно разрушительной.

Рекомендуемая литература

- Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство. — СПб.: Н.-Л, 2002. — 432 с.
- Айламазян Э.К., Тарасова М.А.* Иммунологические методы прогнозирования и диагностики позднего токсикоза беременных // Акуш. и гин. — 1986. — №6. — С. 39–41.
- Астраух Н.В., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Кудряшова А.В.* Характеристика иммунного ответа в интерфазе мать-плод при гестозе // Дни иммунологии в СПб. Медицинская иммунология: СПб. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 272.
- Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А.* Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки развития плода // Акуш. и гин. — 1999. — №5. — С. 15–17.
- Васильева З.Ф., Шабалин В.Н.* Иммунологические основы акушерской патологии. — М.: Медицина, 1984. — 192 с.
- Железнов Б.И., Авдеева Т.В. Ежова Л.С.* Структурные и гистохимические изменения плаценты при позднем токсикозе беременных // Акуш. и гин. — 1981. — №3. — С. 13–16.
- Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлин. — СПб.: Фолиант, 2000. — 568 с.
- Иммунологические методы / Под ред. Г.Фриделя. — М., 1987.
- Константинова Н.А.* Иммуные комплексы и повреждение тканей. — М.: Медицина. — 256 с.
- Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В.* Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии // Журн. акуш. и женск. бол. — 2000. — №4. — С. 82–85.
- Ломакин М.С., Арцимович Н.Г.* // Успехи соврем. биол. — 1991. — Т. 111, вып. 1. — С. 34–47.
- Милованов А.П.* Патология системы мать—плацента—плод: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999.

- Павлов О.В., Сельков С.А., Селютин А.В. и др. Секретия фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 плацентарными макрофагами *in vitro* при различных исходах беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, №7. – С. 97–100.
- Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995.
- Проблемы беременности высокого риска: Материалы международного семинара. – М.: Б.и., 1999.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
- Сельков С.А., Павлов О.В., Селютин А.В. Цитокиновая сеть и макрофаги в регуляции родовой деятельности // Бюллетень экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, №6. – С. 604–610.
- Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. – Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. – 208 с.
- Сидорова И.С. Поздний гестоз. – М.: Б.и., 1996. – 201 с.
- Тотоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. Т. 1/2. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
- Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. – Калининград, 1998. – 110 с.
- Цитокины. Воспаление. Иммуитет: Материалы международной научно-практической школы-конференции. – СПб: Медмассмедиа, 2002. – Т. 1, №2. – 176 с.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. – М.: М-на, 1999. – 608 с.
- Aguillon J.C., Ferreira V., Nunez E. et al. Immunomodulation of LPS ability to induce the local Shwartzman reaction // *Scan. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 44, №6. – P. 551–555.
- Aoki K., Kajiura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1340–1342.
- Aplin J.D. Expression of integrin alpha6 beta4 in human trophoblast and its loss from extravillous cells // *Placenta.* – 1993. – Vol. 14. – P. 203–215.
- Arbogast B.W., Leeper S.C., Merrick R.D. et al. Hypothesis: which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 340–341.
- Armstrong V.W., Wieland E., Diedrich F. et al. Serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein in pre-eclampsia and coronary heart disease // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1570.
- Arngimsson R., Bjornsson H., Geirsson R.T. et al. Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome // *Hypertens Pregnancy.* – 1995. – Vol. 14. – P. 27–38.
- Aust S.D., Koppenol W.H. Transition metals in oxidative stress: an overview // *Oxidative damage and repair: chemical, biological and medical aspects* / Ed. K.J.A.Davies. – Oxford: Pergamon Press, 1990. – P. 802–807.
- Bagheri N., Chintalacheruvu S.R., Emancipator S.N. Proinflammatory cytokines regulate Fc alphaR expression by human mesangial cells *in vitro* // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 107, №2. – P. 404–409.
- Bardeguet A.D., McNerney R., Frieri M. et al. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 77. – P. 859–862.
- Bartha J.L., Romero-Carmona R., Escobar-Llompert M. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia // *International J. of Obstetrics Gynaecology.* – 2001. – Vol. 108, №12. – P. 1272–1276.
- Basaran Y., Basaran M.M., Babacan K.F. et al. Serum tumor necrosis factor levels in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris // *Angiology.* – 1993. – Vol. 44. – P. 332–337.
- Bayhan G., Atamer Y., Atamer A. et al. Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 27, №2. – P. 142–146.

- Becker B.F.* Towards the physiological function of uric acid // *Free Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 615–631.
- Benjamin E., Leibowitz A.B., Oropello J. et al.* Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for 'sepsis' syndrome // *Crit. Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – P. 680–683.
- Benjamini E., Sunshine G., Leskowitz S.* Immunology, a short course. – New York: WILEY-LISS, 1996. – 451 p.
- Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P.* Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, №5. – P. 1582–1588.
- Berman S.* Observations in the toxemic clinic, Boston Lying-in Hospital, 1923–30 // *N. Engl. J. Med.* – 1930. – Vol. 203. – P. 361–365.
- Bona C., Boniela F.* Textbook of immunology. – 1-nd ed. – Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 1996. – 406 p.
- Bonn D.* Melatonin's multivarious marvels: miracle or myth? // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 184.
- Boyd P.A., Lindenbaum R.H., Redman C.W.* Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 425–427.
- Branch D.W., Mitchell M.D., Miller E. et al.* Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 645–646.
- Buttke T.M., Sandstrom P.A.* Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* – 1994. – Vol. 15. – P. 7–10.
- Cadet P., Rady P.L., Tying S.K. et al.* Interleukin-10 messenger ribonucleic acid in human placenta: implications of a role for interleukin-10 in fetal allograft protection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 25–29.
- Carosella E.D., Dausset J., Kirszenbaum M.* HLA-G revisited // *Immunol. Today.* – 1996. – Vol. 17. – P. 407–409.
- Chappell L.C., Seed P.T., Briley A.L. et al.* Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 810–816.
- Cheeseman K.H., Slater T.F.* An introduction to free radical biochemistry // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 481–493.
- Chesley L.C.* History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 27. – P. 801–820.
- Chua S., Wilkins T., Sargent I. et al.* Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 973–979.
- Chua S., Wilkins T., Sargent I., Redman C.* Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 973–979.
- Clark D.A.* Cytokines, decidua, and early pregnancy // *Oxf. Rev. Reprod. Biol.* – 1993. – Vol. 15. – P. 83–111.
- Coutifaris C., Kao L., Sehdev H.M. et al.* E-Cadherin expression during the differentiation of trophoblasts // *Development.* – 1991. – Vol. 113. – P. 767–770.
- Cross J.C.* Trophoblast function in normal and preeclamptic pregnancy // *Fetal Matern. Med. Rev.* – 1996. – Vol. 8. – P. 57–66.
- Damsky C.H., FitzGerald M.L., Fisher S.J.* Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 89. – P. 210–222.
- Damsky C.H., Librach C., Lim K.H. et al.* Integrin switching regulates normal trophoblast invasion // *Development.* – 1994. – Vol. 120. – P. 3657–3666.
- Davidge S.T., Hubel C.A., Brayden R.N. et al.* Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 79. – P. 897–901.

- de Andres B., Cardaba B., del Pozo V. et al.* Modulation of the Fc gamma RII and Fc gamma RIII induced by GM-CSF, IFN-gamma and IL-4 on murine eosinophils // *Immunology.* – 1994. – Vol. 83, №1. – P. 155–160.
- De Groot C.J.M., O'Brien T.J., Taylor R.N.* Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 24–29.
- De Keulenaer G., Ushio-Fukai M., Ishizaka M. et al.* TNF-alpha activates a p22phox-containing NADH oxidase in vascular smooth muscle cells // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1–44.
- Dekker G.A.* Oral tolerization to paternal antigens and preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 516.
- Dekker G.A., Kraayenbrink A.A.* Oxygen free radicals in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164. – P. 73.
- Dekker G.A., Robillard P.Y., Hulsey T.C.* Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1998. – Vol. 53. – P. 377–382.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 1359–1375.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* The immunology of preeclampsia // *Semin. Perinatol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 24–33.
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Theroux P.* Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3227–3233.
- Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T.* Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167. – P. 440–447.
- Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T.* Increased lipolytic activity of sera from pre-eclamptic women due to the presence of a lysophospholipase // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1993. Vol. 53. – P. 733–739.
- Endresen M.J., Tosti E., Heimli H. et al.* Effects of free fatty acids found increased in women who develop pre-eclampsia on the ability of endothelial cells to produce prostacyclin, cGMP and inhibit platelet aggregation // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54. – P. 549–557.
- Fisher S.J., Damsky C.H.* Human cytotrophoblast invasion // *Semin. Cell Biol.* – 1993. – Vol. 4. – P. 183–188.
- Francis G.S.* TNF- α and Heart Failure. The Difference Between Proof of Principle and Hypothesis Testing // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3213–3214.
- Fridman W.* Fc receptors and immunoglobulin binding factors // *FASEB J.* – 1991. – Vol. 5. – P. 2684–2689.
- Gammon W.R., Hendrix J.D., Mungum K. et al.* Recombinant human cytokines stimulate neutrophil adherence to IgG autoantibody-treated epithelial basement membranes // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol. 95, №2. – P. 164–171.
- Garzetti G.G., Tranquilli A.L., Cugini A.M. et al.* Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 81. – P. 337–340.
- Giardina J.B., Green G.M., Cockrell K.L. et al.* TNF-alpha enhances contraction and inhibits endothelial NO-cGMP relaxation in systemic vessels of pregnant rats // *American Journal of Physiology.* – 2002. – Vol. 283, №1. – P. R130–143.
- Giudice L.C.* Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 61. – P. 1–17.
- Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. et al.* Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with preeclampsia // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 88–95.

- Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of complete and partial molar pregnancy // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 39. – P. 39–46.
- Gomez-Guerrero C., Lopez-Armada M.J., Gonzalez E. et al. Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF-alpha and IL-6, and proliferation // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 5247–5255.
- Greer I.A., Lyall F., Perera T. et al. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 937–940.
- Hahn S., Zhong X.Y., Burk M.R. et al. Both maternal and fetal cell-free DNA in plasma fluctuate // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 41–44.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Cross C.E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1992. – Vol. 119. – P. 598–620.
- Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species, and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1989. – Vol. 70. – P. 737–757.
- Harpel P.C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis // *J. Nutr.* – 1996. – Vol. 126, №4 (Suppl). – P. 1285S–1289S.
- Hayward C., Livingstone J., Holloway S. et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 50. – P. 749–757.
- Holley A.E., Cheeseman K.H. Measuring free radical reactions in vivo // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 494–505.
- Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // *Proceedings of the Society for Experimental Biology Medicine.* – 1999. – Vol. 222, №3. – P. 222–235.
- Hubel C.A., Robert J.M., Taylor R.N. et al. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 1025–1034.
- Hynes R.O. Integrins-versatility, modulation, and signaling in cell adhesion // *Cell.* – 1992. – Vol. 69. – P. 11–25.
- Janeway Ch.A., Travers P. *Immunology.* – London.: Current Biology Ltd., 1994. – 516 p.
- Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 3–34.
- Jones J.I., Gockerman A., Busby W.H. et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha (5) beta1 integrin by means of its arg-glyasp sequence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 10553–10557.
- Kanno H., Tachiwakio, Nose M. et al. Immune complex-degradation ability of macrophages in MRL/Mp-lpr/lpr lupus mice and its regulation by cytokines // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 95. – P. 115–121.
- Kilpatrick D.C., Gibson F., Livingston J., Liston W.A. Preeclampsia is associated with HLA-DR4 sharing between mother and fetus // *Tissue Antigens.* – 1990. – Vol. 35. – P. 178–181.
- King A., Balendran N., Wooding P. et al. CD3 leukocytes present in the human uterus during early placentation: phenotypic and morphologic characterization of the CD56++ population // *Dev. Immunol.* – 1991. – Vol. 1. – P. 169–190.
- Kjellberg U., Andersson N.E., Rosen S. et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81. – P. 527–531.
- Kloner R.A., Przyklenk K., Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion, resolved and unresolved issues // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 115–127.
- Kopp L., Paradiz G., Tucci J.R. Urinary excretion of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and cyclic 3',5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – Vol. 44. – P. 590–594.
- Kronborg G. Lipopolysaccharide (LPS), LPS-immune complexes and cytokines as inducers of pulmonary inflammation in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection // *APMIS.* – 1995. – Vol. 50, Suppl. – P. 1–30.
- Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S. et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 627–635.

- Kugiyama K., Sakamoto T., Misumi I. et al.* Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 335–343.
- Kuhn R., Lohler J., Rennick D.* Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis // *Cell.* – 1993. – Vol. 75. – P. 263–274.
- Labarrere C.* Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? // *Placenta.* – 1988. – Vol. 9. – P. 95–108.
- Langenstroer P., Piepper G.M.* Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radicals // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. H257–H265.
- Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H.* Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study // *B.M.J.* – 1998. – Vol. 316. – P. 1343–1347.
- Lin H., Mosmann T.R., Guilbert L. et al.* Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal fetal interface // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151. – P. 4562–4573.
- Loke Y.W., King A.* Clinical implications of defective implantation // *Human implantation: cell biology and immunology* / Eds. Y.W. Loke, A. King. – New York: Cambridge University Press, 1995. – P. 224–236.
- Loke Y.W., King A.* Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding // *Mol. Med. Today.* – 1997. – Vol. 3. – P. 153–159.
- Loke Y.W., King A.* Trophoblast interaction with extracellular matrix // *Human implantation: cell biology and immunology* / Eds. Y.W. Loke, A. King. – New York: Cambridge University Press, 1995. – P. 151–179.
- Long P.A., Abell D.A., Beischer N.A.* Fetal growth retardation and pre-eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1980. – Vol. 87. – P. 13–18.
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Calle A.* Cyclic guanosine 3',5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 33–38.
- Lorentzen B., Drevon C.A., Endresen M.J., Henriksen T.* Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102. – P. 530–537.
- Lorentzen B., Endresen M.J., Clausen T., Henriksen T.* Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia // *Hypertens. Preg.* – 1994. – Vol. 13. – P. 103–109.
- Lyll F., Greer I.A., Boswell F. et al.* The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation? // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 485–487.
- Mabie W.C., Pernoll M.L., Biswas M.K.* Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 197–205.
- Many A., Hubel C.A., Roberts J.M.* Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 288–291.
- McCowan L.M., Becroft D.M.* Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 83. – P. 813–817.
- McMaster M.T., Librach C.L., Zhou Y. et al.* Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 3771–3778.
- Meagher E.A., FitzGerald G.A.* Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1324–1333.
- Meuris S., Nagy A.M., Delogne-Desnoeck J. et al.* Temporal relationship between the human chorionic gonadotropin peak and the establishment of intervillous blood flow in early pregnancy // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 947–950.
- Milio L.A., Hu J., Douglas G.C.* Binding of insulin-like growth factor I to human trophoblast cells during differentiation in vitro // *Placenta.* – 1994. – Vol. 15. – P. 641–651.
- Mohler E.R., Sorenson L.C., Ghai J.K. et al.* Action of amlodipine on cytokine levels: the PRAISE heart failure trial // *CD 46th Annual Scientific Session: Abstr.* – Anaheim, 1997. – P. 1011–1148.

- Montinaro V., Hevey K., Aventaggiato L. et al.* Extrarenal cytokines modulate the glomerular response to IgA immune complexes // *Kidney International*. – 1992. – Vol. 42, №2. – P. 341–353.
- Moore M.P., Redman C.W.G.* Case-control study of severe preeclampsia of early onset // *B.M.J.* – 1983. – Vol. 27. – P. 580–583.
- Mosmann T.R., Moore K.W.* The role of IL-10 in cross-regulation of Th1 and Th2 responses // *Immunol. Today*. – 1991. – Vol. 12. – P. A49–53.
- Mulligan M.S., Jones M.L., Vaporciyan A.A. et al.* Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151, №10. – P. 5666–5674.
- Munger M.A., Johnson B., Amber I.J. et al.* Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathic // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 723–727.
- Myatt L., Rosenfield R.B., Eis A.L. et al.* Nitrotyrosine residues in placenta: evidence of peroxynitrite formation and action // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 28. – P. 488–493.
- Ness R.B., Roberts J.M.* Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 1365–1370.
- Newman R.B., Eddy G.L.* Association of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1988. – Vol. 43. – P. 185–190.
- Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R.J.* Melatonin Counteracts Potentiation by Homocysteine of KCl-Induced Vasoconstriction in Human Umbilical Artery: Relation to Calcium Influx // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2001. – Vol. 280 (3). – P. 940–944.
- Peterson R.D.A., Tuck-Muller C.M., Spinnato J.A.* Short communication: an HLA-haplotype associated with preeclampsia and intrauterine growth retardation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 177–179.
- Phan S.H., Gannon D.E., Varani J. et al.* Xanthine oxidase activity in rat pulmonary artery endothelial cells and its modulation by activated neutrophils // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 134. – P. 1201–1211.
- Pijnenborg R., Luyten C., Vercruyse L., Van Assche F.A.* Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human placentas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 30–36.
- Rajmakers M.T., Zusterzeel P.L., Roes E.M.* Oxidized and free whole blood thiols in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, №2. – P. 272–276.
- Redman C.W.G.* Immunology of preeclampsia // *Semin Perinatol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 257–262.
- Regan C.L., Levine R.J., Baird D.D. et al.* No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 572–578.
- Remvig L., Thomsen B.S., Baek L. et al.* Interleukin 1, but not interleukin 1 inhibitor, is released from human monocytes by immune complexes // *Scand. J. Immunol.* – 1990. – Vol. 32, №3. – P. 255–261.
- Roberts J.M., Hubel C.A.* Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 788–789.
- Roberts J.M., Redman C.W.* Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1447–1451.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C., Alexander G.R. et al.* Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae // *J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1–12.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C.* Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 619.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C., Perianin J. et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 973–975.

- Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 283–285.
- Romero R. Toxemia: new concepts in an old disease // *Sem. Perinatol.* — 1988. — Vol. 12, №4. — P. 302–323.
- Ros H.S., Cnattingius S., Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 147. — P. 1062–1070.
- Salas S.P. What causes preeclampsia? // *Baillieres. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 13. — P. 41–57.
- Sargent I.L. Maternal and fetal immune responses during pregnancy // *Exp. Clin. Immunogenet.* — 1993. — Vol. 10. — P. 85–102.
- Sargent I.L., Johansen M., Chua S., Redman C.W.G. Clinical experience: isolating trophoblasts from maternal blood // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 731. — P. 154–161.
- Sattar N., Gaw A., Packard C.J., Greer I.A. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 614–620.
- Schlondorff V. Roles of the mesangium in glomerular function // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 49, №6. — P. 1583–1585.
- Scott C. B., Ratcliffe D.R., Cramer E.B. Human monocytes are unable to bind to or phagocytize IgA and IgG immune complexes formed with influenza virus in vitro // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 351–359.
- Serhal P.F., Craft I.L. Oocyte donation in 61 patients // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 1185–1187.
- Serin Y.S., Ozcelik B., Babuo M. et al. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia // *European Journal of Obstetrics, Gynecology Reproductive Biology.* — 2002. — Vol. 100, №2. — P. 143–145.
- Shorter S.C., Starkey P.M., Ferry B.L. et al. Antigenic heterogeneity of human cytotrophoblast and evidence for the transient expression of MHC class I antigens distinct from HLA-G // *Placenta.* — 1993. — Vol. 14. — P. 571–582.
- Shorter S.C., Vince G.S., Starkey P.M. Production of granulocyte colony stimulating factor at the materno-foetal interface in human pregnancy // *Immunology.* — 1992. — Vol. 75. — P. 468–474.
- Sibai B.M., El-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 155. — P. 1011–1016.
- Sibai B.M., Gordon T., Thorn E. et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 642–648.
- Sibai B.M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 1408–1412.
- Sibai B.M., Sarinoglu C., Mercer B.M. Eclampsia, VII: pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 166. — P. 1757–1763.
- Sibai B.M., Spinnato J.A., Watson D.L. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 64. — P. 319–325.
- Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 33–38.
- Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100. — P. 943–949.
- Stark J.M. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100. — P. 105–109.

- Takacs P., Kauma S.W., Sholley M.M. et al.* Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF- κ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, №2. – P. 279–281.
- Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H.W., Goeddel D.V.* A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death // *Cell.* – 1993. – Vol. 74. – P. 845–853.
- Taylor R.N., Heilbron D.C., Roberts J.M.* Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 163. – P. 1839–1844.
- Thornton J.G., Onwude J.L.* Pre-eclampsia: discordance among identical twins // *B.M.J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 1241–1242.
- Thornton J.G., Macdonald A.M.* Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1999. – Vol. 106. – P. 570–575.
- Timmerman J.J., Van Gijswijk-Janssen D.J., Van Der Kooij S.W. et al.* Antigen-antibody complexes enhance the production of complement component C3 by human mesangial cells // *J. Amer. Society of Nephrology.* – 1997. – Vol. 8, №8. – P. 1257–1265.
- Torbergsen T., Oian P., Mathiesen E., Borud O.* Preeclampsia: a mitochondrial disease? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1989. – Vol. 68. – P. 145–148.
- Tsutamoto T., Kinoshita M., Ohbayashi W.A. et al.* Plasma arteriovenous cGMP difference as a useful indicator of nitrate tolerance in patients with heart failure // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90, №2. – P. 823–829.
- Tubbergen P., Lachmeijer A.M., Althuisius S.M. et al.* Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? // *J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 81–88.
- Tuohy J.F., James D.K.* Pre-eclampsia and trisomy 13 // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol. 99. – P. 891–894.
- Ungureanu-Longgros D., Balligand J.Z., Kelly R.A., Smith T.W.* Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of cytokine inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes // *J. Molec. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 155–167.
- Uotila J.T., Kirkkola A.L., Rorarius M. et al.* The total peroxyl radical-trapping ability of plasma and cere-brospinal fluid in normal and preeclamptic parturients // *Free Radic. Biol. Med.* – 1994. – Vol. 16. – P. 581–590.
- Uotila J.T., Tuimala R.J., Aarnio T.M.* Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 270–276.
- Van den Hoogen P.C., Feskens E.J., Nagelkerke N.J. et al.* The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1–8.
- Vaporciyan A.A., Mulligan M.S., Warren J.S. et al.* Up-regulation of lung vascular ICAM-1 in rats is complement dependent // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 1442–1449.
- Varner M.W.* Autoimmune disorders and pregnancy // *Semin. Perinatol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 238–250.
- Virella G., Munoz J.F., Galbraith G.M. et al.* Activation of human monocyte-derived macrophages by immune complexes containing low-density lipoprotein // *Clin. Immunol. Immunopath.* – 1995. – Vol. 75, №2. – P. 179–189.
- Vuorinen K., Remes A., Sormunen R. et al.* Placental mitochondrial DNA and respiratory chain enzymes in the etiology of preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 91. – P. 950–955.
- Wakatsuki A., Okatani Y.* Melatonin protects against the free radical-induced impairment of nitric oxide production in the human umbilical artery // *Journal of Pineal Research.* – 2000. – Vol. 28(3). – P. 172–178.
- Walsh S.W.* Lipid peroxidation in pregnancy // *Hypertens Pregn.* – 1994. – Vol. 13. – P. 1–31.
- Walsh S.W.* Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 93–104.

- Walsh S.W., Wang Y.* Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 1456–1461.
- Wang J.X., Knottnerus A.M., Schuit G. et al.* Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 673–674.
- Warren J.S.* Intrapulmonary interleukin 1 mediates acute immune complex alveolitis in the rat // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 175, №2. – P. 604–610.
- Wegmann T.G.* Maternal T cells promote placental growth and prevent spontaneous abortion // *Immunol. Lett.* – 1988. – Vol. 17. – P. 297–302.
- Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R.* Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 15. – P. 353–356.
- Wheeler T., Elcock C.L., Anthony F.W.* Angiogenesis and the placental environment // *Placenta.* – 1995. – Vol. 16. – P. 289–296.
- Wilcken B., Leung K.C., Hammond J.* Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme: a dehydrogenase deficiency // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 407–408.
- Wilton A.N., Barendse W.J., Donald J.A. et al.* HLA-DRB types in pre-eclampsia and eclampsia // *Tissue Antigens.* – 1991. – Vol. 38. – P. 137–141.
- Wolf G., Wenzel U., Stahl R.A. et al.* Hypertensive disorders in pregnancy // *Med Klin.* – 2001. – Vol. 96, №2. – P. 78–86.
- Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. et al.* Hyperhomocystinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2542–2544.
- Zhong X.Y., Holzgreve W., Hahn S.* Circulatory fetal and maternal DNA in pregnancies at risk and those affected by preeclampsia // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 138–140.
- Zhou Y., Chiu K., Brescia R.J. et al.* Increased depth of trophoblast invasion after chronic constriction of the lower aorta in rhesus monkeys // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 224–229.
- Zhou Y., Damsky C.H., Chiu K. et al.* Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 950–960.
- Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2152–2164.
- Zusterzeel P.L., Steegers-Theunissen R.P., Harren F.J.* Ethene and other biomarkers of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy // *Hypertens. Pregnancy.* – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 39–49.
- Zusterzeel P.L.M., Peters W.H.M., de Bruyn M.A.H.* Glutathione S-transferase isoenzymes in decidua and placenta of preeclamptic pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 1033–1038.

Глава III. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

Первое предположение об активации эндотелия у матери как основе патологического процесса при преэклампсии было высказано в работе J.N.Roberts с соавт. в 1989 г. На сегодняшний день большинством исследователей признается, что ключевым звеном патогенеза гестоза, определяющим его клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция (рис. 1).

Впервые самостоятельная роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса была отмечена в 1980 г. Эндотелиальные клетки были охарактеризованы как сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями. Последующие исследования доказали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, эндотелий участвует в развитии воспалительных и аутоиммунных реакций, диабетических осложнений, тромбозов, сепсиса, росте злокачественных опухолей и многих других патологических процессах.

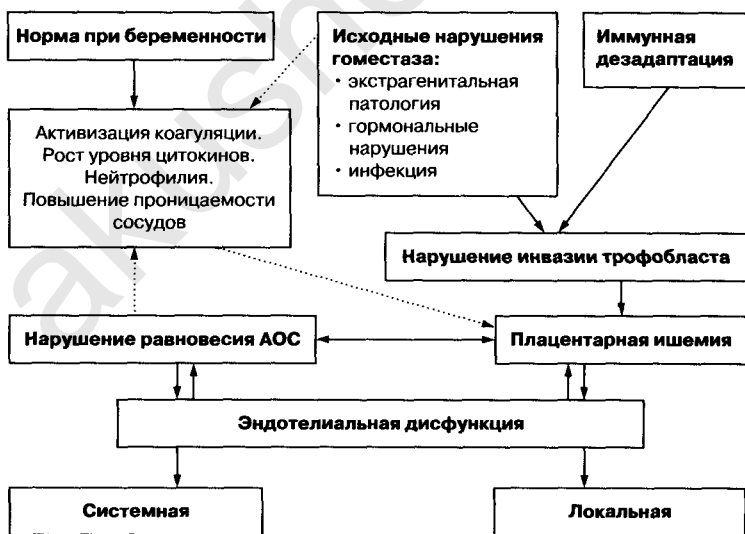


Рис. 1. Патогенез гестоза.

Морфология эндотелиального барьера

В настоящее время термин «эндотелий» (синоним – «сосудистый эндотелий») применяется для обозначения внутренней клеточной выстилки кровеносного и лимфатического русла. Первоначальным источником развития сосудистого эндотелия, как и мезотелия, являются клеточные элементы мезодермы листков спланхнотома. Эндотелий взрослого человека имеет огромную поверхность (более 1000 м²) и занимает стратегическое положение между кровью и экстравазальным пространством. Монослой эндотелиальных клеток, встроенных во внеклеточное вещество, образует интиму – внутренний слой сосудистой стенки. Структурная организация эндотелия обеспечивает поддержание целостности сосудистой стенки и селективную проницаемость для различных субстанций. Во всех органах эндотелий регулирует транспорт растворов, питательных веществ, липидов и гормонов в интерстициальные ткани через внутриклеточный путь или межклеточные соединения – комплекс органелл, который формируется трансмембранными протеинами, связанными с протеинами цитоплазмы и цитоскелета.

Существуют определенные типы соединения эндотелиальных клеток: плотное, или непроницаемое, адгерентное соединение, щелеобразное соединение и синдесмоз (посредством соединительной ткани). На протяжении эндотелиального монослоя преобладают щелевидные соединения. В регенерирующем эндотелии увеличено количество синдесмозов. Плотные соединения, преобладающие в сосудах мозга и сетчатки, препятствуют развитию отека. Цитоплазматические мостики, исходящие от гладкомышечных клеток, проникают через фенестры внутренней эластической мембраны и образуют тесную связь с эндотелиоцитами, обеспечивая двунаправленное движение ионов и небольших молекул между слоями. Возможна и свободная пенетрация некоторых молекул эндотелиальных факторов в гладкомышечные клетки независимо от клеточных соединений. Другие молекулы связываются с поверхностными рецепторами и вызывают сигнальную трансдукцию с участием вторичных переносчиков. Передача стрессиндуцированных сигналов осуществляется с помощью протеинов цитоскелета. Филаменты актина совместно со множеством протеинов (интегрин, актинин и др.) обеспечивают связь между гемодинамическими проявлениями и биохимическими сигналами. Таким образом, эндотелий обладает способностью превращать молекулярные стимулы в механический ответ.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что большое количество энзимов локализуется на поверхности эндотелия и взаимодействует с различными субстратами крови. Благодаря электронной микрографии были обнаружены специфические «пальцевидные» вдавления мембраны, увеличивающие поверхность взаимодействия этих энзимов и растворенных в крови веществ. Общую площадь эндотелия повышают кавеолы, которые прямо соединяются с просветом

сосудов и способствуют быстрому попаданию в кровоток продуктов специфических метаболических реакций. Своеобразная стома, образованная кавеолой, покрыта тонкой диафрагмой, создающей специфическую микросреду для образования и транспорта определенных вазоактивных субстанций.

Функции эндотелия

Эндотелиоциты секретируют множество активных веществ непосредственно в кровоток и влияют практически на все системы организма. Выполняя *барьерно-транспортную* функцию, эндотелий осуществляет транспорт различных молекул и обмен веществ между кровью и подлежащими тканями в сосудистом русле.

Эндотелий *синтезирует многие компоненты соединительной ткани*: коллаген, фибронектин, тромбосподин, ламинин, хондроитин-, дерматан-, гепарансульфаты, а также энзимы, повреждающие компоненты соединительной ткани (эластаза, коллагеназа, эластин).

Метаболическая функция включает способность связывать липазы липопroteинов, инсулин, модифицировать ЛПНП, инактивировать брадикинин, адреналин, аденозин. Эндотелий содержит ангиотензинпревращающий фактор (АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II.

Эндотелий осуществляет *регуляцию сосудистого тонуса* путем секреции релаксирующего фактора NO, вазодилататоров брадикинина и простаглицлина и высвобождения вазоконстрикторов (эндотелины-1, -2, -3) в ответ на различные стимулы.

Эндотелий *секретирует СЭФР*, ингибирует рост гладкомышечных клеток через секрецию гепарансульфата, принимает участие в ангиогенезе, эндотелизации сосудистых протезов и трансплантатов, в заживлении поврежденной интимы.

Эндотелий *принимает участие в иммунном ответе*: содержит HLA-A и HLA-B антигены, синтезирует аллоантигены тромбоцитов, повышает продукцию IL-2 клетками.

Как известно, эндотелий определяет способность сосудистой стенки ограничивать процесс тромбообразования зоной повреждения. Этот феномен рассматривается как свойство *тромборезистентности*. Обладая множеством различных функций, эндотелий проявляет как *антикоагулянтные* свойства, так и *прокоагулянтные*.

В процессах, обеспечивающих образование и лизис тромба, принимают участие множество различных агонистов их рецепторов или специфических ингибиторов систем коагуляции, фибринолиза, комплемента и других систем.

Антикоагулянтная активность эндотелия обеспечивается путем синтеза гепаринподобного гепарансульфата, тромбомодулина, протеина-S, антитромбиназ, простаглицлина (PGI₂), активации протеина C, инактивации тромбина антитромбином.

Прокоагулянтная активность эндотелия проявляется при повреждении эндотелиального слоя механическими или химическими агентами, инфекцией, активацией комплемента или другими провоспалительными стимулами, а также при воздействии бактериального эндотоксина, тромбина, $TNF\alpha$, IL-1. Экспонирующаяся в таких случаях субэндотелиальная поверхность взаимодействует с компонентами крови, вызывая повышенную продукцию прокоагулянтных, антифибринолитических и вазоконстрикторных субстанций. Параллельно повышению генерации тромбина увеличивается синтез V, VII факторов, TF (тканевого фактора) и высокомолекулярного кининогена.

Активность TF может распространяться как на внешний, так и на внутренний пути свертывания. Взаимодействуя с фактором VII, он способствует активации фактора X и инициации внешнего пути свертывания. С другой стороны, TF способен потенцировать кливаж фактора IX, активируя внутренний путь. В процессе активации внутреннего пути свертывания TF способствует активации фактора Виллебранда, стабилизирующего фактор VIII, взаимодействие которого с IXa фактором ведет к активации фактора X. Фактор Xa превращает протромбин в тромбин в присутствии фактора V. Тромбин превращает растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин, активирует тромбоциты и ингибирует фибринолитическую активность сосудистой стенки.

Фибринолитическая активность эндотелия обеспечивает разрушение тромба после выполнения им своих функций.

Эндотелий синтезирует вещества, важные для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенеза, иммунного ответа, транспорта ионов, воды и метаболитов. Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, пролиферация – апоптоз сосудистых клеток и т.д. В результате нарушения функции эндотелиальные клетки продуцируют прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста, что приводит к изменению баланса тромбогенных и тромборезистентных свойств сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала.

Роль активаторов эндотелия при гестозе могут выполнять различные субстанции, в том числе эндотелиальные антитела, липопротеины низкой плотности и перекиси липидов, а также адгезивные молекулы и цитокины, которые обеспечивают механизм привлечения к эндотелию лейкоцитов, способствующих его активации.

Одна из особенностей активированного эндотелия при гестозе – расстройство баланса, осуществляемого сосудорасширяющими аутокоидами – простаглицлином и оксидом азота и сосудосуживающими продуцентами – эндотелином, тромбоксаном (TXA₂) и большим количеством адгезивных молекул. При повреждении эндотелия активи-

руется система гемостаза, в первую очередь тромбоцитарно-сосудистое звено. Молекулы адгезии способствуют агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. При гестозе значительно увеличивается плазменный уровень эндотелийзависимых фактора Виллебранда и фибронектина. Наблюдается снижение образования важнейших естественных антикоагулянтов, включая протеин С, протеин S, антитромбин III, что способствует усилению ДВС. Лейкоциты, аккумулярованные на адгезированных тромбоцитах, могут экспрессировать тканевой фактор и, как следствие этого, усиливают образование тромбина и фибрина. Отмечается торможение системы фибринолиза при гестозе, в первую очередь изменение уровней тканевого активатора плазминогена и его ингибитора I типа, синтезируемых эндотелием.

Маркеры эндотелиальной дисфункции

Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса на фоне нарушения кровотока, вызывает локальное поражение эндотелия, которое в последующем приобретает генерализованный характер. Повреждению эндотелия в развитии гестоза в настоящее время придают одно из существенных значений. Изменения в эндотелии на ранних стадиях заболевания, с одной стороны, приводят к выделению токсичных для эндотелия эндотелина и циркулирующего фактора эклампсии, а также к уменьшению синтеза вазодилататоров, клеточных дезагрегантов (брадикинин, простаглицлин). Концентрация простаглицлина снижается в 2–2,5 раза с ранних сроков гестации у пациенток, у которых в последующем развивается гестоз. С другой стороны, при поражении эндотелия обнажается мышечно-эластичная мембрана сосудов, что повышает их чувствительность к вазоактивным веществам.

Повреждение эндотелия способствует развитию изменений, лежащих в основе гестоза — повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к вазоактивным веществам, потере их тромборезистентных свойств с формированием гиперкоагуляции, с созданием условий для генерализованного вазоспазма. Генерализованный вазоспазм приводит к ишемическим и гипоксическим изменениям в жизненно важных органах с нарушением их функции.

Маркерами эндотелиальной дисфункции являются вещества, синтезируемые эндотелием либо являющиеся элементами эндотелия, содержание которых изменяется при повреждении эндотелиоцитов. При этом они могут проявлять тромбогенные свойства или, напротив, обеспечивать тромбогенность сосудов. К основным маркерам повреждения эндотелия при гестозе относят: фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбоксан A₂, фибронектин, абсолютный или относительный дефицит простаглицлина, циркулирующие в крови эндотелиальные клетки. Изменения плазменных уровней этих маркеров сосудисто-эндотелиального звена гемостаза были

описаны при различных заболеваниях. Исследование этих факторов позволяет оценить степень сосудистого повреждения, развивающегося при гестозе.

Важная роль изменений структурной организации и функциональной активности маркеров повреждения сосудистой стенки при гестозе является объектом фундаментальных исследований последних 15 лет. В течение этого времени научная группа, включающая сотрудников СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, под руководством академика РАМН профессора Э.К.Айламазяна и профессора Н.Н.Петрищева исследовала обширный спектр маркеров и медиаторов эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом.

Фактор Виллебранда (ФВ) — это высокомолекулярный гликопротеид, состоящий из 2050 аминокислотных остатков. Синтез ФВ происходит в эндотелии и мегакариоцитах. Синтезируемый ФВ может накапливаться в эндотелиальных клетках в составе телец Weibel–Palade, секретироваться, включаться в экстрацеллюлярный матрикс. Секреция ФВ вызывается различными стимулами, в том числе тромбином, ионофорами кальция. Выделение ФВ из эндотелия, сопровождается синхронным исчезновением телец Weibel–Palade. На уровень ФВ внутри эндотелиальных клеток влияют сигналы, поступающие из других клеток, например, лейкоцитов. ФВ обладает двумя основными функциями: осуществляет быструю адгезию тромбоцитов к субэндотелию, является белком-переносчиком плазменного фактора VIII свертывания крови. Наиболее полно изучено его участие в адгезии тромбоцитов. Катехоламины, вазопрессин и его аналоги вызывают увеличение в крови комплекса фактора VIII и ФВ и, возможно, играют важную роль в регуляции секреции ФВ из эндотелиальных клеток. Вазомоторные амины вызывают секрецию больших мультимеров ФВ из эндотелиальных клеток; адениновые нуклеотиды и серотонин вызывают выделение ФВ в дозо- и времязависимой форме.

Известен сигнал выделения ФВ из эндотелиальных клеток — повышение концентрации внутриклеточного кальция. По всей видимости, поступление ионов кальция в эндотелиоциты является пусковым механизмом для выброса ФВ. Такие вещества, как пуриновые нуклеотиды, фактор, активирующий тромбоциты, тромбин, брадикинин и гистамин, стимулируют превращение инозитол-1,4,5-трифосфата, что приводит к быстрому увеличению концентрации кальция в цитоплазме эндотелиальных клеток. Показано, что АТФ, тромбин, гистамин, адреналин, кальциевые ионофоры, брадикинин, лейкотриены, CD4, интерлейкин-1, TNF стимулируют секрецию ФВ из телец Weibel–Palade *in vitro* и одновременно вызывают дегрануляцию тромбоцитов. ФВ выделяется при инфузии фактора, активирующего тромбоциты, тромбина, гистамина, адреналина, брадикинина, лейкотриенов, CD4. Таким образом, происходит одновременная активация

и дегрануляция из эндотелиальных клеток ФВ и простациклина — этот механизм определяет взаимодействие клеток эндотелия и тромбоцитов *in vivo*.

Содержание ФВ и его активность увеличиваются у больных с тромбозом глубоких вен, ИБС и диабетической ангиопатией, при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматоидном артрите. Увеличение ФВ при этих заболеваниях рассматривается как показатель повреждения сосудистой стенки и развития гиперкоагуляционного статуса.

Многими авторами получены данные об увеличении ФВ у женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению с небеременными, которое происходит, начиная с середины беременности, и достигает максимума перед родами. S.I.Chap и соавт. (1988) определили увеличение ФВ, начиная со срока 6 нед. беременности, а через 6 нед. после родов его содержание возвращалось к величине, характерной для небеременных. J.R.Chediak и соавт. (1986) получили аналогичные данные. Они показали, что у беременных, страдающих болезнью Виллебранда, происходит нарастание содержания антигена ФВ и его кофакторной активности к 34-й неделе беременности до 200—300% по сравнению с исходным уровнем.

Особый интерес представляет исследование ФВ как маркера повреждения эндотелия при гестозе. Как уже отмечалось, изменения метаболизма эндотелия являются центральным звеном в патогенезе гестоза. Показано увеличение содержания ФВ у женщин с гестозом, с осложненным течением беременности при ИЗСД. Выявлено увеличение содержания ФВ у больных с гипертонией по сравнению с беременными без повышения АД. Кроме того, авторы отмечали качественные изменения мультимеров ФВ, что свидетельствует о повреждении эндотелия в результате микроангиопатии, вызванной гипертонией.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта и СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова уровень этого маркера эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом исследовался методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к ФВ М.С.Зайнулиной, Е.В.Мозговой, Л.В.Печериной. Выявлено, что при доношенном сроке физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания ФВ, свидетельствующее о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки. При наличии гестоза содержание ФВ значительно возрастает и коррелирует со степенью тяжести гестоза. У беременных с СД I типа и наличием диабетических сосудистых осложнений уровень ФВ является достоверно более высоким, чем у беременных с гестозом без нарушений углеводного обмена. Содержание ФВ связано со степенью выраженности сосудистых осложнений, особенно при наличии диабетической нефропатии.

В последнее время широко проводятся исследования, касающиеся роли фибронектина в нарушении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которое всегда страдает при гестозе.

Фибронектин — основной р2-гликопротеид, присутствующий в плазме крови и тканей. Впервые он был обнаружен в 1948 г. при исследовании фракций плазмы крови по Кону. Молекула фибронектина состоит из двух идентичных субъединиц с молекулярной массой 230 кДа. Связанный с клеткой фибронектин локализуется, главным образом, на ее поверхности.

Происхождение его различно. Он синтезируется гепатоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками, моноцитами, альвеолярными и перитонеальными макрофагами, нейтрофилами, тканевыми базофилами и тромбоцитами.

Фибронектин связывается на поверхности активированных тромбоцитов. При стимуляции тромбином из тромбоцитов выделяется фибронектин, который содержится в α -гранулах. При адгезии тромбоциты распластаются на фибронектине. При повреждении эндотелия наблюдается адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, в том числе и к коллагену за счет того, что фибронектин имеет выраженное сродство к коллагену, образуя с ним ковалентные связи и, тем самым, способствуя адгезии тромбоцитов.

По данным P.Garnot и G.Molnar (1988), каких-либо существенных изменений концентрации фибронектина с наступлением и нарастанием срока беременности не происходит. В то же время другие авторы (Eiksen H. et al., 1984) отмечают значительное увеличение уровня плазменного фибронектина в сосудах маточно-плацентарного бассейна с увеличением срока гестации, особенно в III триместре. Полученные результаты объясняются ими как возможное увеличение синтеза фибронектина и высвобождение его в плазму; наряду с этим не исключается снижение его катаболизма у беременных. Предполагается, что синтез фибронектина повышается за счет эндотелиоцитов, развивающихся в сосудах плаценты.

Повышение уровня фибронектина при гипертензии беременных отмечено в ряде работ. Авторы рассматривали его как маркер повреждения эндотелиальных клеток, а антитромбин III — как маркер хронической внутрисосудистой активации. Отмечено, что при тяжелой форме гестоза происходит резкое увеличение уровня плазменного фибронектина. Причем значимость уровня клеточного фибронектина имела место для прогноза преэклампсии в 90% случаев, а изменение уровня плазменного антитромбина III не имело прогностического значения в аналогичных случаях. Снижение антитромбина III и увеличение фибронектина, происходящее с 9-й недели гестации, приводят к гестозу.

Во всех клинических исследованиях, посвященных определению фибронектина в плазме крови у беременных с гестозом, выявлено

значительное повышение его концентрации по сравнению с таковой у здоровых беременных. Установлено, что уровень фибронектина тесно коррелирует со степенью тяжести гестоза, а через 6 мес. после родов соответствует исходному. Имеются сведения о значительном увеличении уровня фибронектина уже на самых ранних стадиях возникновения гестоза и даже на доклиническом этапе. В случаях тяжелого гестоза происходит увеличение уровня фибронектина в плазме плода и матери, амниотической жидкости, что может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции в системе «мать—плацента—плод».

Простациклин (PGI_2) предотвращает чрезмерное накопление тромбоцитов и образование окклюзирующих тромбов на субэндотелиальных поверхностях после незначительных повреждений сосудов. Он стимулирует аденилатциклазу мембран тромбоцитов и повышает в них содержание цАМФ, что мешает межтромбоцитарному сцеплению (агрегации) и снижает высвобождение тромбоцитами АДФ и других компонентов тромбоцитарных гранул. Эндотелиальные клетки синтезируют простациклин из арахидоновой кислоты, которую мембранные липазы эндотелиоцитов отщепляют от фосфолипидов. Жирнокислотная циклооксигеназа эндотелиальных клеток превращает арахидоновую кислоту в короткоживущие циклические гидроперекись (PGG_2) и гидроокись (PGH_2), которые превращаются в простациклин (PGI_2) под воздействием простациклинсинтетазы. Простациклин может быть синтезирован и из тромбоцитарных PGG_2 и PGH_2 , диффундирующих в эндотелиоциты после высвобождения из тромбоцитов, подвергшихся адгезии и агрегации вблизи поврежденной сосудистой стенки.

Внимание исследователей в 80–90-е годы прошлого столетия было сосредоточено на роли дисбаланса простациклин/тромбоксан в патогенезе развития симптомов гестоза. Простациклин, помимо сосудорасширяющей и антиагрегантной активности, обеспечивает рефрактерность сосудов при беременности к ангиотензину II. Основным его источником при беременности являются плацента и тромбоциты. В литературе существуют противоречивые мнения о состоянии тромбоксан-простациклинового коэффициента при гестозе. По мнению одних, больше выражена редукция простациклина, по мнению других – патологическая активность тромбоксана. Исследование, проведенное И.Е.Зазерской (1991), показало, что при гестозе образование тромбоксана преобладает над синтезом простациклина. Если вне беременности уровень простациклина превышает содержание тромбоксана в $4,26 \pm 6,46$ раза, то при физиологической беременности – в $2,28 \pm 7,41$ раза. Во время беременности, осложненной гестозом средней и тяжелой степени, содержание тромбоксана выросло более чем в 3 раза, до $640,2 \pm 41,1$ пг/мл ($p < 0,001$), а уровень простациклина снизился незначительно: с $405,0 \pm 35,6$ пг/мл у здоровых беременных до $394,6 \pm 54,0$ пг/мл при гестозе. Синтез тромбоксана A_2 является од-

ним из существенных показателей функциональной активности тромбоцитов. Повышение синтеза тромбоксана при гестозе значительно смещает простаглицлин/тромбоксановый коэффициент в пользу тромбоксана, что может служить объяснением нарушения микроциркуляции в виде генерализованного спазма артериол и являться фактором риска образования тромбоцитарных тромбов в микрососудах.

Оксид азота. Большое внимание в современных исследованиях функционального состояния эндотелия при гестозе уделяется еще одному маркеру повреждения эндотелия, эндотелиальному релаксирующему фактору, или оксиду азота (NO). Он является синергистом простаглицлина и способствует реализации сосудорасширяющего эффекта ацетилхолина, гистамина, брадикинина.

За последнее десятилетие были открыты многочисленные биологические функции оксида азота. В организме человека NO синтезируется из гуанидинового атома L-аргинина под действием семейства ферментов, известных как NO-синтазы. Идентифицировано три изоформы NO-синтазы: эндотелиальная, нейрональная и индуцибельная. Из них конституциональные, кальцийзависимые – эндотелиальная и нейрональная. Конституциональные NO-синтазы для проявления своей активности связываются с кальмодулином, тогда как индуцибельная NO-синтаза – с цитокинами. Все три изофермента катализируют присоединение молекулярного кислорода к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина, что ведет к образованию аминокислоты L-цитруллина, являющейся маркером активности NO-синтазы.

Современная модель механизма реализации биохимического действия оксида азота достаточно изучена. Так, в ответ на физическую и химическую стимуляцию в сосудистом эндотелии на короткий период повышается исходное образование оксида азота с помощью NO-синтазы в присутствии четырех кофакторов, таких как протопорфирин, флавиномононуклеотид, флавинадениндинуклеотид и тетрагидробиоптерин. Эти нейротрансмиттеры стимулируют вход ионов кальция в эндотелиальную клетку. Повышение уровня внутриклеточного кальция сопровождается активацией, прежде всего, эндотелиальной формы NO-синтазы кальмодулинзависимым механизмом, что ведет к кратковременному выделению небольших количеств оксида азота. Последний диффундирует в гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов и связывается со специфическими рецепторными сайтами гема, которые являются составной частью молекулярной структуры растворимой цитоплазматической гуанилатциклазы (цГЦ). Связывание оксида азота с группой гема, растворимой гуанилатциклазы индуцирует конформационное изменение, которое смещает железо из плоскости порфиринового кольца, тем самым активируя растворимый цГЦ, и при этом увеличивается концентрация цГЦ в клетке-ми-

шени. цГЦ снижает уровень внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению ГМК и дает выраженный сосудорасслабляющий эффект. Кроме того, NO ингибирует адгезию форменных элементов крови к эндотелию, подавляет действие вазоконстрикторов (ТхА2 и серотонина), выделяемых из тромбоцитов.

NO необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином (оксигенированной и дезоксигенированной формами) в просвете сосуда и супероксидным (супероксиддисмутаза) радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе.

Физиологическое течение беременности связано со значительным снижением сосудистой резистентности в маточно-плацентарной циркуляции параллельно с развитием фетоплацентарного кровообращения. Многочисленные исследования показали, что именно оксид азота играет важную роль в таком становлении и регуляции фето- и маточно-плацентарной циркуляции.

Во время беременности NO начинает вырабатываться в тканях плаценты с ранних сроков гестации. По мере прогрессирования беременности продукция NO увеличивается и снижается непосредственно перед родами и сразу после родов. Было показано, что концентрация нитритов, конечных продуктов метаболизма NO, увеличивается во II триместре беременности (26–27 нед.) по сравнению с I триместром, становится максимальной в III (35–36 нед.), существенно снижаясь к родам.

При иммуногистохимическом исследовании NO выявляется в эндотелии артерии и вены пуповины, сосудах опорных ворсин, синцитиотрофобласте терминальных ворсин. NO, синтезируемый в плацентарном кровотоке, может быть важен для поддержания низкого перфузионного давления в плаценте, тогда как он же, синтезируемый в синцитиотрофобласте и маточных артериях, вероятно, важен для предотвращения тромбоза в межворсинчатом пространстве. В плаценте присутствует преимущественно эндотелиальная NO-синтаза. В небольшом количестве обнаруживается также и мРНК для индуцибельной NO-синтазы, хотя в норме ее активность составляет 6%. Значительное содержание индуцибельной NO-синтазы выявляется в плацентарных макрофагах и плодовых оболочках, что обеспечивает защиту плода от неблагоприятных факторов. Ферментативная активность NO-синтазы проявляется и в миометрии, подавляя его активность, что способствует пролонгированию беременности. Перед родами вследствие повышения уровня эстрогенов наблюдается снижение децидуальной и миометриальной активности NO-синтазы, что может оказывать влияние на повышение маточной активности. Ферментная активность NO-синтаз кислородозависима, и показано, что снижение сатурации кислорода ведет к снижению продукции NO.

Оксид азота также является одним из основных звеньев оксидативного стресса, приводящего к циркуляторному шоку, избыточной

воспалительной реакции. Активированные γ -интерфероном и липополисахаридом макрофаги продуцируют высокие концентрации NO, которые проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие. Под влиянием NO происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции. При этом NO соединяется с супероксидом, образует пероксинитрит анион, который индуцирует повреждение ДНК и мутацию. В условиях гипоксии при восстановлении кровотока происходит приток молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет взрыв кислородпроизводных свободных радикалов, возникающих в результате действия ксантиноксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе индуцибельной NO-синтазы. Эта оксидантная среда генерирует перекиси липидов, которые увеличивают проницаемость для кальция и активируют фосфолипазу A2. В свою очередь, эти события запускают дальнейшую экспрессию индуцибельной NO-синтазы и индукторов воспаления.

В настоящее время NO относят к основному фактору расслабления сосудов при нормально протекающей беременности. Считается, что изменение продукции NO является одним из основных звеньев в патогенезе гестоза, а также становится причиной нарушений маточно-плацентарного кровотока и приводит к задержке развития плода. Так, хроническое ингибирование синтеза NO у беременных крыс, что может служить моделью гестоза, приводит к стойкой гипертензии, протеинурии, тромбоцитопении, нарушению маточно-плацентарного кровотока и СЗРП. А у беременных женщин со значительным повышением АД обнаружено изменение образования NO, что, по мнению авторов, способствует повышению чувствительности сосудов к вазоконстрикторным стимулам, усилению агрегационной активности тромбоцитов, внутрисосудистой коагуляции, замедлению кровотока и задержке роста плаценты и плода.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению выработки оксида азота при беременности, полученные данные остаются противоречивыми. Уровни его конечных продуктов – нитритов и нитратов плазмы при гестозе, по данным разных авторов, могут быть повышенными, неизменными или сниженными. В исследованиях последних лет обнаружено, что уровень нитритов/нитратов у беременных с гестозом значительно увеличен по сравнению с небеременными и здоровыми беременными. Основным источником повышения уровня оксида азота, вероятно, являются поврежденные эндотелиальные клетки и ишемизированная плацента. Также увеличение эндотелиальной продукции оксида азота, возможно, является компенсаторным механизмом против вазоконстрикции, наблюдающейся при гестозе.

В лаборатории биохимии Института акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта исследование уровня нитритов у беременных с гестозом

проводилось Л.В.Печериной и Т.И.Опариной (2003). Анализ полученных данных выявил зависимость уровня нитритов крови при гестозе от длительности и тяжести сопутствующей АГ. Так, при гестозе на фоне АГ концентрация нитритов крови составила $9,6 \pm 0,3$ мкМ/л, при патологии почек – $8,7 \pm 0,5$ мкМ/л, при СД $8,2 \pm 0,2$ мкМ/л ($p < 0,05$) и при чистом гестозе – $8,4 \pm 0,3$ мкМ/л ($p < 0,05$). У здоровых небеременных женщин фертильного возраста уровень нитритов крови составил $4,7 \pm 0,5$ мкМ/л, у здоровых беременных – $6,8 \pm 0,4$ мкМ/л ($p < 0,01$), а у беременных с легким гестозом – $8,2 \pm 0,5$ мкМ/л ($p < 0,05$). При гестозе средней степени тяжести отмечено значительное повышение уровня нитритов по сравнению со здоровыми беременными до $10,2 \pm 0,7$ мкМ/л ($p < 0,01$) (рис. 2).

Эндотелин (ЭТ) является одним из основных факторов, регулирующих сосудистый тонус. ЭТ представляют группу из 3 различных пептидов, кодируемых разными генами и обеспечивающих длительное сокращение сосудистой мускулатуры, повышающих чувствительность сосудистой стенки к другим вазопрессорным агентам (норадреналин и серотонин); они участвуют также в регуляции сосудистого тонуса в маточно-плацентарном бассейне. Высокой чувствительностью к ЭТ обладают почечные артерии, что является важным патофизиологическим механизмом в развитии гестоза. ЭТ-1 оказывает контрактильный и митогенный эффект на маточные и сосудистые ГМК. Сообщается об увеличенной концентрации циркулирующего ЭТ-1 при гестозе, когда наблюдается сильная вазоконстрикция в системном и коронарном кровотоке через воздействие на рецепторы, увеличивается моноцитарная адгезия, активируются макрофаги и пролиферация и миграция ГМК. Однако проводимые исследования о выяснении роли дисбаланса ЭТ-1/NO при гестозе не привели

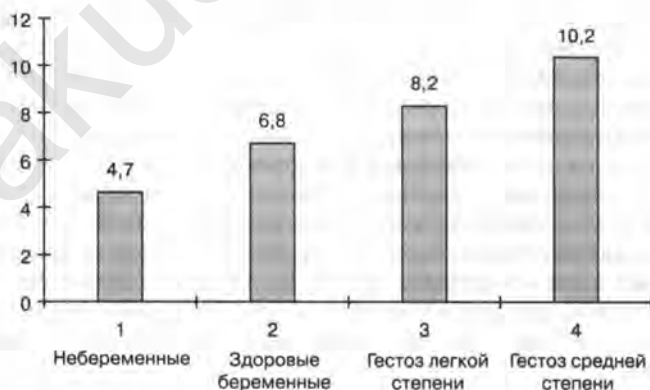


Рис. 2. Уровень нитритов крови (мкМ/л) у беременных с гестозом.

к единому мнению о его значимости в патогенезе этого осложнения беременности.

В реализации сосудосуживающего эффекта ЭТ при гестозе играют роль как повреждение эндотелия, так и повышенная чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и серотонину, концентрации которых повышены при гестозе. Имеются данные о влиянии ЭТ на коронарные и церебральные сосуды, на центральную регуляцию АД. Он оказывает констрикторное влияние на сосуды плаценты и пуповины, причем это действие наиболее выражено при деэндотелизации, что доказано экспериментальным путем. Эффект ЭТ на ГМК сосудов является прямым. Кроме констрикторного действия на сосуды маточно-плацентарного бассейна, ЭТ могут способствовать нарушению кровотока в них, вызывая гипертонус матки, поскольку миометрий чувствителен к ЭТ.

Десквамированные эндотелиальные клетки, циркулирующие в кровотоке. Подсчет циркулирующих в крови эндотелиальных клеток в качестве маркера повреждения сосудов впервые был предложен С.А. Bouvier и соавт. в 1970 г. Авторы продемонстрировали, что в крови иногда появляются отличные от форменных элементов клетки, которые были идентифицированы как эндотелиальные. Установлено, что эти клетки исходят в основном из венозной сети кровеносного русла. Реже в препарате могут быть обнаружены более мелкие по размеру и вытянутые клетки, происходящие из артерий. Авторами было отмечено, что большинство наблюдаемых клеток теряет ядра из-за механического влияния центрифугирования или воздействия АДФ. Эти же авторы продемонстрировали роль циркулирующих в крови клеток эндотелия как маркера его повреждения.

Точно такие же клетки были найдены в крови экспериментальных животных после введения эндотоксина, лечения гомоцистеином или у находящихся на диете с высоким содержанием холестерина. Эти клетки были экспериментально дифференцированы как эндотелиальные по морфологическим критериям, а позже были найдены антитела к ФВ, являющиеся маркерами эндотелиальных клеток.

В настоящее время для определения циркулирующих в крови эндотелиоцитов используются методы дифференциального центрифугирования с фазово-контрастной микроскопией (см. рис. 3), использование флуоресцентных антител к фактору VIII, метод проточной цитометрии с использованием моноклонального антитела S-Endo-1, иммуномагнитный метод.

Существует несколько методик для определения уровня циркулирующих в периферической крови эндотелиальных клеток с помощью специфических моноклональных антител.

Число циркулирующих эндотелиальных клеток сравнивалось у больных СД II типа с количеством таковых у больных диабетом I типа в компенсированной фазе. Отмечено, что количество цирку-



Рис. 3. Фазово-контрастная микроскопия эндотелиоцитов.

лирующих эндотелиальных клеток увеличивалось по мере возрастания степени метаболической декомпенсации. У больных с уровнем гликозилированного гемоглобина ниже 12% количество циркулирующих эндотелиальных клеток находилось на верхней границе нормы. У больных с кетоацидозом был зарегистрирован самый высокий уровень циркулирующих в крови эндотелиальных клеток, коррелирующий также с высоким уровнем холестерина и триацилглицерола. Повышение уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток является маркером повреждения эндотелия и угрозы развития микроангиопатии у больных с СД и не зависит от длительности болезни, метода лечения и возраста больных.

В клинике НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта циркулирующие десквамированные эндотелиоциты у беременных с гестозом исследовали М.С.Зайнулина, Е.В.Мозговая (1999), П.Д.Свечников (2000). Использовался метод, наиболее доступный для практического применения: подсчет клеток в камере Горяева при фазово-контрастной микроскопии.

При прогрессировании степени тяжести гестоза было выявлено достоверное увеличение количества десквамированных циркулирующих в крови клеток эндотелия. У беременных с сочетанным гестозом на фоне ранее имевшихся сосудистых осложнений количество эндотелиоцитов значительно превышало таковое при чистых гестозах. Так, у беременных с СД I типа и наличием диабетических сосудистых осложнений (диабетической энцефало- и полинейропатии, ангио- и ретинопатии, нефропатии) количество циркулирующих эндотелиоцитов было выше, чем при гестозе без ранее выявленной сосудистой патологии.

Тромбомодулин (ТМ) представляет собой сложный трансмембранный гликопротеин с молекулярным весом 68–75 кД, экспрессирую-

щийся эндотелием. Кроме эндотелиоцитов, ТМ экспрессируется на поверхности мегакариоцитов, тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, ГМК, синовиальных клеток и кератиноцитов. Молекулу ТМ условно разделяют на 5 частей. NH₂-конец гомологичен лецитиноподобным протеинам и, возможно, участвует в эндоцитозе ТМ. Рядом находится несколько последовательностей аминокислот, по своему строению сходных с эпидермальным фактором роста. ТМ, синтезируемый эндотелием и связанный с эндотелиальной поверхностью, способствует ускорению активации протеина С (который в свою очередь действует как антикоагулянт, связывая протеин S и тромбин). Синтез ТМ является одним из важных механизмов обеспечения тромборезистентности и, таким образом, уменьшения тромбообразования на поверхности эндотелиальных клеток. После протеолитического расщепления на эндотелиальной поверхности растворимый ТМ может быть обнаружен в циркулирующей плазме; его уровень при эндотелиальной дисфункции может быть повышен в 3,5 раза и многими авторами рассматривается как маркер повреждения эндотелиальных клеток.

Данные литературы об изменениях уровня ТМ при беременности немногочисленны. Отмечено, что при нормальном течении беременности содержание свободного ТМ не изменяется, а его повышение, начиная со II триместра беременности, в 80% случаев сопровождается последующим развитием гестоза. Рядом авторов отмечено, что при гестозе уровень ТМ повышается по мере нарастания тяжести заболевания, однако остается неизменным при ХАГ.

Мы предполагаем, что повышение данного маркера имеет место при длительной, существующей задолго до беременности эндотелиальной дисфункции.

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой гетерогенную популяцию, реагирующую с отрицательно заряженными (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидные кислоты), реже с нейтральными (фосфатидилэтаноламин) фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками (β -2-гликопротеин-1, аннексин V, протромбин).

Причины формирования АФА точно не установлены. Полагают, что большинство вирусов человека тропно к эндотелию сосудов. Персистируя в них, вирусы вызывают морфологические и функциональные изменения клеток; происходящее при этом разрушение основной мембраны стенок сосудов, обусловленное повреждением эндотелия, ведет к активации фактора XII Хагемана свертывающей системы крови и развитию гиперкоагуляции, а также выработке аутоантител. Аутоантитела блокируют белки мембраны эндотелия (протеин С, S, аннексины, тромбомодулин), которые препятствуют тромбообразованию, подавляют активацию компонентов коагуляционного каскада, ингибируют продукцию антитромбина III и простаглицлина, оказыва-

ют непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки сосудов.

Взаимодействие антител с фосфолипидами клеточных мембран приводит к конформационным и метаболическим изменениям в мембранах, нарушению функции клеток, стазу крови в капиллярах и венах, тромбозу. Наиболее часто в клинике для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) используют определение антител к кардиолипину и обнаружение волчаночного антикоагулянта. Гораздо реже исследуют уровень специфических антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидилэтаноламину, а также к β -2-гликопротеину-1, аннексину V и протромбину.

Самые последние исследования с использованием моноклональных антител к фосфолипидам показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина. Этот процесс также нарушается при наличии АФА.

В эксперименте человеческие поликлональные АФА ингибируют выделение хорионического гонадотропина из эксплантов плаценты. Таким образом, АФА непосредственно могут влиять на секрецию гормонов эмбриона и плаценты.

Поверхность эмбриона должна обладать определенным зарядом и специфической конфигурацией поверхностных гликопротеидов (лектин—конканавалина А), что обеспечивает его частичную адгезивность. АФА могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона: как заряд, так и конфигурацию.

Повреждающее действие может осуществляться АФА несколькими путями:

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина;
- усиливаются тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Несмотря на некоторое различие взглядов на конкретный механизм взаимодействия антиген—антитело, однозначным является то, что реализация этих механизмов в организме человека происходит через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Причем именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. Эти нарушения могут проявляться на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Семейство белков аннексинов было открыто в 1990 г. и сразу стало объектом интенсивного научного изучения и клинических исследований. В настоящее время в клетках млекопитающих описано 10 различных аннексинов. Аннексин V (анхорин СII, плацентарный антикоагулянтный протеин I, кальфобиндин I, кальцийзависимый фосфолипидсвязывающий протеин 33, плацентарный протеин 4) – кальцийзависимый протеин с молекулярной массой 35 кД, который представлен во многих тканях, а главным образом на эндотелиальных клетках и плаценте. В низких концентрациях аннексин V присутствует в тромбоцитах, в более высоких – в эритроцитах и лейкоцитах. Он обладает выраженными антикоагулянтными свойствами *in vitro*. Это свойство аннексина V обусловлено его высоким сродством к анионным фосфолипидам и способностью препятствовать активированным факторам свертывания крови связываться с фосфолипидами клеточных мембран по кальцийзависимому механизму. Антикоагулянтный эффект аннексина V базируется на его способности образовывать двумерные кластеры на поверхности клеток. Эти кластеры являются высокоэффективным «щитом» против связывания факторов свертывающей системы крови. Аннексин V в обязательном порядке синтезируется трофобластами и локализуется на апикальных поверхностях микроворсинок. Удаление аннексина V с клеточной поверхности ускоряет коагуляцию плазмы крови. Эндотелиальные клетки сосудов также синтезируют значительное количество аннексина V. Обработка этих клеток хелатором или поликлональными антителами к аннексину V приводит к ускорению коагуляции плазмы.

М.С.Зайнулина (2005) изучала содержание аннексина V в периферической крови у женщин с физиологическим течением беременности, гестозом и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты методом иммуноферментного анализа с помощью набора «human Annexin V ELISA». По мере нарастания тяжести гестоза у беременных наблюдалось достоверное увеличение содержания в плазме этого показателя.

Отмечено, что попадание в материнский кровоток аннексина V возможно в результате вытеснения его АФА с поверхности клеток эндотелия и синцитиотрофобласта либо вследствие разрушения синцитиотрофобласта. Гипотеза о синцитиотрофобластических мембранах как источнике появления аннексина V в периферической крови подтверждается обнаружением при физиологическом течении беременности и при гестозе элементов синцитиотрофобластических мембран.

Повышение содержания аннексина V в периферической крови у беременных с клинической картиной гестоза, по-видимому, имеет не только плацентарное происхождение, но связано также с поступлением аннексина V с поверхности клеток материнского эндотелия

в результате генерализованной эндотелиальной дисфункции. Об этом свидетельствует наличие слабой положительной корреляционной связи между содержанием в крови беременных с гестозом аннексина V и других маркеров дисфункции эндотелия: ТМ, sICAM-1, фибронектина.

С другой стороны, у беременных и рожениц с идиопатической преждевременной отслойкой плаценты наблюдалась высокая степень корреляционной связи уровня аннексина V в крови и показателей экспрессии синцитиотрофобластом ТМ и аннексина V. Полученные данные подтверждают важную роль плаценты как источника аннексина V в периферической крови и позволяют использовать определение аннексина V с прогностической целью как показателя антикоагуляционного потенциала синцитиотрофобласта.

Активатор плазминогена тканевого типа (t-PA) является ферментом эндотелиальной клетки. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся: тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. t-PA в плазме крови находится в небольших количествах. Его концентрация составляет 1–12 нг/мл, а время полужизни около 6 мин. В плазме t-PA циркулирует в виде комплекса с естественным ингибитором активатора плазминогена 1-го типа PAI-1. Лишь 5% и менее t-PA находится в свободной активной форме. И t-PA, и его комплекс с PAI-1 удаляется из крови благодаря специфическим рецепторам печени, которые быстро переводят их внутрь клетки, где происходит дальнейшее разрушение.

Регуляция скорости выделения t-PA из сосудистой стенки является еще одним важнейшим процессом в обеспечении нормальной фибринолитической активности, от которого зависит интенсивность лизиса тромба. Выделению эндотелием t-PA способствуют активированные тромбоциты путем синтеза серотонина, который способен индуцировать экспрессию t-PA. Усилению секреции и выделения тканевого активатора путем активации протеина С способствует также белок тромбомодулин, содержащийся на поверхности эндотелиоцитов.

Ингибиторы активатора плазминогена (PAI). Синтез и активность PAI во многом зависят от специфических ингибиторов. В настоящее время идентифицированы 4 ингибитора. Они эффективно ингибируют расщепленные формы урокиназы, а также играют важную роль в регуляции фибринолиза во время беременности в плаценте. Синтезируются лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевыми клетками.

Отмечено, что высокий уровень активности PAI-1, предположительно, снижая протеолиз, зависимый от плазмина, тем самым ограничивает развитие трофобласта в результате уменьшения кровообращения ранней плаценты и способствует невынашиванию в ранние сроки беременности.

Медиаторы эндотелиальной дисфункции

В последние годы внимание ученых сосредоточено на изучении эндотелиальных нарушений на уровне взаимодействий клетка—клетка и клетка—субстрат. Эти взаимодействия обеспечивают цитокины и адгезивные молекулы. В связи с их опосредованным влиянием на функционирование эндотелия цитокины и адгезивные молекулы могут рассматриваться как медиаторы эндотелиальной дисфункции.

Эндотелий и система комплемента

В последние годы были достигнуты успехи в понимании механизмов активации комплемента (С) и повреждающих эффектов в отношении целостности и функций сосудистой стенки при патологической активации системы комплемента. Активация комплемента играет ключевую роль в экспрессии рецепторов на лейкоцитах и тромбоцитах, что обуславливает адгезию и агрегацию в области тканевого повреждения этих клеток, а также иммунных комплексов. Образующийся как в классическом, так и в альтернативном путях компонент этой системы С5в последовательно связывается с компонентами С6, С7 и С8 с образованием С5в-8, который катализирует полимеризацию С9 с образованием мембран-атакующего комплекса (МАК). Эта структура проникает внутрь эндотелиальной мембраны и мембраны других мишеней, вызывая лизис клеток. В дополнение к цитолитическим свойствам МАК является медиатором ряда клеточных процессов, включая продукцию метаболитов кислорода, эйкозаноидов (метаболиты арахидоновой кислоты), цитокинов, активацию энзимов и др. На поверхности лейкоцитов имеются рецепторы CR3 (CD11b/ CD18) и CR4, способные связывать С3b. Для анафилатоксинов С3а и С5а рецепторы имеются на лейкоцитах, эндотелиоцитах и других клетках. Присутствие С3b на мембране обуславливает связь систем комплемента и свертывания крови. Системная активация комплемента и генерация С5а стимулируют окислительный метаболизм нейтрофилов, их деградацию и адгезию к эндотелию, повышая одновременно проницаемость эндотелия. Система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами и при активации способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Наконец, отложение компонентов комплемента в составе иммунных комплексов на биологических мембранах является иницирующим фактором для развития иммунопатологии в силу их способности привлекать в очаг поражения макрофаги и другие эффекторы иммунного воспаления.

Цитокины. Провоспалительные цитокины, продуцирующиеся активированными в результате взаимодействия с адгезивными молекулами лейкоцитами, являются медиаторами эндотелиальной дисфункции.

Цитокины – это небольшие белки (молекулярная масса от 8 до 80 кД), которые могут оказывать действие на клетку-продуцент (ауто-

кринное действие), на соседние с клеткой-продуцентом клетки (паракринное действие) или, подобно гормонам, на клетки, удаленные на значительное расстояние (эндокринное действие). Цитокины служат связующим звеном между иммунной и другими системами организма. К настоящему времени у человека идентифицировано уже более 100 различных цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых.

По основным механизмам действия цитокины можно разделить на:

- ростовые факторы, контролирующие продукцию иммунокомпетентных клеток;
- провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию и активацию клеток — участников воспаления, способные воспроизвести практически все локальные и общие симптомы воспаления;
- противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие воспаления;
- цитокины, регулирующие клеточный и гуморальный иммунный ответ;
- цитокины, обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

In vivo отдельная клетка организма редко становится мишенью какого-либо одного цитокина. Гораздо чаще отдельные цитокины служат как бы буквами некоего алфавита, образующими целое цитокиновое «слово», и реакция клетки возникает в результате воздействия на ее поверхность именно такого «слова».

Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране клеток-мишеней. В покоем состоянии лейкоциты содержат на своей мембране небольшое число рецепторных молекул, как правило, недостаточное для развития полноценной реакции на цитокины.

Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования. Образование индивидуальных цитокинов происходит кратковременно и находится под жестким контролем. Разные цитокины действуют как синергисты или антагонисты. Каждый из цитокинов может индуцировать или ингибировать продукцию других цитокинов и способен регулировать экспрессию клеточных рецепторов для самого себя и для других цитокинов. Антагонисты цитокинов (например, IL-1ra) связываются со специфическими клеточными рецепторами, но не вызывают передачу внутриклеточного сигнала.

Цитокинам принадлежит ключевая роль в развитии воспалительной реакции. Запуск этой реакции связан с включением продукции цитокинов клетками крови, а также с активацией клеток эндотелия. Дальнейшее развитие и самоподдержание локальной воспалительной реакции обуславливаются вызванной цитокинами миграцией из крови лейкоцитов, их активацией и продукцией цитокинов. Цитоки-

ны служат медиаторами всех 3 основных типов тканевых процессов при воспалении – экссудации, альтерации и пролиферации, а также участвуют в развитии системных проявлений воспалительной реакции.

Фактор некроза опухоли α (TNF α), он же кахектин – полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные продуценты TNF α – моноциты и макрофаги, но есть и другие продуценты: лимфоциты, гранулоциты и др. Главными индукторами синтеза TNF α считаются ЛПС и другие компоненты микроорганизмов, а также другие цитокины: IL-1, IL-2, IFN- α/β , GM-CSF. Известно, что TNF α является одним из наиболее плеiotропных (полифункциональных) цитокинов. Уровень TNF α увеличен в крови пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, с патологией сердечно-сосудистой системы, включая воспалительный миокардит, острый инфаркт миокарда и транзиторную стенокардию. Повышенный уровень TNF α является одной из многих защитных реакций на повреждение клеток. TNF α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6 играют важную роль в процессе гиперкоагуляции, нарушениях регулирования сосудистого тонуса и формировании синдрома эндотелиальной дисфункции.

TNF α способствует повышению генерации свободных радикалов, может стать причиной интенсификации процессов апоптоза в эндотелии сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии, повышения продукции супероксиданиона и тетрагидробиоптерина. Вместе с тем TNF α может ослаблять эндотелийзависимую релаксацию сосудов у больных с сердечной недостаточностью, а у здоровых людей – усиливать ее.

Уровень TNF α повышен в плазме беременных с гестозом и может играть роль в развитии гипертензии у беременных. TNF α усиливает констрикцию и ингибирует опосредованную NO-cGMP (циклической гуанинмонофосфатазой) релаксацию сосудов, что говорит о прямой роли TNF α как возможного медиатора повышенной сосудистой резистентности, связанной с гестозом.

Исследована роль TNF α в патогенезе гипертензии беременных *in vitro*, на культивированных эндотелиальных клетках. Уровень TNF α в сыворотке беременных с гестозом значительно выше, чем у здоровых беременных. В культуре эндотелиальных клеток в присутствии TNF α повышен уровень ЭТ-1, нитритов, 6-ket-PGF1- α , снижена экспрессия фибронектина на поверхности эндотелия, повышена адгезия лейкоцитов к эндотелию. В культивированных эндотелиальных клетках под воздействием TNF α отмечались повреждения, похожие на наблюдаемые при морфологическом исследовании плацент от беременных с гестозом. Результаты позволили сделать вывод, что TNF α вовлечен в патогенез гипертензии беременных, способствуя дисфункции и повреждению эндотелиальных клеток.

Оценивалась возможность использования измерения уровня TNF α в качестве предиктивного теста развития последующего гестоза. В I и II триместрах разницы в уровне TNF α не отмечалось, однако в начале III триместра был определен пороговый уровень TNF α , предшествующий развитию гестоза и составивший 10,13 пг/мл.

Интерлейкин-1 (IL-1). Под названием IL-1 объединены два полипептида: IL-1 α и IL-1 β , обладающие широким спектром провоспалительной, метаболической, физиологической, гемопозитической и иммунологической активности.

Интерлейкин-8 (IL-8) — представитель хемокинов. Хемокины — это группа хемотаксических гепаринсвязывающих молекул, в которую входят не менее 25 низкомолекулярных цитокинов, в том числе IL-8. Хемокины высвобождаются в очаге воспаления, связываются на поверхности эндотелия и вызывают повышение avidности интегринов на лейкоцитах в фазе «краевого стояния».

Как показали исследования последнего десятилетия, цитокины являются основным продуктом секреции клеток цитотрофобласта в условиях гипоксии *in vitro*; это наблюдение было подтверждено и с ворсинчатой тканью. Повышенная концентрация иммуноактивного TNF α была обнаружена в крови у беременных с гестозом. TNF α отвечает всем критериям медиатора эндотелиальной дисфункции: активирует эндотелий, стимулирует продукцию NO и митогенную активность. В эксперименте TNF α индуцирует эндотелиальные повреждения почечных клубочков.

Анализ литературы свидетельствует о том, что цитокинам принадлежит важная роль в нарушениях функций коагулянтной и антикоагулянтной систем, сопутствующих гестозу. Установлено, что при заболеваниях, сопровождающихся повышением содержания IL-1 и/или TNF α , даже без признаков воспаления, развивается гиперкоагуляция, связанная с повышением прокоагулянтных и подавлением антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия. IL-1 и IL-6 способствуют выделению эндотелиоцитами простаглицина, АДФазы, NO — мощных ингибиторов агрегации и адгезии тромбоцитов.

Цитокины являются основными циркулирующими эндотелий-активирующими молекулами при гестозе.

Анализ литературы свидетельствует о различных и нередко противоречивых данных, полученных исследователями разных стран при изучении роли цитокинов в патогенезе гестоза. Так, отмечено достоверное увеличение концентрации IL-8 и IL-6 в периферической крови у беременных с гестозом по сравнению с физиологически протекающей беременностью, тогда как в отношении концентрации IL-1 достоверных различий не обнаружено. Значительное увеличение концентрации в крови IL-6 и IL-1 α при сравнении аналогичных групп беременных отмечали I.A.Greerl и соавт. (1994). Они же указывают на отсутствие достоверных различий в концентрациях TNF α , IL-8,

IL-1 β . По данным других исследователей, увеличение содержания в периферической крови ряда провоспалительных цитокинов коррелирует с усилением степени тяжести гестоза.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН Л.А.Ивановой (2003) было проведено исследование концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-8 в периферической крови методом иммуноферментного анализа.

У беременных с гестозом легкой и средней степени уровни TNF α и IL-1 β в периферической и в пуповинной крови были значительно выше, чем у беременных без гестоза. При гестозе тяжелой степени и преэклампсии изменения в уровне этих провоспалительных цитокинов были недостоверными в связи с наличием как очень высоких, так и низких (в пределах нормы) значений TNF α и IL-1 β . Увеличение содержания цитокина IL-8 при гестозе в целом было недостоверным (табл. 3).

Однако при сочетанном гестозе уровень TNF α крови был значительно выше, чем при чистом. Уровень TNF α составил 288,98 \pm 109,3 нг/мл при чистом легком гестозе и 292,85 \pm 98,5 нг/мл при тяжелом. У беременных с вегетососудистой дистонией (ВСД) по гипертоническому типу уровень TNF α венозной крови был достоверно выше и при легком гестозе (932,99 \pm 164,1 нг/мл; $p < 0,01$), и при тяжелом (587,09 \pm 103,7 нг/мл; $p < 0,05$), так же как и у беременных с заболеваниями почек (867,14 \pm 114,7 нг/мл; $p < 0,01$ и 773,4 \pm 77,4 нг/мл; $p < 0,01$). При ГБ II–III стадии и при СД I и II типа уровень TNF α повышался при тяжелом гестозе (от 622,19 \pm 89,1 нг/мл, $p < 0,05$ до 834,59 \pm 127,6 нг/мл, $p < 0,01$ и от 516,45 \pm 108,7 до 696,16 \pm 116,7 нг/мл; $p < 0,05$).

Уровень цитокина IL-1 β в венозной крови у беременных с гестозом был достоверно повышен при легком и среднем гестозе во всех подгруппах, кроме беременных с легкой АГ (ВСД по гипертоническому типу). При этом максимальное содержание уровня IL-1 β в венозной крови отмечалось в крови у беременных, не имеющих сопутству-

Таблица 3

Уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови у беременных с гестозом

Уровни цитокинов, н/мл	Небеременные, n=10	Здоровые беременные, n=22	Гестоз легкой и средней степени тяжести, n=20	Гестоз тяжелый и преэклампсия, n=20
	1	2	3	4
TNF α	27,5 \pm 7,1	43,9 \pm 16,28	275,28 \pm 75,1*	209,78 \pm 188,85
IL-1 β	35,4 \pm 15,2	60,5 \pm 16,76	293,9 \pm 82,77**	88,2 \pm 39,81***
IL-8	50,1 \pm 4,5	50,04 \pm 13,52	52,63 \pm 20,0	51,58 \pm 11,17

Примечание: * – $p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; ** – $p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$; *** – $p_{3-4} < 0,05$.

ющей патологии – $403,75 \pm 104,8$ нг/мл ($p < 0,01$ по сравнению со здоровыми беременными). Несколько ниже этот показатель при легком гестозе отмечался у беременных с тяжелой АГ ($383,64 \pm 104,8$ нг/мл; $p < 0,01$), СД ($269,8 \pm 83,9$ нг/мл; $p < 0,05$) и заболеваниями почек ($192,0 \pm 60,2$ нг/мл; $p < 0,05$). При тяжелом гестозе уровень IL-1 β в крови снижался у всех беременных (от $72,2 \pm 29,4$ до $62,3 \pm 23,4$ нг/мл; $p < 0,05$ для подгрупп с чистым гестозом, тяжелой АГ и СД).

Уровень IL-8 в крови у беременных с чистым гестозом не имел тенденции к повышению ($46,5 \pm 14,4$ нг/мл при легком и $40,33 \pm 13,5$ нг/мл при тяжелом гестозе), так же как и при СД I и II типов (соответственно $52,68 \pm 12,7$ и $54,03 \pm 11,6$ нг/мл). У беременных с ВСД по гипертоническому типу наблюдалось достоверное повышение уровня IL-8 в крови только при тяжелом гестозе ($50,7 \pm 12,2$ нг/мл при легком и $87,98 \pm 10,4$ нг/мл при тяжелом гестозе; $p < 0,05$). У беременных с почечной патологией имело место постепенное увеличение уровня IL-8 при нарастании тяжести гестоза ($69,36 \pm 10,4$ нг/мл при легком гестозе и $87,98 \pm 9,3$ нг/мл при тяжелом гестозе; $p < 0,05$). У пациенток с ГБ II–III стадии отмечен максимальный уровень IL-8 при легком гестозе ($96,47 \pm 11,9$ нг/мл; $p < 0,05$), несколько сниженный при тяжелом гестозе ($78,9 \pm 15,1$ нг/мл).

Исследование интегринсодержащих лейкоцитов показало неоднородность их экспрессии в крови у беременных с различной степенью тяжести гестоза. По-видимому, хроническая активация иммунной системы, имеющая место при длительно текущем тяжелом гестозе, приводит к функциональному истощению этих иммунокомпетентных медиаторов эндотелиальной дисфункции.

В то же время цитокины, являясь различными белками-регуляторами со своими индивидуальными рецепторами и путями внутриклеточной сигнализации, могут проявлять разную степень активности в зависимости от характера сопутствующей гестозу патологии или ее отсутствия.

Молекулы межклеточной адгезии (адгезивные молекулы) – это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Молекулы адгезии расположены на поверхности клеток компактными «пятнами», или кластерами, и образуют участки многоточечного связывания. Адгезия клеток одного типа к клеткам другого типа может изменяться в результате увеличения числа молекул адгезии на клеточной поверхности либо при изменении их аффинности и/или авидности. Существуют два механизма увеличения числа молекул адгезии на поверхности клеток. У многих клеток большие запасы этих молекул хранятся во внутриклеточных везикулах, которые способны через несколько минут после активации устремляться к поверхности цитоплазматической мембраны. Другой механизм состоит в синтезе таких молекул *de novo* и переносе их на поверхность (процесс длится несколько часов).

По нашим данным, содержание в крови адгезивных молекул SICAM-1 (селективных) и SVCAM-1 (васкулярных) при гестозе увеличивается соответственно степени тяжести гестоза.

Система мононуклеарных фагоцитов выполняет две основные функции, осуществляемые двумя разными типами клеток костномозгового происхождения: «профессиональными» макрофагами, главная роль которых – устранение корпускулярных антигенов, и антигенпрезентирующими клетками (АПК), роль которых заключается в поглощении, обработке и представлении антигена Т-клеткам.

Приобретенные функциональные дефекты моноцитов/макрофагов могут стать причиной развития иммунокомплексной патологии. Дефекты очищения организма от иммунных комплексов (ИК) приводят к их накоплению в циркулирующей крови, осаждению в тканях в виде депозитов. Нейтрофилы инфильтрируют участки депозитов ИК и своими лизосомными ферментами повреждают базальную мембрану и другие ткани. ИК, содержащие IgG или IgM, активируют систему комплемента по классическому пути. ИК в очаге воспаления индуцируют секрецию цитокинов и вазоактивных медиаторов, которые тоже вносят свой вклад в патологический процесс.

В течение воспалительного процесса лейкоциты взаимодействуют не только с поверхностью эндотелиальных клеток, но и друг с другом. Лейкоциты из тока крови связываются с лейкоцитами, уже адгезированными к поверхности эндотелиальных клеток. В ответ на сосудистое повреждение тромбоциты адгезируют к субэндотелиальным структурам, образуя тромбоцитарный сгусток, представляя мембранную поверхность, которая поддерживает генерацию тромбина и фибрина. Нейтрофилы из тока крови связываются и совершают «rolling» («прокатывание») вдоль адгезированных тромбоцитов. Агонисты нейтрофилов вызывают «rolling» лейкоцитов и прочную связь их с поверхностью тромбоцитов. Адгезия активированных тромбоцитов к лейкоцитам повышает секрецию цитокинов, ТФ или других медиаторов лейкоцита. Такие взаимодействия могут как усиливать воспаление, так и активировать систему гемостаза. Дисрегуляция процессов адгезии и аккумуляции лейкоцитов вызывает повреждение ткани, в первую очередь эндотелиальной, что приводит к системной дисфункции эндотелия при различной патологии, в том числе при гестозе. Цитокины и молекулы адгезии играют в этом процессе огромное значение.

Л.А.Иванова (2002) провела исследование в периферической крови беременных количества (%) нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, содержащих адгезивные молекулы интегринов CD11 β /CD18 методом проточной цитометрии. Выявлено, что у беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми беременными имелось достоверно большее количество нейтрофилов и моноцитов, содержащих адгезивные молекулы CD11 β /CD18, кото-

Таблица 4

Количество нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, содержащих интегрины CD11 β /CD18, у беременных с гестозом

Количество клеток ($\times 10^9$) с CD11 β /CD18	Небеременные, n=10	Здоровые беременные, n=22	Гестоз легкой и средней степени тяжести, n=20	Гестоз тяжелый и преэклампсия, n=20
	1	2	3	4
Нейтрофилы	1,9 \pm 0,2	2,29 \pm 0,6	6,38 \pm 0,33*	2,52 \pm 0,59**
Моноциты	0,11 \pm 0,04	0,29 \pm 0,03***	0,44 \pm 0,04****	0,25 \pm 0,05*****
Лимфоциты	0,1 \pm 0,032	0,1 \pm 0,037	0,15 \pm 0,059	0,1 \pm 0,029

Примечание: * – $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; ** – $p_{3-4} < 0,001$; *** – $p_{1-2} < 0,01$; **** – $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; ***** – $p_{3-4} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,05$.

рые относятся к семейству интегринов и опосредуют прочную адгезию активированных лейкоцитов к эндотелию. При гестозе тяжелой степени и преэклампсии количество нейтрофилов и моноцитов, содержащих адгезивные молекулы CD11 β /CD18, достоверно снижалось, достигая значений, близких к норме. Количество лимфоцитов, содержащих адгезивные молекулы CD11 β /CD18, при гестозе существенно не изменялось (табл. 4).

Активация тромбоцитов и увеличение в крови маркеров и медиаторов эндотелиальной активации предшествуют клиническому проявлению гестоза за недели и месяцы.

Характер изменения содержания маркеров и медиаторов эндотелиального повреждения наряду с общепринятыми показателями тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и факторами коагуляции помогает уточнить степень тяжести гестоза, что в свою очередь помогает определить необходимый объем патогенетической терапии.

Ренин-ангиотензиновая система и эндогенный дигоксиподобный фактор (ЭДФ) в патогенезе гестоза

Ренин-ангиотензиновая система, первичный регулятор объема жидкости в организме, играет значительную роль в патогенезе гестоза. При этом ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – один из важнейших компонентов ренин-ангиотензиновой системы, осуществляющий конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, который в свою очередь является сильнейшим вазоконстриктором. Кроме того, АПФ осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации. Таким образом, АПФ является одним из ключевых звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, а следовательно, регуляции сосудистого тонуса. Ренин-ангиотензино-

вая и калликреин-кининовая системы функционируют в противоположных направлениях (рис. 4).

При нормально протекающей беременности имеет место стимуляция функции ренин-ангиотензиновой системы. Общепринято мнение, что при гестозе происходит дальнейшая активация ренин-ангиотензиновой системы, повышение уровня альдостерона и ангиотензина II, приводящие к сужению сосудов, задержке натрия и воды в организме. Однако, по альтернативной точке зрения, при гестозе уровень ангиотензина II относительно снижен и происходит гиперстимуляция рецепторов ангиотензина I посредством агонистически действующих по отношению к ним аутоантител. Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система спиральных артерий является посредником между перестройкой спиральных артерий и местной экспрессией ренина, АПФ и рецептора ангиотензина II.

При гестозе еще более выраженное выделение антидиуретического гормона (АДГ) и альдостерона усугубляет развитие отеков. Гипоксия почек, спазм почечных сосудов приводят к дополнительному выбросу ренина и соответственно повышению АД.



Рис. 4. Функции ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем и их взаимосвязь (Елисева Ю.Е., 2001).

Тем не менее, механизм возникновения сосудистого спазма при развитии гипертензивного синдрома при гестозе до сих пор полностью не объяснен. Согласно гипотезе Грейвса, в патогенез гипертензивного синдрома при гестозе вовлечен эндогенный дигоксиноподобный фактор (ЭДФ). Основными кандидатами на роль ЭДФ являются эндогенные оубаин и маринобуфагенин, обладающий высокой вазоконстрикторной активностью. В III триместре беременности при гестозе, многоплодной беременности, беременности, отягощенной СД, регистрируется повышение уровня ЭДФ в плазме. Показано, что ЭДФ принимает участие в регуляции сократимости миокарда и водно-солевого обмена. Компенсаторная выработка ЭДФ наблюдается в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, в том числе при объемзависимых формах гипертензии. Согласно современным представлениям, действие ЭДФ в организме млекопитающих направлено на угнетение активного транспорта натрия в проксимальных отделах почечных канальцев, способствуя тем самым усилению диуреза. Однако в более высоких концентрациях побочный эффект этой адаптационной реакции преобладает и происходит угнетение Na/K-АТФазы гладкомышечной стенки артериальных сосудов, что потенцирует вазоконстрикцию. Единичные клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности применения антител к дигоксину у беременных женщин с преэклампсией. Возможно, это обусловлено нейтритализацией плазменного и связанного с тканевыми рецепторами Na/K-АТФазы ЭДФ, что исключает его вазоконстрикторное действие.

Маринобуфагенин выделен из плазмы крови и мочи млекопитающих в острой фазе инфаркта миокарда у человека и при экспериментальной объемзависимой гипертензии у собак, специфически угнетает Na/K-АТФазу посредством связывания с α -1 субъединицей фермента и обладает необходимыми свойствами ЭДФ, в том числе высокой вазоконстрикторной активностью.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта А.К.Багровым и Д.А.Лопатиным проведены идентификация и изучение роли ЭДФ – маринобуфагенина в патогенезе гипертензивного синдрома при гестозе и разработаны эффективные методы его доклинической диагностики.

Из плазмы крови беременных женщин с гестозом и из мочи здоровых беременных женщин выделен и идентифицирован эндогенный регулятор активности фермента Na/K-АТФазы маринобуфагенин – новый фактор, играющий роль в патогенезе гипертензивного синдрома при гестозе. Впервые показано, что плазма крови беременных женщин с преэклампсией содержит критически высокие концентрации ЭДФ – маринобуфагенина, превышающие таковые значения более чем в 3 раза по сравнению с неосложненной беременностью и в 8 раз по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. По своим

иммунореактивным свойствам, данным тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии выделенный маринобуфагенин неотличим от вещества, выделенного из паротидных желез жабы *Bufo Marinus*. Показано, что физиологически протекающая беременность сопровождается трехкратным повышением концентрации маринобуфагенина в плазме и увеличением его суточной экскреции с мочой. Доказано, что концентрации маринобуфагенина, зарегистрированные *in vivo* в плазме крови беременных женщин с преэклампсией, вызывают стойкое сокращение магистральных сосудов человека *in vitro*, в частности а. *mesenterica* взрослого человека и а. *umbilicalis* пуповины новорожденного. Показано, что основное действие маринобуфагенина опосредовано угнетением Na/K-АТФазы мембраны гладкомышечной стенки сосуда.

Морфологические изменения в системах и органах

Гестоз представляет собой синдром, который оказывает негативное воздействие практически на все органы и системы организма матери. Наиболее распространенные патологические процессы, происходящие в плаценте, почках, головном мозге и других органах, сводятся к сосудистым эндотелиальным нарушениям и дисфункции. В течение многих десятилетий представления о морфологии гестозов складывались на основе секционных наблюдений наиболее тяжелых форм этого осложнения беременности. В настоящее время представления несколько изменились, расширились и дополнились в связи с применением биопсийного метода исследования почек, иммуногистохимического исследования плаценты.

Кровообращение и система крови. Отмечаются повышение общего периферического сопротивления сосудов, АГ, нарушение проницаемости сосудов, гиповолемия, централизация кровообращения (сужение периферических сосудов), снижение сердечного выброса.

При гестозе происходят гемоконцентрация и повышение вязкости крови. Повышена осмолярность крови. Наблюдаются повышение тромбогенного потенциала сосудов, депрессия фибринолиза. При тяжелых формах — тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Может происходить внутрисосудистый гемолиз.

Центральная нервная система (ЦНС). Спазм сосудов приводит к снижению мозгового кровотока. Отмечаются повышенная возбудимость ЦНС, мелкоочечные кровоизлияния. В тяжелых случаях могут развиваться субарахноидальные кровоизлияния, ишемический и геморрагический инсульт. К предполагаемому механизму развития эклампсии относятся: вазоспазм, ишемия, кровоизлияние, гипертензивная энцефалопатия, ДВС и отек мозга. Несмотря на аналогичные черты церебральной патологии эклампсии и гипертензивной энцефалопатии на фоне тромбоза, некроза фибриноидов церебральных артериол,

диффузных микроинфарктов и петехиальных (точечных) кровоизлияний, представляется очевидным, что гипертензивная энцефалопатия не является единственно возможной причиной различных осложнений со стороны ЦНС. Если ретинальные кровоизлияния, экссудаты и отек диска зрительного нерва представляют собой основные черты гипертензивной энцефалопатии, то такие изменения редко наблюдаются у страдающих эклампсией. Кроме того, не менее чем у 20% больных эклампсией не наблюдается повышение САД >140 мм рт.ст. или ДАД >90 мм рт.ст. Практически, отек мозга происходит у 20% пациентов с преэклампсией. Данные компьютерной томографии, полученные в результате обследования пациенток с эклампсией, подтверждают наличие у таких больных диффузного отека мозга, кровоизлияний и инфарктов. В последнее время изучение головного мозга женщин с эклампсией с помощью ядерного магнитного резонанса позволило выявить очаговые изменения, типичные для ишемии. Хотя механизм развития судорог, как и прежде, трактуется неоднозначно, по-видимому, их этиология зависит от взаимодействия таких факторов, как вазоспазм, микроинфаркты и отек.

Для состояния преэклампсии весьма характерно отклонение данных ЭЭГ от нормы: как правило, определяются растянутые замедленные ритмы (в форме θ - или Δ -волн). Предполагалось, что отклонение данных ЭЭГ от нормы напрямую связано с тяжестью гипертонических расстройств у матери и может служить подтверждением доводов в пользу того, что судороги представляют собой следствие корковых поражений, развивающихся в результате резкого повышения АД. Однако В. Sibai и соавт. (1991) не удалось установить какую-либо взаимосвязь между степенью повышения АД у матери и отклонением от нормы данных ЭЭГ. Вот почему остается неясной прямая взаимозависимость между судорогами на фоне эклампсии и тяжестью гипертонического расстройства у матери.

Причиной возникновения нарушений зрения при тяжелом гестозе может служить ишемия, обусловленная вазоспазмом церебральных артерий или отеком головного мозга в затылочной области. Прочие неврологические осложнения преэклампсии являются признаками повышенной церебральной возбудимости.

Почки. У большинства женщин с тяжелым гестозом наблюдается пониженная перфузия почек (снижение почечного кровотока) в легкой или средней форме, а также сниженная клубочковая фильтрация наряду с соответствующей повышенной концентрацией сывороточного креатинина. Происходит повышение проницаемости для белка, задержка натрия и воды, микротромбообразование в сосудах почек. В почках поражаются главным образом клубочки, которые несколько увеличиваются в размерах, набухают, становятся малокровными, капилляры полностью заполняют пространство капсулы. Просветы капилляров резко сужены или вообще не определяются вследствие ва-

куолизации и набухания эндотелия, приобретающего вид пенистых клеток. Возможны также сосудистые изменения в виде пролиферации и набухания эндотелия, отека меди, утолщения стенок артериол. Электронно-микроскопические исследования выделяют три вида изменений:

1) гломерулярный капиллярный эндотелиоз в виде набухания и вакуолизации эндотелия, гипертрофии эндотелиальных клеток и гиперплазии их ультраструктур;

2) гипертрофия или гиперплазия мезангиальных клеток с увеличением и интерпозицией мезангиума;

3) наличие депозитов — гранулярных и фибриллярных электронно-плотных масс, располагающихся субэндотелиально.

Все эти изменения в почках обратимы, сроки их персистирования могут колебаться от 9 дней до 2 лет. Несмотря на частое появление олигурии (диурез $< 20-30$ мл в час в течение 2 ч), развитие почечной недостаточности наблюдается редко. Острый тубулярный некроз часто является причиной возникновения обратимой почечной недостаточности, что имеет весьма благоприятный прогноз. Корковый некроз, который, однако, возникает редко, приводит к устойчивой почечной недостаточности.

Печень. Поражения печени издавна считались характерными для эклампсии. Причина дисфункции печени остается невыясненной, однако в любом случае такие изменения могут происходить из-за перипортального некроза печени, субкапсулярных кровоизлияний или депонирования фибрина в синусоидных капиллярах печени. Описаны посмертные изменения в печени у больных, погибших от эклампсии. Макроскопически в печени отмечены крупные ланкартообразные (в виде географической карты) кровоизлияния, нередко осложняющиеся прорывом капсулы и кровотечением в брюшную полость, а также очаговые или сливающиеся некрозы. Микроскопические изменения: центрлобулярные некрозы, окруженные лейкоцитарным валом, очаги перипортальных некрозов и геморрагии, тромбы из фибрина в синусоидах долек и капиллярах портальных трактов, плазматическое пропитывание и васкулиты в ветвях печеночных артерий. Все эти изменения носят характер шоковых и связаны с ДВС-синдромом.

Отмечается снижение синтеза альбумина, прокоагулянтов, антитромбина III, плазминогена. Происходит нарушение процессов детоксикации. Могут наблюдаться повышение уровня трансаминаз, гемолиз, активация протеолиза. Возможно также развитие жирового гепатоза, или острого стеатоза, желтухи смешанного генеза, некрозов печени. Может произойти спонтанный разрыв печени.

Органы дыхания. Происходит снижение жизненной емкости легких, повышение проницаемости легочных капилляров и гидростатического давления в легочных сосудах. Могут развиваться левожелудоч-

ковая недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, отек легких.

Другие органы. У пациенток с тяжелыми формами гестоза описаны также острые язвы желудка и кишечника с кровотечением из них, геморрагический панкреатит, некрозы в селезенке, гипопфизе, угнетение функции коры надпочечников.

Морфологические изменения в плаценте

При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечные пластинки участка спиральных артерий, питающих плаценту, вытесняется трофобластом и фибриносодержащим аморфным матриксом. Происходящие таким образом изменения обуславливают понижение давления в сосудистом русле и создают дополнительный приток крови, обеспечивающий потребности плода и плаценты.

При гестозе характерно отсутствие или неполное вторжение трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неполноценная плацента может провоцировать проникновение в кровотоки матери факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обуславливая тем самым дисфункцию многих систем организма.

При гестозе происходят значительные изменения ультраструктуры эндотелия капилляров ворсин хориона в сторону повышения их функциональной активности. Уже на ранних стадиях возникают нарушения микроциркуляции в терминальных ворсинах, которые усугубляются при прогрессировании гестоза. Морфологические особенности плаценты женщин, страдающих гестозом, характеризуются гиперплазией цитотрофобласта, утолщением цитотрофобластической мембраны и рассматриваются как результат гипоксии и ишемии органа, обусловленных спазмом и тромбозом сосудов. В ответ на малейшее повреждение эпителиального покрова ворсинчатого дерева, который является своеобразным аналогом эндотелиальной выстилки сосудистой системы, в местах десквамации синцитиотрофобласта оголяется базальный слой, что приводит к его расслоению, истончению и очаговой гибели.

Электронно-микроскопические исследования показывают, что в протоплазме эндотелия наблюдаются вакуолизация и образование электронно-плотных частиц. Иммунофлюоресцентным методом установлена идентичность электронно-плотных участков цитоплазмы и новообразованных нитей фибрина.

С целью идентификации электронно-плотного материала, обнаруженного в эндотелии сосудов плаценты с помощью электронной микроскопии, Т.И.Сепиашвили (2003), Л.Б.Зубжицкая (2005) провели иммуноморфологическое исследование с использованием специфич-

ческой сыворотки против фибриногена человека одних и тех же участков ткани. В результате проведенного исследования была выявлена высокая взаимосвязь между количеством фибриногена в эндотелии сосудов плаценты и степенью тяжести гестоза. Интенсивность люминесцентного свечения фибриногена была более выражена при тяжелом гестозе (++++ и ++++) по сравнению с легким гестозом (++) и слабо выражена у беременных без гестоза (+).

Сформированная плацента выполняет не только транспортную функцию, но и роль иммунного барьера. Трансплацентарный перенос от матери IgG и его фрагментов можно выявить с 21-й недели беременности в отличие от IgA и IgM, не проникающих к плоду. Процесс дифференцировки трофобласта сопровождается длительным экспонированием на наружную мембрану клеток отрицательно заряженных фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина. Одновременно с этим происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, характеризующегося высокой специфичностью связывания с фосфатидилсерином. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным фосфолипидам в 1000 раз сильнее, чем протромбина и фактора Ха. Аннексин V покрывает фосфатидилсерин, вытесняя факторы свертывания по типу ковра, давая местный антикоагулянтный эффект. Механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V включают блокировку АФА транспорта аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта и удаление аннексина V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Наличие у синцитиотрофобласта системы, как способствующей, так и препятствующей активации коагуляции в межворсинчатом пространстве, является предметом изучения исследователей в последние годы. Предположительно, аннексин V образует своеобразный «щит» на поверхности фосфолипидов, защищая их от контакта с факторами свертывания. Вытеснение аннексина V сопровождается обнажением фосфолипидов, инициацией процесса коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Результаты исследования, проведенного М.С.Зайнулиной (2005), позволили иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к аннексину V локализовать его в синцитиотрофобласте терминальных, промежуточных и стволовых ворсин, синцитиальных почках и капиллярах терминальных ворсин. У родильниц с тяжелым течением гестоза наблюдалось снижение интенсивности свечения положительного продукта реакции на аннексин V в синцитиотрофобласте терминальных, промежуточных и стволовых ворсин и неравномерное распределение продукта реакции по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, по данным М.С.Зайнулиной, экспрессия синцитиотрофобластом ТМ у родильниц с тяжелым гестозом была достоверно

снижена. Показатели экспрессии синцитиотрофобластом ТМ слабо коррелировали с величиной среднего АД, степенью повышения САД и ДАД относительно исходного, величиной протеинурии, весом плодов и оценкой новорожденных по шкале Апгар, что подтверждает патогенетическую взаимосвязь нарушения антикоагуляционного потенциала синцитиотрофобласта с гестозом. Показатели экспрессии синцитиотрофобластом ТМ имели также сильную корреляционную связь с содержанием в крови ТМ и фибронектина.

Было также выявлено достоверное снижение количества ворсин с экспрессией eNOS у родильниц с тяжелым течением гестоза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует в пользу дефицита оксида азота в межворсинчатом пространстве. Эти данные совпадали с результатами, полученными другими исследователями, выявившими нарушение биосинтеза оксида азота в плаценте при гестозе (Габелова К.А., 1999). Экспрессия синцитиотрофобластом эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) у обследованных женщин сильно коррелировала с величиной протеинурии, а также с весом плодов и оценкой новорожденных по шкале Апгар, что указывает на патогенетическую взаимосвязь состояния системы синтеза оксида азота в синцитиотрофобласте с внутриутробным состоянием плода.

В работах НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, посвященных изучению плацент при гестозе, указывается на наличие в плацентарных тканях осажденных иммунных комплексов (Зубжичкая Л.Б., Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г., 1999). Обнаруженные в плацентах беременных с гестозом иммунные комплексы (ИК) были локализованы на мембранах синцитиотрофобласта, на эндотелии сосудов ворсин хориона и хориальной пластине. Цитокины IL-8 и IL-1 также выявлены на этих структурах. По результатам гистологического исследования, в зонах локализации фиксированных ИК и цитокинов наблюдалось усиление инволютивно-дистрофических процессов: разрушение синцитиотрофобласта, массивные отложения фибриноида, очаги некроза и кровоизлияний в базальной пластине, лимфоидная инфильтрация, отмечалось утолщение стенок средних и мелких сосудов плаценты с облитерацией их просвета и развитием ангиоматоза.

При изучении материала методом электронной микроскопии основное внимание обращалось на структурные элементы ворсин хориона – синцитиотрофобласт, микроворсинки синцитиотрофобласта, элементы стромы и эндотелий сосудов. При физиологической беременности в большинстве случаев у ворсин хориона микроворсинки были сохранены, встречались разрушенные органеллы синцития, чаще митохондрии. В синцитии часто определялись нефункционирующие синцитиальные узелки, а также клетки стромы на начальных стадиях дегенерации. В ряде случаев обнаруживалась компенсаторная

васкуляризация ворсин хориона. Стенки эндотелиоцитов были гладкими или неровными и имели многочисленные выросты в виде пупырьков и выпячиваний, т.е. наблюдались картины экзоцитоза и эндоцитоза. Микроворсинки эндотелия были сохранены. При легком гестозе в большинстве исследованных ворсин обнаружено повреждение синцитиотрофобласта, что проявлялось в его уплощении и отложении электронно-плотного материала на поверхности микроворсинок. Значительное разрушение синцития наблюдалось еще при сохранившихся клетках стромы, которые имели характерную ультраструктуру и включения – липиды, гликоген. В большинстве случаев при легком гестозе в эндотелии сосудов определялся электронно-плотный материал, а также локальное разрушение мембран эндотелия. При тяжелом гестозе определялось интенсивное развитие патологического процесса не только в синцитии, но и в клетках стромы, что приводило к ее некрозу.

Среди клеток, составляющих ворсинки хориона, к синтезу и продукции цитокинов способны различные клеточные популяции, включая клетки трофобласта, мезенхимальные клетки и резидентные макрофаги. Обнаруженная сходная локализация ИК и цитокинов на поврежденных структурах плацентарной ткани (мембранах синцитиотрофобласта, эндотелии сосудов ворсин хориона и хориальной пластине) позволяет предположить, что ИК индуцируют определенные клетки (в частности эндотелиоциты) к синтезу цитокинов *in vivo*. Фиксация ИК и цитокинов сопровождается нарушением иммунного гомеостаза и возникновением иммунопатологического процесса в тканях плаценты, что приводит к плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности. При естественном «старении» плаценты первыми начинают разрушаться синцитиотрофобласт и элементы стромы. Сосуды поражаются в меньшей степени. При гестозе разрушению подвергаются в равной степени сосуды и синцитиотрофобласт, а строма вовлекается позднее. При тяжелых формах гестоза происходит интенсивное разрушение мембран синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов.

Обобщая вышеизложенное, нам представляется, что при легком гестозе как в плацентарном комплексе, так и в материнском кровотоке нарушается каскад регуляторных событий и межклеточных взаимодействий, приводящих к чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток и, как следствие, повреждению тканей организма, в первую очередь эндотелиальной. Экстрагенитальная патология в большой степени определяет характер межклеточных взаимодействий. Тяжелый гестоз характеризуется более глубокими нарушениями функциональной активности иммунокомпетентных клеток, баланса системы гемостаза и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах. В плацентарной ткани при гестозе происходят массивные отложения ИК на эндотелии сосудов плаценты,

синцитиотрофобласте, хориальной пластине и стимуляция ИК продукции цитокинов.

Рекомендуемая литература

- Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство. — СПб.: Н.-Л, 2002. — 432 с.
- Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н.* К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журнал акуш. и жен. болезней. — 1998. — №1. — С. 19–23.
- Айламазян Э.К., Тарасова М.А.* Иммунологические методы прогнозирования и диагностики позднего токсикоза беременных // Акуш. и гин. — 1986. — №6. — С. 39–41.
- Аляутдина О.С., Смирнова Л.М., Брагинская С.Г.* Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбогеморрагических осложнений // Акуш. и гин. — 1999. — №2. — С. 18–23.
- Астраух Н.В., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Кудряшова А.В.* Характеристика иммунного ответа в интерфазе мать-плод при гестозе // Дни иммунологии в СПб. Медицинская иммунология: СПб. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 272.
- Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И., Тлепушук И.К.* Физиология системы гемостаза. — М.: Медицина, 1995. — 243 с.
- Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А.* Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки развития плода // Акуш. и гин. — 1999. — №5. — С. 15–17.
- Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Соболев К.Э. и др.* Изменения уровня тканевого активатора пламиногена и его активности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1995. — №3. — С. 9–12.
- Бобков В.М., Зубарик С.А.* Ультраструктура плацентарного барьера при декомпенсированном сахарном диабете // Вопр. охр. мат. и детства. — 1977. — №1. — С. 45–48.
- Васильева З.Ф., Шабалин В.Н.* Иммунологические основы акушерской патологии. — М.: Медицина, 1984. — 192 с.
- Ванин А.Ф.* Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. — 1998. — №7. — С. 867–869.
- Ванхутте П.М.* Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. — 1996. — №11. — С. 71–79.
- Ветров В.В.* Гомеостаз у беременных с гестозом // Акуш. и гин. — 1998. — №3. — С. 12–14.
- Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И.* О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // Акуш. и гин. — 1998. — №3. — С. 13–15.
- Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др.* Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. По материалам International Journal on Immunorehabilitation. — April 2000. — Vol. 2, №1. — С. 175–185.
- Габелова К.А., Арутюнян А.В., Зубжицкая Л.Б. и др.* Фиксированные иммунные комплексы и NO-синтезазная активность плаценты при гестозе // Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2000. — №1. — С. 22–24.
- Гомазков О.А.* Эндотелий — «эндокринное дерево» // Природа. — 2000. — №5. — С. 38–46.
- Гомазков О.А.* Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиоваск. тер. проф. — 2003. — №4. — С. 11–15.
- Джумаева Л.М.* Нарушения систем гемостаза у больных с тяжелыми формами позднего токсикоза // Актуальные вопросы гематологии в клинической практике: Сб. трудов. — М.: Медицина, 1987. — С. 83–84.
- Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: Учебное пособие / Под ред. Э.К.Айламазяна, Н.Н.Петрищева. — СПб.: Изд. СПбГУ. — 1999. — 18 с.*

- Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы мед. химии. — 2001. — №1. — С. 43–54.
- Железнов Б.И., Авдеева Т.В. Ежова Л.С. Структурные и гистохимические изменения плаценты при позднем токсикозе беременных // Акуш. и гин. — 1981. — №3. — С. 13–16.
- Зазерская И.Е. Определение функциональной и метаболической активности тромбоцитов при позднем токсикозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л.: Б.и., 1991.
- Зайнулина М.С., Мозговая Е.В., Ниаури Д.А. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом II // Журнал акуш. и жен. болезней. — 1999. — №3. — С. 22–24.
- Зайнулина М.С. Особенности действия клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у беременных с поздним токсикозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 1995. — 20 с.
- Зайнулина М.С., Ниаури Д.А., Мозговая Е.В., Зазерская И.Е. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: Метод. рекомендации. — СПб.: Б.и., 1999. — 18 с.
- Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журн. акуш. и женск. болезней. — 1997. — №1. — С. 59–62.
- Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие под ред. Э.К.Айламазяна, Н.Н.Петрищева. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2005. — 46 с.
- Зайнулина М.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.: Б.и., 2005. — 41 с.
- Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — №9. — С. 68–76.
- Зубжицкая Л.Б. Иммунные комплексы в плаценте и сыворотке крови как биологические индикаторы экологических и других неблагоприятных воздействий на беременную женщину: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М.: Б.и., 1996. — 27 с.
- Зубжицкая Л.Б., Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. Роль иммунных комплексов в акушерской патологии при влиянии производственных и других неблагоприятных факторов на беременных женщин // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1999. — №4. — С. 27–32.
- Зубжицкая Л.Б., Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. и др. Электроно-микроскопическое и иммуноморфологическое исследование плаценты при генитальном микоплазмозе // Архив патологии. — 1997. — №2. — С. 17–22.
- Зубжицкая Л.Б., Айламазян Э.К., Парусов В.И. и др. Выявление *Chlamydia trachomatis* в плаценте методом электронной микроскопии и патогенное влияние иммунных комплексов на плацентарный барьер // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1997. — №1. — С. 25–29.
- Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии // СПб: Нормдиздат. — 2005. — 339 с.
- Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлин. — СПб.: Фолиант, 2000 — 568 с.
- Иммунологические методы / Под ред. Г.Фриделя. — М., 1987.
- Иванова Л.А., Кисина Т.Е., Мозговая Е.В. Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза // Акт. в-сы клин. и эксп. м-ны. — 2002: Сб. тезисов. — СПб.: СПбМАПО. — 2002. — С. 200.
- Казаков А.А., Анциферова М.А. Влияние IL-1a на функциональную активность фагоцитов // Дни иммунологии в СПб. Медицинская иммунология: Сборник. — СПб., 2002. — Т. 4, №2.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И.Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.

- Криворучко А.Ю.* Роль системы плацентарных цитокинов в патогенезе позднего гестоза: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: Б.и., 2001. – 167 с.
- Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В.* Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии // Журн. акуш. и женск. бол. – 2000. – №4. – С. 82–85.
- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е.* Введение // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: Материалы междунар. симп. – М., 1998. – С. 5–7.
- Кулаков В.И., Голубев В.А.* Основные направления научных исследований по гинекологии в 90-е годы // Акушерство и гинекология. – 1995. – №3. – С. 3–5.
- Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза: Сб. науч. тр. – СПб.: СПбГМУ, 1998. – 87 с.
- Лопатин Д.А.* Роль эндогенного дигоксиподобного фактора маринобуфагенина в патогенезе гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: Б.и., 2001. – 21 с.
- Любавина А.Е., Зубжичская Л.Б., Белянин В.Л.* Некоторые иммуноморфологические изменения в плаценте при сифилисе у беременных // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. – №1. – С. 23–25.
- Макацария А.Д., Баймурадова С., Бицадзе В.О., Безбородова Е.* Новый взгляд на патогенез сосудистых и внутрисосудистых расстройств при гестозе // Мат-лы III Росс. форума «Мать и дитя». – М.: МИК, 2001. – С. 105–107.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.
- Макацария А.Д., Мухитдинова Т.К., Мищенко А.Л., Алиев С.Н.* Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатии в акушерской практике (клиническая лекция) // Акуш. и гин. – 1990. – №6. – С. 11–16.
- Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.* Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – №7. – С. 992–1006.
- Махмудходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Радионченко А.А. и др.* Роль атопического воспаления в патогенезе гестоза у беременных с бронхиальной астмой // Иммунология репродукции. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 281.
- Медведева М.В., Медведев О.С.* Фармакология эндотелийзависимых сосудистых реакций // Фармакол. и токсикол. – 1988. – №5. – С. 92–101.
- Медвинский И.Д.* Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – №1.
- Милованов А.П., Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г. и др.* Плацента – регулятор гемостаза матери // Акуш. и гин. – 2001. – №3. – С. 3–6.
- Мозговая Е.В.* Особенности состояния тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: Б.и., 1997.
- Мозговая Е.В.* Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: Б.и., 2004. – 40 с.
- Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др.* Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. – 32 с.
- Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др.* Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – №6. – С. 202–205.
- Мурашко Л.Е., Нецеевская М.А., Верясов В.Н. и др.* Прогностические критерии развития гестоза // Проблемы беременности высокого риска: Сб. докл. Междунар. семинара. – М., 1999.
- Павлов О.В., Лалаян Д.В., Ожиганова И.Н., Сельков С.А.* Секретция цитокинов тканью ворсинчатого хориона при различных исходах беременности // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 281–282.

- Павлов О.В., Сельков С.А., Селютин А.В. и др.* Секретия фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 плацентарными макрофагами *in vitro* при различных исходах беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, №7. – С. 97–100.
- Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995.
- Папаян Л.П., Князева Е.С.* Д-димер в клинической практике: Пособие для врачей / Под ред. Н.Н.Петрищева. – СПб.: Инсайт-полиграфик, 2002.
- Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы; Под ред. Лилли Л. / Пер. с англ. яз. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 584 с.
- Патрушев Л.И.* Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики // Русский медицинский журнал. – 1998. – №3. – С.11–14.
- Патрушев Л.И.* Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, №3.
- Петрищев Н.Н.* Тромборезистентность сосудов. – СПб.: АНТ-М, 1994. – 130 с.
- Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др.* Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* Физиология и патофизиология эндотелия. – С. 4–38. // В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Петрищева Н.Н. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
- Петрищев Н.Н., Папаян Л.П.* Гемостаз: Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. – СПб., 1999. – 117 с.
- Проблемы беременности высокого риска: Материалы международного семинара. – М.: Б.и., 1999.
- Пчелкина И.Б., Момот А.П.* Нарушения в системе гемостаза при позднем токсикозе и их коррекция // Акуш. и гин. – 1990. – №1. – С. 41–43.
- Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И.* Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Рос. кард. журнал. – 2005. – №2. – С. 26–31.
- Репина М.А., Коньчева Е.А.* Состояние гемостаза у беременных с гестозом // Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии: Сб. трудов. – СПб.: Б.и., 1995. – С. 157–159.
- Реутов В.П.* Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. – 1999. – №5. – С. 634–651.
- Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д.* Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
- Свечников П.Д.* Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 21 с.
- Сельков С.А., Павлов О.В., Селютин А.В.* Цитокиновая сеть и макрофаги в регуляции родовой деятельности // Бюллетень экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, №6. – С. 604–610.
- Сениашвили Т.И.* Изменения морфоструктуры эндотелия плацентарных сосудов и дисбаланс в фибринолитическом звене гемостаза у беременных с гестозом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – №2. – С. 22–26.
- Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н.* Гестоз – болезнь адаптации. – Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. – 208 с.
- Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А.* Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. – №2.
- Сидорова И.С.* Поздний гестоз. – М.: Б.и., 1996. – 201 с.
- Солпов А.В., Витковский Ю.А., Кузник Б.И.* Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Дни иммунологии в СПб. Медицинская иммунология: Сборник. – СПб., 2002. – Т. 4, №2.
- Супряга О.М.* Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гин. – 1995. – №6. – С. 5–9.

- Тотоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
- Федорова М.В., Калашикова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М: Медицина, 1986. – 252 с.
- Цитокины. Воспаление. Иммуитет: Материалы международной научно-практической школы-конференции. – СПб: Медмассмедиа, 2002. – Т. 1, №2. – 176 с.
- Щачкина С.В. Маркеры повреждения эндотелия и их роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности: Дис. ... канд. мед. наук. – М., ММА им. И.М. Сеченова, 1998.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. – М.: М-на, 1999. – 608 с.
- Adams E.M., MacGillivray I. Long-term effect of pre-eclampsia on blood pressure // *Lancet*. – 1961. – Vol. 2. – P. 1373–1375.
- Anker S.D., Egeer K.R., Volk H.D. et al. Elevated soluble CD14 receptor and altered cytokines in chronic heart failure // *Amer. J. Cardiol*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1426–1430.
- Anumba D.O.C., Robson S.C., Boys R.J., Ford G.A. Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 1999. – Vol. 277 (2). – P. 848–854.
- Aoki K., Kajiura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 1340–1342.
- Arbogast B.W., Leeper S.C., Merrick R. D. et al. Hypothesis: which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 340–341.
- Armstrong V.W., Wieland E., Diedrich F. et al. Serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein in pre-eclampsia and coronary heart disease // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1570.
- Arngrimsson R., Bjornsson H., Geirsson R.T. et al. Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome // *Hypertens Pregnancy*. – 1995. – Vol. 14. – P. 27–38.
- Arnoux D., Boutiere B., Sanmarco M. Antiphospholipid antibodies: clinical significance and biological diagnosis // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 2000. – Vol. 58, №5. – P. 557–574.
- Aust S.D., Koppenol W.H. Transition metals in oxidative stress: an overview // *Oxidative damage and repair: chemical, biological and medical aspects* / Ed. K.J.A.Davies. – Oxford: Pergamon Press, 1990. – P. 802–807.
- Bae J.H., Bassenge E., Kim K.B. et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 155. – P. 517–523.
- Bardeguet A.D., McNerney R., Friery M. et al. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy // *Obstet. Gynecol*. – 1991. – Vol. 77. – P. 859–862.
- Barker D.J. Fetal origins of cardiovascular disease // *Ann. Med*. – 1999. – Vol. 31(1). – P. 3–6.
- Bartha J.L., Romero-Carmona R., Escobar-Llompert M. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia // *International J. of Obstetrics Gynaecology*. – 2001. – Vol. 108, №12. – P. 1272–1276.
- Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.J. et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1905–1910.
- Basaran Y., Basaran M.M., Babacan K.F. et al. Serum tumor necrosis factor levels in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris // *Angiology*. – 1993. – Vol. 44. – P. 332–337.
- Bashford M.T., Hefler L.A., Vertrees T.W. et al. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2001. – Vol. 184. – P. 1345–1351.
- Bayhan G., Atamer Y., Atamer A. et al. Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. – 2000. – Vol. 27, №2. – P. 142–146.

- Becker B.F.* Towards the physiological function of uric acid // *Free Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 615–631.
- Benjamin E., Leibowitz A.B., Oropello J. et al.* Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for 'sepsis' syndrome // *Crit. Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – P. 680–683.
- Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P.* Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, №5. – P. 1582–1588.
- Berman S.* Observations in the toxemic clinic, Boston Lying-in Hospital, 1923–30 // *N. Engl. J. Med.* – 1930. – Vol. 203. – P. 361–365.
- Bertele V., Mussoni L., del Rosso G. et al.* Defective fibrinolytic response in atherosclerotic patients-effect of iloprost and its possible mechanism of action // *Thromb. Haemost.* – 1988. – Vol. 60. – P. 141–144.
- Bian K., Murad F.* Nitric oxide (NO) – biogenesis, regulation, and relevance to human diseases // *Frontiers in Bioscience.* – 2003. – Vol. 8. – P. 264–278.
- Bird P.* Thrombomodulin // *Haematol. Rev.* – 1996. – Vol. 9. – P. 251–274.
- Blumenfeld Z., Brenner B.* Thrombophilia-associated pregnancy wastage // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 765–774.
- Boffa M.C., Valsecchi L., Fausto A. et al.* Predictive value of plasma thrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 79, №6. – P. 1092–1095.
- Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.* Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168.
- Bontis J., Vavilis D., Agorastos T. et al.* Maternal plasma level of thrombomodulin is increased in mild preeclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1995. – Vol. 60, №2. – P. 139–141.
- Bouvier C.A., Gayner E., Cintron L.R.* Circulating endothelium as an indication of vascular injury // *Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl.* – 1970. – Vol. 40. – P. 163.
- Boyd P.A., Lindenbaum R.H., Redman C.W.* Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 425–427.
- Branch D.W., Mitchell M.D., Miller E. et al.* Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 645–646.
- Brunner H., Cockroft J.R., Deanfield J. et al.* Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 233–246.
- Buhimschi C., Yallampalli K., Chwalisz et al.* Pre-eclampsia-like conditions produced by nitric oxide inhibition: Effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 2723–2730.
- Burrows T.D., King A., Loke Y.W.* Expression of adhesion molecules by endovascular trophoblast and decidual endothelial cells: implications for vascular invasion during implantation // *Placenta.* – 1994. – Vol. 15. – P. 21–33.
- Burrows T.D., King A., Loke Y.W.* Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin or fibronectin // *Hum. Reprod.* – 1993. – Vol. 8. – P. 475–84.
- Buttke T.M., Sandstrom P.A.* Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* – 1994. – Vol. 15. – P. 7–10.
- Cadet P., Rady P.L., Tying S.K. et al.* Interleukin-10 messenger ribonucleic acid in human placenta: implications of a role for interleukin-10 in fetal allograft protection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 25–29.
- Carosella E.D., Dausset J., Kirszenbaum M.* HLA-G revisited // *Immunol. Today.* – 1996. – Vol. 17. – P. 407–409.

- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
- Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al.* Association of Maternal Endothelial Dysfunction With Preeclampsia // *J.A.M.A.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1607–1612.
- Chappell L.C., Seed P.T., Briley A.L. et al.* Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 810–816.
- Cheeseman K.H., Slater T.F.* An introduction to free radical biochemistry // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 481–493.
- Chen G., Wilson R., Wang S.H. et al.* Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 104. – P. 154–159.
- Chesley L.C.* History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 27. – P. 801–820.
- Chesley L.C., Annilo J.E., Cosgrove R.A.* The remote prognosis of preeclamptic women: sixth periodic report // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1976. – Vol. 124. – P. 446–459.
- Chesley L.C., Annilo J.E., Cosgrove R.A.* The familial factor in toxemia of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1968. – Vol. 32. – P. 303–311.
- Chmielewska J., Ranby M., Wiman B.* Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma // *Thromb. Res.* – 1983. – Vol. 31. – P. 427–436.
- Chua S., Wilkins T., Sargent I. et al.* Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 973–979.
- Clark D.A.* Cytokines, decidua, and early pregnancy // *Oxf. Rev. Reprod. Biol.* – 1993. – Vol. 15. – P. 83–111.
- Cockell A.P., Poston L.* Flow-Mediated Vasodilatation is Enhanced in Normal Pregnancy but Reduced in Preeclampsia // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 247–251.
- Conrad K.P., Benyo D.F.* Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia // *Am. J. Reprod. Biol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 240–249.
- Conrad K.P., Joffe G.M., Kruszyna H. et al.* Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats // *FASEB J.* – 1993. – Vol. 7. – P. 566–571.
- Cortellaro M., Cofrancesco E., Boschetti C.* Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients: a case-control study // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1412–1417.
- Coutifaris C., Kao L., Sehdev H.M. et al.* E-Cadherin expression during the differentiation of trophoblasts // *Development*. – 1991. – Vol. 113. – P. 767–770.
- Cross J.C.* Trophoblast function in normal and preeclamptic pregnancy // *Fetal Matern. Med. Rev.* – 1996. – Vol. 8. – P. 57–66.
- Damsky C.H., FitzGerald M.L., Fisher S.J.* Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 89. – P. 210–222.
- Damsky C.H., Librach C., Lim K.H. et al.* Integrin switching regulates normal trophoblast invasion // *Development*. – 1994. – Vol. 120. – P. 3657–3666.
- Davidge S.T., Hubel C.A., Brayden R.N. et al.* Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 79. – P. 897–901.
- Davidge S.T., Stranko J.P., Roberts J.M.* Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1008–1013.
- Davis J.R., Giardina J.B., Green G.M.* Reduced endothelial NO-cGMP vascular relaxation pathway during TNF-alpha-induced hypertension in pregnant rats // *American Journal of Physiology*. – 2002. – Vol. 282, №2. – P. R390–399.

- De Boer J.P., Abbink J.J., Brouwer M.C. et al.* PAI-1 synthesis in the human hepatoma cell line hepG2 is increased by cytokines – evidence that the liver contributes to acute phase behaviour of PAI-1 // *Thromb. Haemost.* – 1991. – Vol. 65. – P. 181–185.
- De Groot C.J.M., O'Brien T.J., Taylor R.N.* Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 24–29.
- De Keulenaer G., Ushio-Fukai M., Ishizaka M. et al.* TNF-alpha activates a p22phox-containing NADH oxidase in vascular smooth muscle cells // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1–44.
- De Nucci G., Thomas R., D'Oreleans-Juste P. et al.* Pressor effects of endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85. – P. 9797–9800.
- Dekker G.A.* Oral tolerization to paternal antigens and preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 516.
- Dekker G.A., Kraayenbrink A.A.* Oxygen free radicals in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164. – P. 73.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 1359–1375.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* The immunology of preeclampsia // *Semin. Perinatol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 24–33.
- Dichek D., Quertemous T.* Thrombin regulation of mRNA levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured umbilical vein endothelial cells // *Blood.* – 1989. – Vol. 74. – P. 222–228.
- Divers M.J., Bulmer J.N., Miller D., Lilford R.J.* Beta 1 integrins in third trimester human placenta: no differential expression in pathological pregnancies // *Placenta.* – 1995. – Vol. 16. – P. 245–260.
- Dohi Y., Ohashi M., Sugiyama M. et al.* Circulating thrombomodulin levels are related to latent progression of atherosclerosis in hypertensive patients // *Hypertens Res.* – 2003. – Vol. 26, №6. – P. 479–483.
- Dorup I., Skajaa K., Sorensen K.E.* Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, №3. – P. 821–825.
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Theroux P.* Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3227–3233.
- Edouard D.A., Pannier B.M., London G.M. et al.* Venous and arterial behavior during normal pregnancy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 274 (5). – P. 1605–1612.
- Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T.* Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167. – P. 440–447.
- Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T.* Increased lipolytic activity of sera from pre-eclamptic women due to the presence of a lysophospholipase // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1993. – Vol. 53. – P. 733–739.
- Endresen M.J., Tosti E., Heimli H. et al.* Effects of free fatty acids found increased in women who develop pre-eclampsia on the ability of endothelial cells to produce prostacyclin, cGMP and inhibit platelet aggregation // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54. – P. 549–557.
- Esmon C.T., Taylor F.B., Snow T.R.* Protein C pathway // *Thrombolysis: basic contributions and clinical progress* / Eds. E.Haber, E.Braunwald. – N.-Y.: Mosby-Year Book, 1991. – P. 81–89.
- Estelles A., Gilbert J., Keeton M. et al.* Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 143–150.

- Estelles J., Gilabert J., Aznar D.J. et al.* Changes in plasma levels of type 1 and 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 1996. – Vol. 22. – P. 9–16.
- Esterbauer H., Wäg G., Puhl H.* Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 566–576.
- Evans M., Anderson R.A., Graham J. et al.* Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1773–1779.
- Falkowski B., Soszka J., Soszka T., Piszka J.* The clinical value of determination of fibronectin: the endothelium lesion marker in EPH-gestosis // *Ginekologia Polska.* – 2000. – R. 71, №5. – S. 387–394.
- Ferrari K., Bachetti T., Confortini R. et al.* Tumor necrosis factor soluble receptor in patients with various degree of congestive heart failure // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1479–1486.
- Fisher S.J., Damsky C.H.* Human cytotrophoblast invasion // *Semin. Cell Biol.* – 1993. – Vol. 4. – P. 183–188.
- Francis G.S.* TNF- α and Heart Failure. The Difference Between Proof of Principle and Hypothesis Testing // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3213–3214.
- Friedl H.P., Till G.O., Ryan U.S., Ward P.A.* Mediator-induced activation of xanthine oxidase in endothelial cells // *FASEB J.* – 1989. – Vol. 3. – P. 2512–2518.
- Fukao H., Matsuo O.* Analysis of tissue-type plasminogen activator receptor (t-PAR) in human endothelial cells // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1998. – Vol. 24, №3. – P. 269–273.
- Fukao H., Matsuo O.* Antithrombotic regulation in human endothelial cells by fibrinolytic factors // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, №1. – P. 33–38.
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
- Garzetti G.G., Tranquilli A.L., Cugini A.M. et al.* Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 81. – P. 337–340.
- Gervasi M-T., Chaiworapongsa T. et al.* Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 792–797.
- Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M. et al.* Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2473–2478.
- Giaid A., Gibson S.J., Ibrahim N. et al.* Endothelin-1 and endothelin-derived peptide are expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 7634–7638.
- Giardina J.B., Green G.M., Cockrell K.L. et al.* TNF-alpha enhances contraction and inhibits endothelial NO-cGMP relaxation in systemic vessels of pregnant rats // *American Journal of Physiology.* – 2002. – Vol. 283, №1. – P. R130–143.
- Gilabert E.J., Keeton M., Eguchi Y. et al.* Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 143–150.
- Gilabert J., Estelles A., Grancha S. et al.* Fibrinolytic system and reproductive process with special reference to fibrinolytic failure in preeclampsia // *Human Reproduction.* – 1995. – Vol. 10. – P. 121–131.
- Giudice L.C.* Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 61. – P. 1–17.
- Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L. et al.* Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 43–49.
- Glueck C.J., Wang P., Fontaine R.N. et al.* Plasminogen activator inhibitor activity: An independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome // *Metabolism.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1589–1595.

- Goeschen K., Henkel E., Behrens O.* Plasma prostacycline and thromboxane concentration in 160 normotensive, hypotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the post partum period // *J. Perinat. Med.* – 1993. – Vol. 21 (6). – P. 481–489.
- Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. et al.* Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with preeclampsia // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 88–95.
- Goldstein D.P., Berkowitz R.S.* Current management of complete and partial molar pregnancy // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 39. – P. 39–46.
- Goodwin J.S., Cuypers J.* Regulation of the immune response by prostaglandins // *J. Clin. Immunol.* – 1983. – Vol. 3. – P. 295–315.
- Grancha E.S., Gilabert J., Thinnis T. et al.* Abnormal expression of plasminogen activator inhibitors in patients with gestational trophoblastic disease // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 149. – P. 1229–1239.
- Grandone E., Margaglione M., Cappucci G.* Antiphospholipid antibodies in an obstetric ward: a cross – sectional study // XV congress of the international society on thrombosis and haemostasis in Jerusalem, Israel: abstracts. – *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 73, №6. – abst. 1547.
- Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T. et al.* Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, №3, Pt 2. – P. 718–722.
- Greer I.A., Lyall F., Perera T. et al.* Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 937–940.
- 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 // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 134, №4. – P. 164–171.
- Gris J.C., Neuveu S., Mares P.* Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology // *J. Lab. Clin. Med.* – 1993. – Vol. 122. – P. 606–615.
- Gris J.C., Ripart-Neveu S., Maugard C.* Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) study // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1096–1103.
- Gross S.S., Levi R.* Tetrahydrobiopterin synthesis. An absolute requirement for cytokine-induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 2722–2729.
- Hahn S., Zhong X.Y., Burk M.R. et al.* Both maternal and fetal cell-free DNA in plasma fluctuate // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 41–44.
- Haig D.* Genetic conflicts in human pregnancy // *Q. Rev. Biol.* – 1993. – Vol. 68. – P. 495–532.
- Halligan A., Bonnar J., Sheppard B. et al.* Haemostatic, fibrinolytic, and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 488–492.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Cross C.E.* Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1992. – Vol. 119. – P. 598–620.
- Halliwell B.* Free radicals, reactive oxygen species, and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1989. – Vol. 70. – P. 737–757.
- Hambrecht R., Wolf A., Gielen S. et al.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 454–460.
- Hamsten A., de Faire U., Wdlius G., et al.* Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 3–9.
- Hart C.L., Hole D.J., Smith G.D.* Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1999–2007.

- Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K. et al.* The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 81, №3. – P. 208–213.
- Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K. et al.* Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia // *Eur. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 69, №5–6. – P. 297–302.
- Hayward C., Livingstone J., Holloway S. et al.* An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 50. – P. 749–757.
- Herrick W.W., Tillman A.J.B.* The mild toxemias of late pregnancy: their relation to cardiovascular and renal disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1936. – Vol. 31. – P. 832–844.
- Higgs G.A., Vane J.R.* Inhibition of cyclooxygenase and lipooxygenase // *Br. Med. Bull.* – 1983. – Vol. 39. – P. 265–270.
- Hingorani A.D., Cross J., Kharbanda R.K. et al.* Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 994–999.
- Holley A.E., Cheeseman K.H.* Measuring free radical reactions in vivo // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 494–505.
- Hsu C.D., Copel J.A., Hong S.F., Chan D.W.* Thrombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 86, №6. – P. 897–899.
- Hubel C.A.* Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // *Proceedings of the Society for Experimental Biology Medicine*. – 1999. – Vol. 222, №3. – P. 222–235.
- Hubel C.A., Robert J.M., Taylor R.N. et al.* Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 1025–1034.
- Hynes R.O.* Integrins-versatility, modulation, and signaling in cell adhesion // *Cell*. – 1992. – Vol. 69. – P. 11–25.
- Jansson J.H., Olofsson B.O., Nilsson T.K.* Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long term mortality in patients with coronary artery disease: a seven year follow-up // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2030–2034.
- Jansson J.H., Nilsson T.K., Olofsson B.O.* Tissue plasminogen activator and other risk factors as predictors of cardiovascular events in patients with severe angina pectoris // *Eur. Heart J.* – 1991. – Vol. 12. – P. 157–161.
- Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J.* Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation: correlation with anatomic findings // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166. – P. 585–587.
- Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1314–1319.
- Jones J.I., Clemmons D.R.* Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 3–34.
- Jones J.I., Gockerman A., Busby W.H. et al.* Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha (5) beta1 integrin by means of its arg-glyasp sequence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1993. – Vol. 90. – P. 10553–10557.
- Juhan-Vague I., Valadier J., Alessi M.C. et al.* Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* – 1987. – Vol. 57. – P. 67–72.
- Katusic Z.S., Vanhoutte P.J.M.* Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone // *Semin. Perinatol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 30–33.
- Katz S.D., Rao R., Berman J. et al.* Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 12–16.
- Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A. et al.* Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and preeclampsia // *Clinical Science*. – 2002. – Vol. 103. – P. 67–73.

- Khalil R.A., Granger J.P.* Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283, №1. – P. 29–45.
- Kilby M.D., Broughton-Pipkin F., Symonds E.M.* Changes in platelet intracellular calcium in normal pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100, №1. – P. 50–53.
- Kilpatrick D.C., Gibson F., Livingston J., Liston W.A.* Preeclampsia is associated with HLA-DR4 sharing between mother and fetus // *Tissue Antigens.* – 1990. – Vol. 35. – P. 178–181.
- King A., Balendran N., Wooding P. et al.* CD3 leukocytes present in the human uterus during early placentation: phenotypic and morphologic characterization of the CD56++ population // *Dev. Immunol.* – 1991. – Vol. 1. – P. 169–190.
- Kinugawa K., Takahashi T., Kohmoto O. et al.* Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on $[Ca^{2+}]_i$ and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes // *Circulat. Res.* – 1994. – Vol. 75. – P. 285–295.
- Kjellberg U., Andersson N.E., Rosen S. et al.* APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81. – P. 527–531.
- Klockenbusch W., Goecke T.W., Krussel J.S. et al.* Prostacyclin deficiency and reduced fetoplacental blood flow in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol. 50. – P. 103–107.
- Kloner R.A., Przyklenk K., Whittaker P.* Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion, resolved and unresolved issues // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 115–127.
- Kluft C.* Constitutive synthesis of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1): conditions and therapeutic targets // *Fibrinolysis.* – 1994. – Vol. 8, Suppl. – P. 21–27.
- Knowles R.G., Moncada S.* Nitric oxide synthases in mammals // *Biochem. J.* – 1994. – Vol. 298. – P. 249–258.
- Kojda G., Harrison D.* Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 562–571.
- Kopp L., Paradiz G., Tucci J.R.* Urinary excretion of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and cyclic 3',5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – Vol. 44. – P. 590–594.
- Kraayenbrink A.A., Dekker G.A., Van Kamp G.J. et al.* Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 160–165.
- Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S. et al.* Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 627–635.
- Kugiyama K., Sakamoto T., Misumi I. et al.* Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 335–343.
- Kuhn R., Lohler J., Rennick D.* Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis // *Cell.* – 1993. – Vol. 75. – P. 263–274.
- Labarrere C.* Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? // *Placenta.* – 1988. – Vol. 9. – P. 95–108.
- Lacivello L., De Curtis A., D'Adamo M.C., et al.* Prostacyclin is required for t-PA release after venous stasis. Evidence from iloprost and aspirin-treated rats // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. H429–H439.
- Lain K.Y., Roberts M.* Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia // *J.A.M.A.* – 2002. – Vol. 287. – P. 3183–3186.
- Langenstroer P., Piepper G.M.* Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radicals // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. H257–H265.
- Levine T.B., Kalman J., Mayer L. et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *New. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 323. – P. 236–241.

- Li K., Wang L., Tong X.* Study on tumor necrosis factor and pathogenesis of pregnancy induced hypertension // Chinese J. of Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 34, №6. – P. 339–341.
- Li Y., Zheng J., Bird I.M., Magness R.R.* Mechanisms of Shear Stress-Induced Endothelial Nitric-Oxide Synthase Phosphorylation and Expression in Ovine Fetoplacental Artery Endothelial Cells // Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 70. – P. 785–796.
- Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H.* Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study // B.M.J. – 1998. – Vol. 316. – P. 1343–1347.
- Lin H., Mosmann T.R., Guilbert L. et al.* Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal fetal interface // J. Immunol. – 1993. – Vol. 151. – P. 4562–4573.
- Livingston J.C., Barton J.R., Park V. et al.* Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 185. – P. 153–157.
- Lockwood C.J., Peters J.H.* Increased plasma levels of ED1(+) cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 162. – P. 358–362.
- Loke Y.W., King A.* Clinical implications of defective implantation // Human implantation: cell biology and immunology / Eds. Y.W.Loke, A.King. – New York: Cambridge University Press, 1995. – P. 224–236.
- Loke Y.W., King A.* Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding // Mol. Med. Today. – 1997. – Vol. 3. – P. 153–159.
- Loke Y.W., King A.* Trophoblast interaction with extracellular matrix // Human implantation: cell biology and immunology / Eds. Y.W.Loke, A. King. – New York: Cambridge University Press, 1995. – P. 151–179.
- Long P.A., Abell D.A., Beischer N.A.* Fetal growth retardation and pre-eclampsia // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1980. – Vol. 87. – P. 13–18.
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Calle A.* Cyclic guanosine 3',5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1996. – Vol. 103. – P. 33–38.
- Lopez-Llera M., Horta J.L.H.* Pregnancy after eclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1974. – Vol. 119. – P. 193–198.
- Lowe D.T.* Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia // Nitric Oxide. – 2000. – Vol. 4, №4. – P. 441–458.
- Lucassen A., Parker M.* Revealing false paternity: some ethical considerations // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1033–1035.
- Lusher T.E., Barton M.* Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10. – P. 3–10.
- Lyall F., Greer I.A., Boswell F. et al.* The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation? // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1994. – Vol. 101. – P. 485–487.
- Ma S., Bai C., Bian X.* Study on thrombomodulin and plasminogen activator inhibitor type-1 in patients of pregnancy induced hypertension // Chinese J. of Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 34, №12. – P. 712–714.
- Mabie W.C., Pernoll M.L., Biswas M.K.* Chronic hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 67. – P. 197–205.
- Many A., Hubel C.A., Roberts J.M.* Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 174. – P. 288–291.
- Mathew V., Hasdai D., Lerman A.* The role of endothelin in coronary atherosclerosis // Mayo Clin. Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 769–777.
- Matsubara T., Ziff M.* Increased superoxide anion release from human endothelial cell in response to cytokines // J. Immunol. – 1986. – Vol. 137. – P. 3295–3298.
- Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al.* Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // Brit. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. 561–566.
- Mc Cartney C.P.* Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy // Circulation. – 1964. – Vol. 30 (II). – P. 37–42.

- McCowan L.M., Becroft D.M.* Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 83. – P. 813–817.
- McMaster M.T., Librach C.L., Zhou Y. et al.* Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 3771–3778.
- Meagher E.A., FitzGerald G.A.* Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1324–1333.
- Mecher-Homji N.J., Thilaganathan B., Nicolaidis K.H.* Fetal platelet size and gly Ib and IIIa expression in diabetic patients // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 626–627.
- Meuris S., Nagy A.M., Delogne-Desnoeck J. et al.* Temporal relationship between the human chorionic gonadotropin peak and the establishment of intervillous blood flow in early pregnancy // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 947–950.
- Milio L.A., Hu J., Douglas G.C.* Binding of insulin-like growth factor I to human trophoblast cells during differentiation in vitro // *Placenta.* – 1994. – Vol. 15. – P. 641–651.
- Mohler E.R., Sorenson L.C., Ghai J.K. et al.* Action of amlodipine on cytokine levels: the PRAISE heart failure trial // *CD 46th Annual Scientific Session: Abstr.* – Anaheim, 1997. – P. 1011–1148.
- Molnar M., Suto T., Toth T., Hertelendy F.* Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 170. – P. 1458–1466.
- Moncada S.* Nitric oxide // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. – P. 7–11.
- Mone S.M., Sanders S.P., Colan S.D.* Control Mechanisms for Physiological Hypertrophy of Pregnancy // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 667–672.
- Moore M.P., Redman C.W.G.* Case-control study of severe preeclampsia of early onset // *B.M.J.* – 1983. – Vol. 27. – P. 580–583.
- Morgan T., Craven C., Ward K.* Human spiral artery renin-angiotensin system // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. – P. 683–687.
- Morgan L., Crawshaw S., Baker P.N. et al.* Distortion of maternal-fetal angiotensin II type 1 receptor allele transmission in pre-eclampsia // *J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 35. – P. 632–636.
- Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W.* Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // *J. Immunol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 2348–2357.
- Mosmann T.R., Moore K.W.* The role of IL-10 in cross-regulation of Th1 and Th2 responses // *Immunol. Today.* – 1991. – Vol. 12. – P. A49–53.
- Munger M.A., Johnson B., Amber I.J. et al.* Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 723–727.
- Mushambi M.C., Halligan A.W., Williamson K.* Recent achievements in pathogenesis of preeclampsia // *British Journ. of Anaesthesia.* – 1996. – Vol. 76. – P. 133–148.
- Mussoni L., Mannucci L., Sirtori M. et al.* Hypertriglyceridemia and regulation of fibrinolytic activity // *Arterioscl. Thromb.* – 1992. – Vol. 12. – P. 19–27.
- Myatt L., Rosenfield R.B., Eis A.L. et al.* Nitrotyrosine residues in placenta: evidence of peroxynitrite formation and action // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28. – P. 488–493.
- Nakamura M., Yoshida H., Takino T., Hiramori K.* Tumor necrosis factor- α augments endothelium-dependent dilation of forearm resistance artery in healthy subjects but not in chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. A64.
- Nathan C., Xie Q.W.* Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // *Cell.* – 1994. – Vol. 78. – P. 915–918.
- Ness R.B., Roberts J.M.* Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 1365–1370.
- Newman R.B., Eddy G.L.* Association of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1988. – Vol. 43. – Vol. 185–190.

- Nishikawa S., Miyamoto A., Yamamoto H.* The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 67, №12. – P. 1447–1454.
- Norris L.A., Higgins J.R., Darling M.R.* Nitric oxide in the uteroplacental, fetoplacental, and peripheral circulation in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 93. – P. 958–963.
- Pannekoek H., Veerman H., Lambers H. et al.* Endothelial plasminogen activator inhibitor (PAI): a member of the serpin gene family // *EMBO J.* – 1986. – Vol. 5. – P. 2539–2544.
- Pedrinelli R.* Endothelial vasomotor dysfunction in hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – Vol. 14. – P. 481–493.
- Pecherina L.V., Oparina T.I., Mozgovaia E.V.* Correction of endothelial dysfunction at preeclamptic pregnant by low molecular weight heparins // *Environment and human health: the complete Works of International Ecologic Forum.* – SPb: SpecLit, 2003. – P. 411–412.
- Phan S.H., Gannon D.E., Varani J. et al.* Xanthine oxidase activity in rat pulmonary artery endothelial cells and its modulation by activated neutrophils // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 134. – P. 1201–1211.
- Pierce T., Napolitano P.G., Pierce L.M. et al.* The effects of hypoxia and hyperoxia on fetal-placental vascular tone and inflammatory cytokine production // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 1068–1072.
- Pijnenborg R., Luyten C., Vercruyse L., Van Assche F.A.* Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human placentas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 30–36.
- Rajmakers M.T., Steegers E.A., Peters W.H.* Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, №11. – P. 2445–2450.
- Rajmakers M.T., Zusterzeel P.L., Roes E.M.* Oxidized and free whole blood thiols in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, №2. – P. 272–276.
- Raitakari O.T., Adams M.R., McCredie R.J.* Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 578–581.
- Ramsay B., Sooranna S.R., Johnson M.R.* Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 87. – P. 249–253.
- Ranta V., Viinikka L., Halmesmaki E., Ylikorkala O.* Nitric oxide production with preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 93. – P. 442–445.
- Rappaport V.J., Hirata G., Kim Yap H., Jordan S.C.* Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 162. – P. 138–146.
- Redman C.W.G.* Immunology of preeclampsia // *Semin Perinatol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 257–262.
- Regan C.L., Levine R.J., Baird D.D. et al.* No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 572–578.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al.* Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 940–943.
- Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al.* Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 165–168.
- Roberts J.M., Hubel C.A.* Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 788–789.
- Roberts J.M., Redman C.W.* Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1447–1451.
- Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J. et al.* Preeclampsia, an endothelial cell disorder // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – P. 1200–1204.
- Robillard P.Y., Hulseley T.C., Alexander G.R. et al.* Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae // *J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1–12.

- Robillard P.Y., Hulsey T.C.* Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 619.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C., Perianin J. et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 973–975.
- Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauiniaux E.* Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 80. – P. 283–285.
- Roes E.M., Sweep C.G., Thomas C.M. et al.* Levels of plasminogen activators and their inhibitors in maternal and umbilical cord plasma in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, №4. – P. 1019–1025.
- Romero J.C., Reckelhoff J.F.* Role of Angiotensin and Oxidative Stress in Essential Hypertension // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – P. 943–949.
- Ros H.S., Chattingius S., Lipworth L.* Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147. – P. 1062–1070.
- Rosendaal F.R.* Venous thrombosis: A multicausal disease // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1167–1173.
- Rosenkranz-Weiss P., Sessa W.C., Milstein S. et al.* Regulation of nitric oxide synthases by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cell. Elevations in tetrahydropterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 2236–2243.
- Sadler J.E.* von Willebrand factor // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 22777–22784.
- Sargent I.L.* Maternal and fetal immune responses during pregnancy // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1993. – Vol. 10. – P. 85–102.
- Sargent I.L., Johansen M., Chua S., Redman C.W.G.* Clinical experience: isolating trophoblasts from maternal blood // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 731. – P. 154–161.
- Scalera F., Schlembach D.* Influence of reduced intracellular glutathione availability on the secretion of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells // *Hypertens. Pregnancy*. – 2001. – Vol. 20, №1. – P. 45–56.
- Seligman S.P., Buyon J.P., Clancy R.M.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 171. – P. 944–948.
- Serin Y.S., Ozelik B., Bapbuo M. et al.* Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia // *European Journal of Obstetrics, Gynecology Reproductive Biology*. – 2002. – Vol. 100, №2. – P. 143–145.
- Shaarawy M., Didy H.E.* Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1996. – Vol. 55, №2. – P. 135–139.
- Shorter S.C., Starkey P.M., Ferry B.L. et al.* Antigenic heterogeneity of human cytotrophoblast and evidence for the transient expression of MHC class I antigens distinct from HLA-G // *Placenta*. – 1993. – Vol. 14. – P. 571–582.
- Shorter S.C., Vince G.S., Starkey P.M.* Production of granulocyte colony stimulating factor at the materno-foetal interface in human pregnancy // *Immunology*. – 1992. – Vol. 75. – P. 468–474.
- Sibai B.M., El-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A.* Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155. – P. 1011–1016.
- Sibai B.M., Gordon T., Thorn E. et al.* Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 642–648.

- Sibai B.M., Mercer B., Sarinoglu C.* Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 1408–1412.
- Sibai B.M., Sarinoglu C., Mercer B.M.* Eclampsia, VII: pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166. – P. 1757–1763.
- Silver R.K., Kupferminc M.J., Russel T.L. et al.* Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 1013–1017.
- Sironi L., Mussoni L., Prati L. et al.* Plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis and mRNA expression in HepG2 cells are regulated by VLDL // *Arterioscl. Thromb. Vase Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 89–96.
- Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T.* The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 33–38.
- Sladek S.M., Magness R.R., Conrad K.P.* Nitric oxide and pregnancy // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. R441–R463.
- Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W.* The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 943–949.
- Stark J.M.* Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 105–109.
- Stehouwer C.D.A., Fisher H.R.A., van Kuijk A.W.R. et al.* Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44, №5. – P. 561–564.
- Takacs P., Kauma S.W., Sholley M.M., et al.* Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF- κ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, №2. – P. 279–281.
- Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H.W., Goeddel D.V.* A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death // *Cell.* – 1993. – Vol. 74. – P. 845–853.
- Taylor R.N., Heilbron D.C., Roberts J.M.* Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 163. – P. 1839–1844.
- Tsutamoto T., Kinoshita M., Ohbayashi W.A. et al.* Plasma arteriovenous cGMP difference as a useful indicator of nitrate tolerance in patients with heart failure // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90, №2. – P. 823–829.
- Ungureanu-Longgrois D., Balligand J.Z., Kelly R.A., Smith T.W.* Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of cytokine inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes // *J. Molec. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 155–167.
- Uotila J.T., Kirkkola A.L., Rorarius M. et al.* The total peroxyl radical-trapping ability of plasma and cere-brospinal fluid in normal and preeclamptic parturients // *Free Radic. Biol. Med.* – 1994. – Vol. 16. – P. 581–590.
- Vanderheyden M., Kersschot E., Paulus W.J.* Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 747–752.
- Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V.* Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 3–12.
- Varani J., Ginsburg I., Schuger L. et al.* Endothelial cell killing by neutrophils: synergistic interaction of oxygen products and proteases // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 135. – P. 435–438.
- Verhaar M.C., Rabelink T.J.* The endothelium: a gynecological and obstetric point of view // *Europ. Journ. of Obst., Gyn. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94, №2. – P. 180–185.
- Viridis A., Ghiadoni L., Pinto S. et al.* Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2258–2263.
- Vural P.* Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia // *Clinica Chimica Acta.* – 2002. – Vol. 317. – P. 65–70.

- Vural P., Akgul C., Yildirim A., Canbaz M.* Antioxidant defense in recurrent abortion // *Clin. Chim. Acta.* – 2000. – Vol. 295. – P. 169–177.
- Wagner D.D.* Cell biology of von Willebrand factor // *Annu. Rev. Cell Biol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 217–246.
- Walker A.B., Chattington P.D., Buckingham R.E., Williams G.* The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1448–1453.
- Walsh S.W., Wang Y.* Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 1456–1461.
- Wang Y., Walsh S.W., Guo J., Zhang J.* The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 1695–1700.
- Wang Y., Walsh S.W., Kay H.H.* Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167. – P. 946–949.
- Ward P.A.* Mechanisms of endothelial cell killing by H₂O₂ or products of activated neutrophils // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 89S–94S.
- Wegmann T.G.* Maternal T cells promote placental growth and prevent spontaneous abortion // *Immunol. Lett.* – 1988. – Vol. 17. – P. 297–302.
- Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R.* Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 15. – P. 353–356.
- Wheeler T., Elcock C.L., Anthony F.W.* Angiogenesis and the placental environment // *Placenta.* – 1995. – Vol. 16. – P. 289–296.
- Williams M.R.I., Westerman R.A., Kingwell B.A. et al.* Variations in Endothelial Function and Arterial Compliance during the Menstrual Cycle // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2001. – Vol. 86(11). – P. 5389–5395.
- Wolf G., Wenzel U., Stahl R.A. et al.* Hypertensive disorders in pregnancy // *Med Klin.* – 2001. – Vol. 96, №2. – P. 78–86.
- Wu K.K.* Soluble thrombomodulin and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 14, №4. – P. 373–375.
- Yang J., Xu W., Xie Q.* Endothelial dysfunction and injury of placental and umbilical vessels in pregnancy-induced hypertension is associated with tumor necrosis factor // *Chinese Journal of Obstetrics Gynecology.* – 2000. – Vol. 35, №5. – P. 279–281.
- Yang X., Cai B., Sciacca R.R., Cannon P.J.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase in macrophages by oxidized low-density lipoproteins // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 318–328.
- Yoshida A., Nakao S., Kobayashi M., Kobayashi H.* Flow-Mediated Vasodilatation and Plasma Fibronectin Levels in Preeclampsia // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36(3). – P. 400–404.
- Yoshizumi M., Perrella M.A., Burnett J.C.J., Lee M.-E.* Tumor necrosis factor down-regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life // *Circulat. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 205–209.
- Zhao Y., Zhang W., Wang L.* Changes of plasma nitric oxide and endothelin levels in normal pregnant women and pregnancy induced hypertension // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 1998. – Vol. 78, №6. – P. 457–459.
- Zhong X.Y., Holzgreve W., Hahn S.* Circulatory fetal and maternal DNA in pregnancies at risk and those affected by preeclampsia // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 138–140.
- Zhou Y., Chiu K., Brescia R.J. et al.* Increased depth of trophoblast invasion after chronic constriction of the lower aorta in rhesus monkeys // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 224–229.

- Zhou Y., Damsky C.H., Chiu K. et al.* Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 950–960.
- Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2152–2164.
- Zusterzeel P.L., Steegers-Theunissen R.P., Harren F.J.* Ethene and other biomarkers of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy // *Hypertens. Pregnancy.* – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 39–49.
- Zusterzeel P.L.M., Peters W.H.M., de Bruyn M.A.H.* Glutathione S-transferase isoenzymes in decidua and placenta of preeclamptic pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 1033–1038.

akusher-lib.ru

Глава IV. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ГЕСТОЗУ

Семейный анамнез

Исследование генов восприимчивости к гестозу на сегодняшний день основано на наиболее широко принятых гипотезах его этиологии и патогенеза: неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии в ранние сроки беременности и генерализованной дисфункции эндотелиальных клеток.

Существуют различные мнения относительно механизма наследования предрасположенности к гестозу. Тем не менее, вопрос, чьи гены — материнские, эмбриональные или их взаимодействие предрасполагают к гестозу, остается до настоящего времени без ответа.

Многочисленные исследования подтверждают наличие материнского наследования генов гестоза. Еще в 1873 г. Эллиот сообщил о безнадежной больной с эклампсией, чья мать умерла от эклампсии во время 5-й беременности. Каждая из четырех дочерей от более ранних беременностей матери перенесла эклампсию, которая оказалась фатальной для троих. Впоследствии имелось много сообщений о гестозе, передающемся по материнской линии. Отмечено, что у сестер и дочерей женщин, перенесших гестоз, частота развития этого осложнения наблюдается в 2,5 раза чаще по сравнению с популяционной частотой. Последние данные также говорят о том, что семейный гестоз по материнской линии в четыре раза увеличивает риск развития гестоза у беременной. Поэтому вопрос о семейном гестозе должен быть включен в клиническую практику при сборе анамнеза.

Ряд авторов подвергают сомнению материнскую модель наследования и указывают на главную причастность к развитию гестоза эмбриональных генов. Кроме того, схожая клиническая картина гестоза при тройнях, пузырьном заносе и трисомии по 13-й хромосоме ясно демонстрирует наличие причастности плодовых генов к материнской дезадаптации. Очевидно, в развитии гестоза играет важную роль взаимодействие материнских и эмбриональных генов. Последние исследования показывают, что и мать, и плод вносят одинаково значительный вклад в риск развития гестоза; при этом вклад плода обусловлен отцовскими генами. Частота развития гестоза у вторых жен мужчины повышена в 1,8 раза, если у первых из них было отмечено подобное осложнение беременности. Было отмечено, что и мужчины, и женщины, рожденные от беременности, осложненной гестозом, имеют значительно более высокую вероятность впоследствии иметь ребенка при беременности, осложненной гестозом. Ряд авторов счи-

тают, что гестоз развивается в результате генетического конфликта между отцовскими и материнскими генами. Множество материнских и эмбриональных генов и их взаимодействие могут вносить вклад в развитие гестоза.

Генетическая предрасположенность к иммунной дезадаптации

Эпидемиология гестоза подтверждает, что в его этиологию и патогенез вовлечены иммунные механизмы. Гестоз – прежде всего болезнь первобеременных. Предыдущая физиологическая беременность связана с заметно сниженной частотой развития гестоза. Даже предыдущий аборт обеспечивает некоторую защиту от последующего развития гестоза. Защитный эффект повторной беременности, однако, теряется с заменой партнера; таким образом, гестоз может быть скорее проблемой первичного отцовства, чем первобеременности. Аналогично измененному отцовству, искусственное донорское оплодотворение и донорство яйцеклетки приводят к увеличению частоты гестоза. Кроме того, длительность половой жизни до наступления беременности также (обратно пропорционально) влияет на частоту гестоза.

Тот факт, что гестоз развивается, главным образом, при первой беременности и что изменение партнера в последующей беременности или донорство яйцеклетки увеличивают риск развития гестоза, говорит о том, что ответ на эмбриональные или отцовские антигены является защитным. Риск гестоза в 3 раза выше у беременных после интрацитоплазматического введения спермы, полученной хирургическим путем (при отсутствии предварительного контакта со спермой партнера), по сравнению с беременными после оплодотворения *in vitro* или искусственной инсеминацией спермой собственного партнера. Приобретение оральной толерантности к отцовским антигенам способствует снижению риска развития гестоза.

В отличие от концепции первоотцовства некоторые авторы считают, что защитный эффект предыдущей беременности от гестоза имеет переходный характер. Отмечено, что при одинаковом интервале между родами смена партнера в дальнейшем не приводит к увеличению риска гестоза, а при интервале между родами 10 лет и более риск гестоза приближается к такому у первобеременных. Однако это, возможно, связано с генетической предрасположенностью к повреждению эндотелия, которое является фактором риска для беременных старшего возраста.

В литературе имеются противоречивые данные относительно причастности к развитию гестоза генов гистосовместимости. Были изучены делеционные HLA-G полиморфизмы в родословных с гестозом и контрольных группах и не обнаружено какой-либо связи между развитием гестоза и HLA-генотипом. Только в одном исследовании сообщалось, что распределение HLA-G полиморфизма было различ-

ным при нормальной беременности и при гестозе. Ассоциация полиморфизма этого гена с развитием гестоза не была подтверждена другими авторами.

Существуют и альтернативные генетические модели. Новые молекулярные методы раскрыли тип управления генами, в котором выраженный аллель от одного родителя заставляет «молчать» аллель другого. Эта отличительная экспрессия называется геномным импринтингом и может привести к фенотипическим различиям, когда наследование идет от матери. Геномный импринтинг имеет место в множестве нарушений, относящихся к росту, поведению и патологическому росту клеток. Сложная структура наследования при гестозе может быть связана с импринтингом генов у плода в пользу отца или матери. Скорее отцовский, чем материнский, импринтинг генов необходим для нормального развития трофобласта и дополнительных зародышевых мембран. Действительно, пузырный занос, при котором измененная ткань трофобласта происходит полностью от отцовских хромосом, связан с развитием тяжелого раннего гестоза.

Ассоциации генов, предрасполагающих к гестозу

Объяснение генетики гестоза на молекулярном уровне и нахождение генов, предрасполагающих к гестозу, являются сложной задачей. На сегодняшний день большинство исследователей считают, что гестоз, являясь мультифакториальным заболеванием, имеет целый ряд генов предрасположенности. Известно, что генетический полиморфизм (разнообразие генов, ограниченное одним видом), присущий человеку, приводит к определенным вариациям в структуре белков и тем самым формирует биохимическую индивидуальность каждой личности. К полиморфизму относятся такие варианты генов, которые возникли в результате точечных мутаций достаточно давно и распространились в популяции, выйдя за пределы отдельных семей. Многие вариантные гены сопряжены со значительным повышением риска развития целого ряда заболеваний. Особенностью многих вариантных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникнуть при дополнительных условиях, в том числе при беременности. Наличие вариантного гена у пациента должно рассматриваться как такой же фактор риска, как, например, уже выявленная соматическая патология, предрасполагающая к развитию гестоза. До настоящего времени большинство исследований сосредоточено на полиморфизмах и мутациях определенных материнских генов восприимчивости к развитию гестоза.

Исходя из современных представлений о патогенезе гестоза, высокая вероятность наличия ассоциации с гестозом совокупности полиморфизмов генов, вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия.

Гены-кандидаты, вовлеченные в тромбофилические осложнения

Тромбофилические изменения при гестозе признаются всеми исследователями, однако на молекулярном уровне пока не определена убедительная ассоциация генов, ответственных за эти изменения.

Понятие «наследственная тромбофилия» объединяет нарушения в системе гемостаза, связанные либо с непосредственным дефектом факторов антикоагулянтной или фибринолитической систем, либо с опосредованным вторичным нарушением функции системы гемостаза вследствие иных генетических поломок, в том числе и коагуляционных факторов.

Мутация фактора V Leiden (фV) является наиболее частой причиной высокого генетически обусловленного риска тромбоза. При эпизодах венозной тромбоэмболии при беременности мутация фV обнаруживалась в 43,7% случаев (в контрольной группе — в 7,7%). При сочетании фV и гипергомоцистеинемии риск тромбоза увеличивается в 10–20 раз. Частота встречаемости мутации в европейской популяции составляет 3–20%. Следствием данной мутации является повреждение системы протеина С. Мутация приводит к аминокислотной замене в молекуле фV в том месте, где происходит расщепление фV активированным протеином С (APC). Замедленная деградация мутировавшего фVa приводит к стабилизации протромбиназного комплекса и увеличивает скорость образования тромбина. В результате развивается APC-резистентность и нарушается деградация фVIIa.

APC-резистентность встречается у 20–30% пациентов с тромбозами, у 78% женщин с венозными тромбозами при беременности (при этом генотип фV Leiden встречается лишь в 46%). Причиной развития APC-резистентности в остальных случаях, видимо, являются другие мутации. Недавно были выявлены мутации фV Cambridge и Hong-Kong. Для диагностики фV Leiden используется метод ПЦР. По данным М.С.Зайнулиной (2005), у 25±8,2% женщин с тяжелым гестозом наблюдалась мутация фV, тогда как при легком гестозе эта мутация присутствовала в 3,9±3,8% случаев, а при физиологической беременности — полностью отсутствовала.

Мутация цистатион-β-синтетазы. Большинство случаев выраженной гипергомоцистеинемии (90–95%) обусловлено гомозиготным дефицитом цистатион-β-синтетазы, который в общей популяции населения выявляется с частотой 1:250 000–335 000. При этом нарушается превращение гомоцистеина в цистатионин. Гетерозиготный дефицит цистатион-β-синтетазы не сопровождается нарушением фенотипа. Клиническая картина гомозиготного дефицита характеризуется эктопией хрусталика, умственной отсталостью, скелетными нарушениями и высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые осложнения проявляются в 24–45% случаев в молодом возрасте. Нарушение метаболизма гомоцистеина при наличии данной мута-

ции приводит к возрастанию его концентрации в крови и появлению в моче. Гетерозиготная форма дефекта встречается с частотой 0,3–1% и является причиной развития гипергомоцистеинемии средней степени тяжести.

Мутация гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). 5–10% значительной гипергомоцистеинемии обусловлено врожденным нарушением процесса превращения гомоцистеина в метионин в результате гомозиготного дефицита MTHFR, встречающегося с частотой 0–1,4%. Сущностью дефекта является аутосомно-рецессивная мутация MTHFR C677T, приводящая к 50% потере активности фермента. В результате нарушается реметилирование гомоцистеина в метионин, что ведет к повышению концентрации гомоцистеина без повышения цистатионина и к низкой концентрации метионина в крови. При гомозиготной форме дефицита MTHFR отмечено трехкратное увеличение риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и различных поражений нервной системы. Гетерозиготный дефицит MTHFR встречается у 1,4–15% популяции и обуславливает развитие средней и легкой степени гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия не всегда выявляется у здоровых людей с генетическими дефектами указанных факторов, однако вероятность ее развития увеличивается при снижении в крови фолиевой кислоты.

Некоторые авторы указывают на выраженную ассоциацию мутаций в гене MTHFR с гестозом, однако другие исследователи не подтверждают эти данные даже в пределах одной популяции. Сообщалось о связи полиморфизма данного гена с развитием HELLP-синдрома. Однако другие исследователи не находили связи гестоза и HELLP-синдрома ни с фV Leiden, ни с MTHFR. По данным М.С.Зайнулиной (2005), у 32% женщин с гестозом и у 62% с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты имелась мутация С 677Т в гене MTHFR.

Мутация гена протромбина G20210. Впервые описана в 1996 г. у больных с семейным анамнезом венозных тромбозов. Наследуется аутосомно-доминантно. Риск развития тромбоземболии при наличии этой мутации возрастает в 3 раза. Заболеваемость в Южной Европе составляет 3%, в Северной Европе 1,7%. Мутация в гене протромбина u1074 встречается примерно у 2–5% здорового населения. У женщин с тромбоземболическими осложнениями она обнаружена в 16,9% (в контрольной группе – в 13%). Частота комбинации дефектов фV Leiden и мутации гена протромбина у женщин с тромбоземболическими осложнениями составляет 9,3% (в контрольной группе 0%). Для этой мутации характерен повышенный (у 87%) или нормальный уровень протромбина, однако функциональные тесты на протромбин не могут обеспечить полный скрининг, поэтому диагностика осуществляется методом ПЦР.

Следует отметить, что выявленная ассоциация между гестозом и полиморфизмами в гене протромбина (F2) не была найдена впоследствии другими исследователями.

Изменения в системе фибринолиза при эндотелиальном повреждении могут быть ассоциированы с полиморфизмом генов системы фибринолиза.

Полиморфизм гена t-PA. В 90-х годах XX века впервые отмечено, что весьма вероятно ассоциация генетических разновидностей в локусе гена t-PA (тканевой активатор плазминогена) с базальным и стимулированным уровнями t-PA в плазме и риском развития тромбоза.

На сегодняшний день имеются немногочисленные спорные наблюдения относительно связи генетического полиморфизма t-PA с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. Показано, что введение в клетки сосудистого эндотелия конструкции, содержащей ген активатора плазминогена, вызывает четко выраженный антитромботический эффект.

Генетическая предрасположенность к дисфункции эндотелия

В лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта под руководством профессора В.С.Баранова проведено исследование генетической предрасположенности к гестозу на основе изучения полиморфизмов ассоциации генов, опосредующих функционирование эндотелия.

При исследовании полиморфизма гена тканевого активатора плазминогена было выявлено, что частота встречаемости беременных с чистым гестозом, гомозиготных по аллелю I гена t-PA (генотип I/I), практически не отличалась от таковой в группе здоровых женщин. В то же время при сочетанном гестозе частота генотипа I/I возрастала в среднем в 1,5–2 раза. При тяжелом гестозе на фоне ВСД по гипертоническому типу частота генотипа I/I в 2 раза превышала таковую при сочетанном гестозе в целом и почти в 3 раза по сравнению с контролем. Наиболее выраженные отличия по сравнению с контролем наблюдались у беременных с гестозом на фоне гестационного СД, при котором частота гомозигот I/I составила 40%.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что полиморфизм гена t-PA играет значимую роль в патогенезе сочетанных гестозов и способствует развитию фоновых заболеваний, для которых характерны эндотелиальная дисфункция и тромбофилия, усугубляющиеся во время беременности. Скорее всего, генотип I/I связан с предрасположенностью к сочетанному гестозу, в первую очередь на фоне ВСД по гипертоническому типу и СД беременных.

Полиморфизм гена PAI-1. Основное внимание сосредоточено на полиморфизме в промоторе гена PAI-1 (ингибитора тканевого активатора плазминогена-1), который играет роль в регулировании транс-

крипции гена. Данный полиморфизм представляет собой 4G/5G инсерцию или делецию (4 или 5 гуанозинов) в области промотора, влияющий на уровень PAI-1 в циркуляции. Отмечено, что аллель 4G имеет значительно более высокую реактивность, чем аллель 5G.

Клиническое исследование показало наличие связи между 4G/5G полиморфизмом и активностью PAI-1 плазмы; отмечено, что аллель 4G связан с более высокими уровнями PAI-1. Эти результаты были позднее подтверждены в нескольких других исследованиях.

Возможная ассоциация между полиморфизмом 4G/5G гена PAI-1 и риском сердечно-сосудистой патологии исследовалась неоднократно.

У беременных с акушерскими осложнениями (преэклампсия, отслойка плаценты, СЗРП, мертворождение) были выявлены нарушения фибринолиза, обусловленные полиморфизмом гена PAI-1, при этом отмечено, что генотип 4G/4G связан с увеличенным риском тромбоза. У гомозигот 4G/4G отмечен уровень PAI-1 на 25% выше, чем у 5G/5G. Можно предположить, что наследственный гипофибринолиз, опосредованный гомозиготностью 4G/4G гена PAI-1, представляет собой потенциально обратимый фактор риска осложнений беременности, вероятно, действующий через тромботическую индукцию плацентарной недостаточности.

Гомозиготность 4G/4G гена PAI-1 часто, но не всегда, связана с венозным или артериальным тромбозом. Имеются данные о протромботическом взаимодействии мутаций 4G/4G гена PAI-1 и фV Лейдена. Возможно, тромбоз, индуцированный фV в плацентарном кровотоке, и последующая гипоксия могут вызывать увеличение экспрессии PAI-1, являясь важным механизмом подавления фибринолиза в условиях низкого кислородного напряжения. Гетерозиготность по мутации фV Лейдена чаще отмечается у тех беременных, кто имеет генотип PAI-1 4G/4G по сравнению с контролем.

Исследования, проведенные в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, показали, что у беременных с чистым гестозом частота генотипа 4G/4G достоверно выше по сравнению со здоровыми женщинами. Одновременно отмечалось уменьшение числа гетерозигот 4G/5G и гомозигот 5G/5G. Эти результаты доказывают, что генотип 4G/4G действительно не случайно ассоциирован с развитием чистых форм гестоза. При сочетанном гестозе частота этого генотипа выше, чем в контроле, но ниже, чем в общей группе беременных с гестозом. Увеличение частоты гомозигот 4G/4G наблюдалось также при сочетанном гестозе на фоне заболеваний почек, а при тяжелом гестозе все пациентки имели генотип 4G/4G.

Полиморфизм гена ангиотензинконвертирующего фермента (АПФ). Имеются противоречивые данные о связи материнского гена ангиотензина II с развитием гестоза, подтверждаемые одними исследователями и опровергаемые другими. В ряде исследований была исключена связь полиморфизма в гене ренина с гестозом.

Однако к настоящему времени имеется множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с эндотелиальной дисфункцией и развитием различных сосудистых заболеваний. При клонировании гена АПФ было обнаружено, что в интроне 16 либо присутствует (Insertion, I), либо отсутствует (Deletion, D) фрагмент ДНК, состоящий из 287 пар оснований. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю, почти в 2 раза выше, чем у гомозиготных по I-аллелю, и имеет среднее значение у гетерозигот. D-аллель гена АПФ считают фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. I-аллель, наоборот, связан с повышенной выносливостью при физических нагрузках у спортсменов.

Данные литературы о влиянии полиморфизма гена АПФ на частоту развития гестоза противоречивы. Некоторые авторы отмечают выраженную связь полиморфизма АПФ с развитием гестоза: увеличение частоты генотипа D/D (65%) при гестозе по сравнению с контролем (10,5%). Другие исследователи отмечают связь полиморфизма АПФ с развитием холестатического гепатоза беременных, но не гестоза, некоторые вообще не отмечали связи полиморфизма АПФ с гестозом.

В нашем исследовании выявлено некоторое увеличение частоты гомозигот D/D, при сочетанном гестозе наиболее заметное у беременных с легким сочетанным гестозом на фоне тяжелой АГ ($\chi^2=3,36$). В то же время при тяжелых формах чистого гестоза и при тяжелом сочетанном гестозе на фоне легкой АГ частота D/D генотипа оказалась достоверно сниженной. У беременных с гестозом на фоне заболеваний почек не выявлено существенных отличий от контроля в распределении генотипов полиморфизма гена АПФ.

Наибольшее отличие от контроля в частотах полиморфизма гена АПФ отмечено у беременных с чистым гестозом. Именно у них отмечается увеличение частоты D-аллеля, ассоциированного с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ассоциация этого полиморфизма с сочетанными формами гестоза выражена менее отчетливо и обнаруживается только на фоне АГ и гестационного СД. Тем не менее, недостаточное количество пациентов по отдельным группам не позволяет пока сделать окончательный вывод об ассоциации патологического D/D генотипа с различными формами сочетанного гестоза.

Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы. NO-синтаза 3-го типа, эндотелиальная, (eNOS), участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и АД, что позволило предположить наличие связи полиморфизма гена eNOS с развитием гестоза. Описан полиморфный маркер гена eNOS: интрон 4 eNOS4a/b. Полиморфизм по интрону 4 представлен 2 аллелями: «b», в котором имеются 5 повторяющихся фрагментов 27bp, и «a», в котором только 4 таких повтора. В европейской популяции более распространенным является аллель «b». Выявлена связь полиморфиз-

ма гена NO-синтетазы 3-го типа с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями микроциркуляции. Рядом исследователей было отмечено, что при гестозе наблюдается повышение частоты аллеля «а» в несколько раз по сравнению с контролем.

Была исследована возможная роль эндотелиальной синтазы оксида азота в патогенезе гестоза и обнаружен очаг восприимчивости к гестозу в области 7q36 кодирующего гена eNOS. Имеются данные, что при гестозе частота этой мутации повышается более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Полиморфизм в гене eNOS, связанный с более низким уровнем метаболитов NO, в 6 раз увеличивает риск гестоза.

Однако не все исследователи подтверждают связь полиморфизма гена eNOS с гестозом. Возможно, противоречивые данные объясняются различиями в популяциях.

В исследовании, проведенном в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, у беременных с чистым гестозом генотип 4a/4a, связанный с повышенным риском гестоза, не встречался. Генотип 4a/4b присутствовал только у беременных с легким гестозом, тогда как все беременные с тяжелым чистым гестозом имели генотип 4b/4b. У беременных с сочетанным гестозом наблюдалась неслучайная ассоциация данного полиморфизма с легкой формой заболевания в сочетании с АГ. Именно в этой группе отмечалось достоверное увеличение числа гомозигот 4a и соответственно снижение частоты аллеля 4b. 4a/4a генотип был характерен и для больных с сочетанной формой гестоза на фоне СД I типа. Представляет интерес, что при всех других вариантах сочетанного гестоза этот генотип вообще не был зарегистрирован, т.е. генотип 4b/4b обнаруживает четкую ассоциацию с тяжелым чистым гестозом, тогда как генотип 4a/4a доминирует при некоторых формах сочетанного гестоза.

Полиморфизм гена фактора некроза опухоли α (TNF α). Установлено, что структурные особенности белковых продуктов полиморфных генов цитокинов ведут к различному качеству иммунного ответа организма на эндо- и экзогенные воздействия, а также течению и исходу заболеваний. К настоящему времени изучен полиморфизм генов многих цитокинов и их рецепторов; установлено, что уровень продукции некоторых цитокинов ассоциирован с определенными аллелями генов этих цитокинов. Выявлены ассоциации полиморфизма генов многих цитокинов с различными болезнями, в частности, с инсулин-зависимым диабетом, с системной красной волчанкой.

Исследовалась возможная связь полиморфизмов генов цитокинов IL-1 β и IL-1RN (IL-1 рецептор-антагонист) с гестозом или HELLP-синдромом, и получены отрицательные результаты.

Данные о наличии связи полиморфизма гена TNF α с уровнем TNF α в крови и с развитием эндотелиальной дисфункции, в том числе при гестозе, крайне немногочисленны. Отмечено, что высокая

продукция TNF α зависит от присутствия аллеля TNF α (-308A). Некоторыми авторами обнаружена существенная связь между полиморфизмом TNF α и гестозом.

Возможная роль полиморфизма гена TNF α как гена-кандидата, предрасполагающего к развитию эндотелиальной дисфункции при гестозе, также была изучена в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта. В нашей работе у здоровых беременных и у беременных с гестозом определялись только два варианта генотипов: (-238)G/G и (-238)A/G, а гомозиготы (-238)A/A отсутствовали. В группе с чистым тяжелым гестозом были зарегистрированы только гомозиготы G/G. У беременных с сочетанным гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу отмечено возрастание частоты гетерозигот, особенно значительное при сочетании гестоза с легкой формой АГ или заболеваниями почек.

Полиморфизм гена глутатионтрансферазы GSTP1. Отмечена связь полиморфизма гена GSTP1, кодирующего биотрансформацию детоксикационного фермента глутатиона, с гестозом.

Суперсемейство глутатионтрансфераз относится к генам детоксикации 2-й фазы. Синтез GST контролируется генами разных хромосом. Ген GSTP1 находится на хромосоме 11. Генетический полиморфизм обусловлен заменой нуклеотидов в положениях 313 или 341 GSTP1, что приводит к появлению 3 функционально различных форм фермента. GSTP1*A – содержит изолейцин в положении 105 и аланин в положении 114; в GSTP1*B в результате нуклеотидной трансции (A-G, 313) валин находится в положении 105 и аланин – 114; GSTP1*C также имеет валин в положении 105 и, кроме этого, валин – в положении 114 вследствие замены T-G, 341. Обе мутантные формы функционально менее активны, причем гомозиготы менее активны, чем гетерозиготы. Имеются данные о неслучайной связи изоформ GSTP1 с привычным невынашиванием и спонтанными абортами.

У беременных с гестозом обнаружена более высокая частота генотипа 1b/1b (14% по сравнению с 5% в контроле). При HELLP-синдроме какие-либо изменения в распределении данного полиморфизма не обнаружены. В дальнейшем генотип Val105/Val105 и аллель Val105 полиморфизма гена GSTP1 были обнаружены достоверно чаще не только у матерей, но также у отцов и детей в семьях с гестозом в анамнезе, и это первый полиморфизм в отцовском геноме, у которого выявлена связь с развитием гестоза.

На сегодняшний день можно считать доказанной роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции при гестозе. Снижение глутатионопосредованной детоксикации занимает в этом процессе важное место. Полиморфизм гена GSTP1 представляется вероятным фактором риска развития гестоза.

В исследовании, проведенном в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, было обнаружено увеличение частоты генотипа 1a/1b

гена GSTP1 у беременных с чистым гестозом по сравнению с контролем. При легкой степени чистого гестоза значительно возростала частота генотипа 1a/1b и появлялся отсутствующий в контрольной группе генотип 1c/1c. При тяжелом гестозе несколько возростала частота гомозигот 1a/1a и гетерозигот 1a/1c, а генотипы 1b/1b, 1b/1c и 1c/1c вообще не определялись. При сочетанном гестозе отмечено возрастание частоты генотипа 1a/1c и появление генотипа 1c/1c, отсутствующего в контрольной группе. Значительное увеличение частоты 1a/1c гетерозигот зарегистрировано во всех группах сочетанного гестоза, особенно на фоне легкого, а также на фоне СД. При этом частота благоприятных генотипов, доминирующих в контрольной группе (1a/1a и 1a/1b), нередко оказывалась резко сниженной.

Генный полиморфизм в зависимости от тяжести гестоза и наличия сопутствующих заболеваний. Аллельные частоты и частоты мутантных генотипов исследованных генов у больных с гестозом отличаются от таковых у здоровых беременных. При этом ассоциации различных полиморфизмов с гестозом выражены в разной степени.

В целом, при гестозе имеется незначительное увеличение мутантных генотипов I/I гена t-PA, (-238)A/G² гена TNF α , 4a/4b гена eNOS. Более выраженное увеличение частоты мутантных генов и, следовательно, более четкая ассоциация с гестозом отмечена для генотипов 4G/4G гена PAI-1, 1a/1c и 114Al/114Val гена GSTP1. В последнем случае характерно появление не встречающихся у здоровых беременных генотипов 1c/1c и 114Val/114Val гена GSTP1. Изучение совокупности мутантных генотипов генов-кандидатов предрасположенности к гестозу по отдельным подгруппам показывает, что при разной степени тяжести гестоза и при соединении фоновых заболеваний степень ассоциации различна.

У беременных с чистым легким гестозом отмечено значительное увеличение частоты функционально ослабленных генотипов PAI-1 и АПФ, а также умеренное повышение частоты неблагоприятных генотипов GSTP1, eNOS и TNF α . Умеренное повышение частоты неблагоприятных генотипов GSTP1, eNOS и TNF α при чистом легком гестозе, возможно, свидетельствует о том, что у многих пациенток гестоз служит первым клиническим проявлением предрасположенности к хронической эндотелиальной дисфункции, которая впоследствии приведет к манифестации симптомов той или иной соматической патологии. В целом, при чистом гестозе наблюдалось значительное увеличение частоты неблагоприятных генотипов PAI-1 и АПФ. Очевидно, еще неопознанные гены, регулирующие процессы материнско-эмбрионального взаимодействия, играют особо важную роль в развитии тяжелых форм чистого гестоза.

Полиморфизм всех исследованных генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, связан с развитием сочетанного гестоза на фоне АГ. При гестозе на фоне легкой АГ (ВСД по гипертоническому типу) выявлено значительное увеличение частоты функционально не-

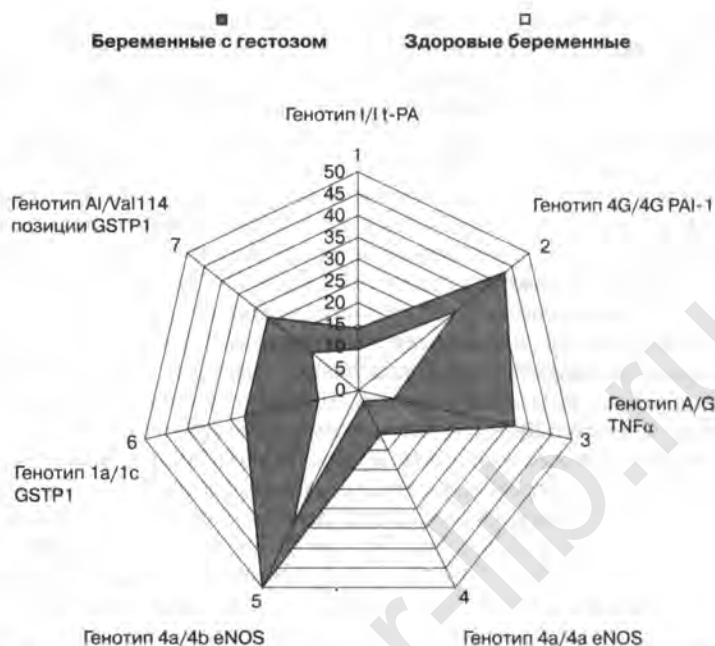


Рис. 5. Частота неблагоприятных вариантов генов у беременных с гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу.

полноценных генотипов PAI-1, TNF α , eNOS и GSTP1 при тенденции к увеличению генотипа I/I t-PA (рис. 5).

Таким образом, при сочетанном гестозе на фоне АГ активация сосудистого эндотелия и частота функционально неполноценных аллельных вариантов генов, участвующих в регуляции эндотелиальных функций, выражены значительно больше, чем при чистом гестозе. При этом показатели эндотелиальной дисфункции при гестозе на фоне АГ также связаны с более значительным, чем при чистом гестозе, повышением агрегационной активности тромбоцитов и значений СДО КСК (систолиадиастолическое отношение кривых скоростей кровотока) в пуповинной и маточных артериях.

При сочетанном гестозе на фоне заболеваний почек отмечено увеличение функционально неполноценного генотипа TNF α : в 6 раз по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, при гестозе на фоне заболеваний почек отмечались максимальные изменения в уровне провоспалительных цитокинов по сравнению с другими подгруппами с сочетанным гестозом (рис. 6).

Таким образом, в развитии эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом на фоне заболеваний почек, основную часть которых составляют пациентки с хроническим пиелонефритом, ведущую



Рис. 6. Частота неблагоприятных вариантов генов у беременных с гестозом на фоне заболеваний почек.

роль играет исходная активация межклеточных взаимодействий на поверхности эндотелия, обусловленная наличием хронического воспалительного процесса.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, убедительно показывают, что гестоз представляет собой синдром, в который входят различные патологические состояния, объединенные сходными клиническими проявлениями, но имеющими различные пути развития.

Важно отметить, что тестирование полиморфизмов генов, участвующих в регуляции функции эндотелия (t-PA, PAI-1, eNOS, АПФ, TNFα, GSTP1), уже сейчас позволяет выявить женщин с повышенным риском развития гестоза и заблаговременно начать индивидуальную профилактику этого серьезного осложнения беременности.

Нет сомнения, что дальнейшие генетические исследования при гестозе позволят существенно уточнить и расширить генную сеть этого заболевания.

Литература для главы IV

Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Генотип человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину): СПб. – «Интермедика», 2000. – 272 с.

- Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э. и др.* Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // Журн. акуш. и женск. болзн. — 2001. — №2. — С. 8—13.
- Воронко О.Е., Чистяков Д.А., Шестакова М.В. и др.* Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и генетическая предрасположенность к нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете // Сах. диабет. — 1999. — №2(3). — С. 2—4.
- Горбунова В.Н., Баранов В.С.* Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. — СПб.: «Специальная литература». — 1997. — 287 с.
- Демуров Л.М., Чистяков Д.А., Чугунова Л.А. и др.* Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте // Молекуляр. биология. — 1997. — №31 (1). — С. 59—62.
- Зайнулина М.С.* Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М.: Би., 2005. — 41 с.
- Зеленин А.В.* Генная терапия заболеваний сосудов // Вопросы мед. химии. — 1999. — №3. — С. 200—205.
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др.* Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 // Артер. гипертензия. — 2002. — Т. 4. — №3. — С. 23—27.
- Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н.* Генетика в клинической медицине (Руководство для врачей). — СПб.: ВМедА, 2001. — 219 с.
- Спиридонова М.Г., Степанов М.А., Пузырев В.П., Карпов Р.С.* Анализ комплекса генов, предрасполагающих к коронарному атеросклерозу // Генетика. — 2002. — №3. — С. 383—392.
- Чистяков Д.А., Демуров Л.М., Кондратьев Я.Ю. и др.* Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции // Молекуляр. биология. — 1998. — Т. 32, №3. — С. 410—415.
- Akar N., Yilmaz E., Akar E. et al.* Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A // Thromb. Res. — 2000. — Vol. 97. — P. 227—230.
- Aldrich C., Verp M.S., Walker M.A., Ober C.* A null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth retardation // J. Reprod. Immunol. — 2000. — Vol. 47. — P. 41—48.
- Arngrimsson R., Bjornsson H., Geirsson R.T.* Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1990. — Vol. 97. — P. 762—769.
- Arngrimsson R., Connor J.M., Geirsson R.T. et al.* Is genetic susceptibility for pre-eclampsia and eclampsia associated with implantation failure and fetal demise? // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1643—1644.
- Arngrimsson R., Geirsson R.T., Cooke A. et al.* Renin gene restriction fragment length polymorphisms do not show linkage with preeclampsia and eclampsia // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1994. — Vol. 73. — P. 10—13.
- Arngrimsson R., Hayward C., Nadaud S. et al.* Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 354—362.
- Arngrimsson R., Purandare S., Connor M. et al.* Angiotensinogen gene variation in a population case-control study of preeclampsia/eclampsia in Australians and Chinese // Electrophoresis. — 1997. — Vol. 18. — P. 1646—1649.

- Arngrimsson R., Sigurdardottir S., Frigge M.L. et al.* A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13 // *Hum. Mol. Genet.* — 1999. — Vol. 8. — P. 1799–1805.
- Balasa V.V., Gruppo R.A., Glueck C.J. et al.* The relationship of mutations in the MTHFR, prothrombin, and PAI-1 genes to plasma levels of homocysteine, prothrombin, and PAI-1 levels in children and adults // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 81. — P. 739–744.
- Bashford M.T., Hefler L.A., Verrees T.W. et al.* Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 1345–1351.
- Birmingham J., Jenkins D., McCarthy T. et al.* Genetic analysis of insulin-like growth factor II and HLA-G in preeclampsia // *Biochem. Soc. Trans.* — 2000. — Vol. 28. — P. 215–219.
- Bidvell J., Keen L.* Cytokine gene polymorphism in human disease online databases // *Genes and Immunity.* — 1999. — Vol. 1. — P. 3–19.
- Boyd P.A., Lindenbaum R.H., Redman C.W.* Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2. — P. 425–427.
- Brenner G., Sarig Z., Weiner J. et al.* Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 6–9.
- Brocklehurst J.C., Ross R.* Familial eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* — 1960. — Vol. 67. — P. 971.
- Broughton Pipkin F.* What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? // *Biol. Neonate.* — 1999. — Vol. 76. — P. 325–330.
- Chen G., Wilson R., Wang S.H. et al.* Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 104. — P. 154–159.
- Chesley L.C., Cooper D.W.* Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1986. — Vol. 93. — P. 898–908.
- Chikosi A.B., Moodley J., Pegoraro R.J. et al.* 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in black South African women with pre-eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — Vol. 106. — P. 1219–1220.
- Cincotta R.B., Brennecke S.P.* Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1998. — Vol. 60. — P. 23–27.
- Cooper D.W., Brennecke S.P., Wilton A.N.* Genetics of preeclampsia // *Hypertens. Pregn.* — 1993. — Vol. 12. — P. 1–23.
- Cooper D.W., Listen W.A.* Genetic control of severe pre-eclampsia // *J. Med. Genet.* — 1979. — Vol. 16. — P. 409–416.
- Dawson S., Hamsten A., Wiman B. et al.* Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) locus // *Fibrinolysis.* — 1990. — Vol. 2, Suppl. — P. 51–53.
- Dawson S., Hamsten A., Wiman B. et al.* Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity // *Arterios. Thromb.* — 1991. — Vol. 11. — P. 183–190.
- Dekker G.A.* Oral tolerization to paternal antigens and preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 174. — P. 516.
- Dizon-Townson D.S., Major H., Ward K.* A promoter mutation in the tumor necrosis factor alpha gene is not associated with preeclampsia // *J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 55–61.
- Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Easton K., Ward K.* The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 175. — P. 902–925.
- Elliot G.T.J.* Case 120. Puerperal eclampsia in the eight month extraordinary family history. — New York: Appleton, 1873.
- Eriksson P., Kallin B., van't Hooft F.M. et al.* Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1851–1855.

- Esplin M.S., Fausett M.B., Fraser A. et al.* Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 867–872.
- Folgero T., Storbakk N., Torbergesen T., Oian P.* Mutations in mitochondrial transfer ribonucleic acid genes in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1626–1630.
- Folio M., Ginsburg D.* Structure and expression of the human gene encoding plasminogen activator inhibitor, PAI-1 // *Gene.* – 1989. – Vol. 84. – P. 447–453.
- Gilbert E.J., Keeton M., Eguchi Y. et al.* Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 143–150.
- Ginsburg D.* Regulation of PAI-1 gene expression // *Thromb. Haemost.* – 1991. – Vol. 65. – P. 740.
- Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L. et al.* Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 43–49.
- Glueck C.J., Fontaine R.N., Gruppo R. et al.* The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis // *Clin. Orthop.* – 1999. – Vol. 366. – P. 133–146.
- Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al.* The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic PAI-1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49. – P. 845–852.
- Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al.* Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1052–1054.
- Graves J.A.* Genomic imprinting, development and disease—is preeclampsia caused by a maternally imprinted gene? // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1998. – Vol. 10. – P. 23–29.
- Guo G., Wilton A.N., Fu Y. et al.* Angiotensinogen gene variation in a population case-control study of preeclampsia/eclampsia in Australians and Chinese // *Electrophoresis.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1646–1649.
- Hall J.G.* Genomic imprinting: nature and clinical relevance // *Annu. Rev. Med.* – 1997. – Vol. 48. – P. 35–44.
- Hayward C., Livingstone J., Holloway S. et al.* An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 50. – P. 749–757.
- Heaton J.H., Nebes V.L., O'Dell L.G. et al.* Glucocorticoid and cyclic nucleotide regulation of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor gene expression in primary cultures of rat hepatocytes // *Mol. Endocrinol.* – 1989. – Vol. 3. – P. 185–192.
- Hefler L.A., Tempfer C.B., Gregg A.R.* Polymorphisms within the interleukin-1 beta gene cluster and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 664–668.
- Heiskanen J., Romppanen E.L., Hiltunen M. et al.* Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2002. – Vol. 19, №5. – P. 220–223.
- Heiskanen J.T., Pirskanen M.M., Hiltunen M.J. et al.* Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 600–603.
- Herrera V.L.M., Ruiz-Opazo N.* Beyond genetic markers: hypertension genes // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – P. 847–856.
- Higgins J.R., Kaiser T., Moses E.K. et al.* Prothrombin G20210A mutation: is it associated with preeclampsia? // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol. 50. – P. 254–257.
- Humphrey K.E., Harrison G.A., Cooper D.W. et al.* HLA-G deletion polymorphisms and preeclampsia/eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102. – P. 707–710.
- Kaiser T., Brennecke S.P., Moses E.K.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for pre-eclampsia/eclampsia in Australian women // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol. 50. – P. 100–102.
- Kilpatrick D.C., Gibson F., Livingston J., Liston W.A.* Preeclampsia is associated with HLA-DR4 sharing between mother and fetus // *Tissue Antigens.* – 1990. – Vol. 35. – P. 178–181.
- Kilpatrick D.C.* Influence of human leukocyte antigen and tumour necrosis factor genes on the development of pre-eclampsia // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – Vol. 5. – P. 94–102.

- Kim Y.J., Williamson R.A., Chen K. et al.* Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 992–996.
- Kim Y.J., Williamson R.A., Murray J.C. et al.* Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cytosine-thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine beta-synthase, and factor V Leiden mutation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1211–1217.
- Klinger K.W., Winqvist R., Riccio A. et al.* Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 84. – P. 8548–8552.
- Kobashi G., Yamada H., Asano T. et al.* Absence of association between a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia in Japanese women // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 93, №2. – P. 122–125.
- Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al.* Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 9–13.
- Lachmeijer A., Dekker G., Pals G. et al.* Searching for preeclampsia genes: the current position // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2002. – Vol. 105, №2. – P. 94.
- Lachmeijer A.M., Arngrimsson R., Bastiaans E.J. et al.* Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 394–402.
- Lachmeijer A.M., Crusius J.B., Pals G.* Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha gene region and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 612–619.
- Lachmeijer A.M., Nosti-Escanilla M.P., Bastiaans E.B. et al.* Linkage and association studies of IL1B and IL1RN gene polymorphisms in preeclampsia // *Hypertension in Pregnancy*. – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 23–38.
- Laiyuori H., Kaaja R., Ylikorkala O. et al.* 677 C→T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – P. 277–280.
- Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H.* Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study // *B.M.J.* – 1998. – Vol. 316. – P. 1343–1347.
- Lindqvist P.G., Svensson P.J., Dahlback B., Marsal K.* Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 79. – P. 69–73.
- Listen W.A., Kilpatrick D.C.* Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus? // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1079–1086.
- Livingston J.C., Barton J.R., Park V. et al.* Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 153–157.
- Livingston J.C., Park V., Barton J.R. et al.* Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha genes and plasma tumor necrosis factor alpha levels // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1273–1277.
- Lucassen A., Parker M.* Revealing false paternity: some ethical considerations // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1033–1035.
- Macintyre S., Sooman A.* Non-paternity and prenatal genetic screening // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 869–871.
- Macpherson T.A.* Gene imprinting and major histocompatibility complex class I antigen expression in the rat placenta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87. – P. 444–448.
- Mimuro S., Lahoud R., Beutler L., Trudinger B.* Changes of resistance to activated protein C in the course of pregnancy and prevalence of factor V mutation // *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 38. – P. 200–204.

- Monos D.S., Kamoun M., Udalova I.A et al.* Genetic polymorphism in the human TNF region in insulin-dependent diabetes mellitus: linkage disequilibrium of TNFab microsatellites with HLA-extended haplotypes // *Hum. Immunol.* – 1995. – Vol. 44. – P. 70–79.
- Morange P.E., Henry D., Tregouet B., Alessi et al.* The A-844G polymorphism of the PAI-1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in Factor V Leiden carriers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1387–1391.
- Morgan L., Baker P., Pipkin F.B., Kalsheker N.* Preeclampsia and the angiotensinogen gene // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102. – P. 489–490.
- Morgan L., Crawshaw S., Baker P.N. et al.* Distortion of maternal-fetal angiotensin II type 1 receptor allele transmission in pre-eclampsia // *J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 35. – P. 632–636.
- Morgan T., Craven C., Lalouel J.M., Ward K.* Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester deciduas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 95–102.
- Nadaud S., Bonnardeaux A., Lathrop M., Soubrier F.* Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 1994. – Vol. 198. – P. 1027–1033.
- Nagy B., Toth T., Rigo J.J. et al.* Detection of factor V Leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian women // *Clin. Genet.* – 1998. – Vol. 53. – P. 478–481.
- Nagy B., Rigo J., Jr, Fintor L. et al.* Apolipoprotein E alleles in women with severe pre-eclampsia // *J. Clin. Pathol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 324–325.
- Glosnicka K., Lacka B., Zychma M. et al.* Lack of relationship between angiotensinogen gene m235t polymorphism and gene insertion/deletion (I/D-intron 16) and Pst I RFLP (P/M-intron 7) polymorphisms of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene and the development of H-gestosis. Preliminary results // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1998. – R. 100, №1. – S. 19–26.
- Newman R.B., Eddy G.L.* Association of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1988. – Vol. 43. – Vol. 185–190.
- O'Brien M., McCarthy T., Jenkins D. et al.* Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease // *Cell Mol. Life. Sci.* – 2001. – Vol. 58. – P. 1943–1949.
- O'Shaughnessy K.M., Fu B., Ferraro F. et al.* Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1338–1341.
- Ozcan T., Rinder H.M., Murphy J. et al.* Genetic thrombophilia and hypertensive complications of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 40.
- Pannekoek H., Veerman H., Lambers H., et al.* Endothelial plasminogen activator inhibitor (PAI): a member of the serpin gene family // *EMBO J.* – 1986. – Vol. 5. – P. 2539–2544.
- Peterson R.D.A., Tuck-Muller C.M., Spinnato J.A.* Short communication: an HLA-haplotype associated with preeclampsia and intrauterine growth retardation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 177–179.
- Pinsky D.J., Liao H., Lawson C.A. et al.* Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 919–928.
- Pirskanen M.M., Hiltunen M.J. et al.* Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 600–603.
- Powers R.W., Minich L.A., Lykins D.L. et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia // *J. Soc. Gynecol. Invest.* – 1999. – Vol. 6. – P. 74–79.
- Rajkovic A., Mahomed K., Rozen R.* Methylenetetrahydrofolate reductase // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 69. – P. 33–39.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K.* Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men // *Circulation.* – 1999. – Vol. 95. – P. 59–62.

- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F.* An insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1343–1346.
- Rigo Jr. J., Nagy B., Fintor L. et al.* Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase // *Hypertens Pregnancy.* – 2000. – Vol. 19. – P. 163–172.
- Roberts J.M., Cooper D.W.* Pathogenesis and genetics of preeclampsia // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 53–56.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C.* Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 619.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C., Alexander G.R. et al.* Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae // *J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1–12.
- Robillard P.Y., Hulsey T.C., Perianin J. et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 973–975.
- Ros H.S., Cnattingius S., Lipworth L.* Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147. – P. 1062–1070.
- Savidou M.D., Vallance P.J.T., Nicolaides K.H. et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and maternal vascular adaptation to pregnancy // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 38. – P. 1289–1293.
- Sibai B.M., Gordon T., Thorn E. et al.* Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 642–648.
- Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T.* The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 33–38.
- Soebbing D., Dorman K., Gregg A.R.* A NOS3 polymorphism is associated with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180, №1, Pt 2. – P. 18.
- Sohda S., Arinami T., Hamada H. et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia // *J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 34. – P. 525–526.
- Soubrier F.* Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 4. – P. 114–115.
- Suzuki Y., Tanemura M., Murakami I., Suzumori K.* Is angiotensinogen gene polymorphism associated with hypertension in pregnancy? // *Hypertens. Pregnancy.* – 1999. – Vol. 18. – P. 261–271.
- Tamura T., Johanning G.L., Goldenberg R.L. et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity, and zinc concentration // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 88. – P. 497–502.
- Tempfer C., Soebbing D., Dorman K., Gregg A.R.* A NOS3 polymorphism is associated with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180, №1, Pt 2. – P. 18.
- Tempfer C.B., Dorman K., Deter R.L. et al.* An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia // *Hypertension in Pregnancy.* – 2001. – Vol. 20, №1. – P. 107–118.
- Thornton J.G., Onwude J.L.* Pre-eclampsia: discordance among identical twins // *B.M.J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 1241–1242.
- Thornton J.G., Macdonald A.M.* Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1999. – Vol. 106. – P. 570–575.
- Tishkoff S.A., Ruano G., Kidd J.R., Kidd K.K.* Distribution and frequency of a polymorphic Alu insertion at the plasminogen activator locus in humans // *Hum. Genet.* – 1996. – Vol. 97, №6. – P. 759–764.
- Torbergson T., Oian P., Mathiesen E., Borud O.* Preeclampsia: a mitochondrial disease? // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1989. – Vol. 68. – P. 145–148.

- Treloar S.A., Cooper D.W., Brennecke S.P. et al.* An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 374–381.
- Trupin L.S., Simon L.P., Eskenazi B.* Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas // *Epidemiology.* – 1996. – Vol. 7. – P. 240–244.
- Tsukada T., Yokoyama K., Aral T. et al.* Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 245. – P. 190–193.
- Tubbergen P., Lachmeijer A.M., Althuisius S.M. et al.* Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? // *J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 81–88.
- Tuddenham E.G.D., Cooper D.N.* The Molecular Genetics of Haemostasis and its Inherited Disorders: Oxford Monographs on Medical Genetics. – Oxford: Oxford University Press, 1994. – №25. – 585 p.
- Tuohy J.F., James D.K.* Pre-eclampsia and trisomy 13 // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol. 99. – P. 891–894.
- Turner P., Grant S. et al.* Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection // *Transplantation.* – 1997. – Vol. 64. – P. 776–779.
- Van der Ven K., Ober C.* HLA-G polymorphisms in African Americans // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 5628–5633.
- Wang X.L., Mahaney M.C., Sim A.S. et al.* Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 3147–3353.
- Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F. et al.* A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 41–45.
- Ward K., Hata A., Jeunemaitre X. et al.* A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 4. – P. 59–61.
- Watson M.A., Steward R.K., Smith G.B. et al.* Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution // *Carcinogenesis.* – 1998. – Vol. 9. – P. 275–280.
- Wilson A.G., Symons J.A. et al.* Effects of a polymorphism in the human TNF- α promoter on transcriptional activation // *P.N.A.S.* – 1997. – Vol. 94. – P. 3195–3199.
- Wilton A.N., Barendse W.J., Donald J.A. et al.* HLA-DRB types in pre-eclampsia and eclampsia // *Tissue Antigens.* – 1991. – Vol. 38. – P. 137–141.
- Wilton A.N., Kaye J.A., Guo G.* Is angiotensinogen a good candidate gene for preeclampsia? // *Hypertens. Pregn.* – 1995. – Vol. 14. – P. 251–260.
- Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K. et al.* The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor -1 gene is associated with severe preeclampsia // *J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 45, №3. – P. 138–141.
- Yoshimura T., Yoshimura M., Tabata A. et al.* Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2000. – Vol. 7, №4. – P. 238–241.
- Zhong X.Y., Holzgreve W., Hahn S.* Circulatory fetal and maternal DNA in pregnancies at risk and those affected by preeclampsia // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 138–140.
- Zhou N., Yu P., Chen J. et al.* Detection of insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzymegene in preeclampsia // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 1999. – Vol. 16, №1. – P. 29–31.
- Zusterzeel P.L., Visser W., Peters W.H. et al.* Polymorphism in the glutathione S-transferase P1 gene and risk for preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96, №1. – P. 50–54.

Глава V. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГЕСТОЗА

Основные клинические симптомы

При отсутствии заболевания трофобласта появление симптомов из триады Цангемейстера (АГ, отеки и протеинурия) в период до 20-й недели беременности, как правило, является следствием ранее существовавшей хронической гипертензии или заболевания почек.

Ряд авторов выделяют доклиническую стадию гестоза — прегестоз (субклинический гестоз), к которому относят синдром лабильности АД, асимметрию АД, гипотонию, патологическую прибавку веса беременной, распространенные отеки без других симптомов гестоза. Почти у половины женщин прегестоз переходит в клинически выраженную стадию гестоза.

Патологическая прибавка в весе обусловлена отеками. При физиологически протекающей беременности, начиная примерно с 32 нед., масса женщины должна нарастать на 50 г в сутки, 350–400 г в неделю или 1 кг 600 г (но не более 2 кг) в месяц, а за всю беременность — не более чем на 10–12 кг. Еженедельная прибавка массы не должна превышать 22 г на каждые 10 см роста и 55 г на каждые 10 кг исходной массы беременной.

Отеки умеренной степени наблюдаются у 80% беременных женщин с нормальным АД, причем большинство таких женщин являются практически здоровыми. Отеки беременных в 20–24% случаев переходят в гестоз. Патологические формы отеков проявляются у 85% женщин с гестозом на фоне протеинурии. Вместе с тем, у 32% пациенток с эклампсией не бывает отеков; эклампсия без отеков является наиболее опасной. Уровень перинатальной смертности при гестозе без отеков превышает соответствующий показатель при гестозе с наличием отеков.

На сегодняшний день не существует однозначной трактовки в отношении порогового уровня АД, при котором состояние гипертензии становится очевидным. В практическом отношении среднее АД определяется по формуле:

$$\text{среднее АД} = \frac{\text{САД} + 2\text{ДАД}}{3},$$

где САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД. У здоровых беременных цифры среднего АД обычно не превышают 100 мм рт.ст. Гестационным повышением АД считается повышение САД выше 140 мм рт.ст. и ДАД выше 90 мм рт.ст. у женщин, имевших нормальное давление до 20 нед.

В международной практике рекомендуется определение гипертонических расстройств при беременности по данным одного замера диастолического давления выше 110 мм рт.ст. или по данным двух последовательных замеров ДАД в пределах 90 мм рт.ст. или выше с перерывом длительностью не менее 4 ч.

По данным Вероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), однократное повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. регистрируется примерно у 40–50% женщин. Поэтому случайного однократного измерения АД для постановки диагноза АГ у беременных недостаточно. У беременных достаточно часто встречается феномен «гипертонии белого халата», т.е. повышение АД при его измерении в медицинском окружении.

Примерно у 30% беременных с АГ при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) получено нормальное среднесуточное АД. Прогностическое значение феномена «гипертонии белого халата» остается спорным. В настоящее время большинство исследователей считают, что он отражает повышенную реактивность сосудистой стенки. Мы придерживаемся мнения, что «гипертония белого халата» у беременной требует пристального внимания и при условии единственного симптома из триады (ОПГ) должна рассматриваться как прегестоз.

В настоящее время дискутируется роль СМАД у беременных. Помимо диагностики «гипертонии белого халата», оценки эффективности терапии при установленной АГ, СМАД также может применяться с целью прогнозирования развития гестоза.

СМАД позволяет выявить начальные проявления гестоза (ночную гипертензию, нарушения суточного ритма АД); определить истинную тяжесть гестоза, выраженную в наибольшей гипертонической нагрузке в ночные часы и появлении извращенного циркадного ритма АД, что недоступно в обычной клинической практике. Кроме того, СМАД дает возможность снять предварительный диагноз гестоза у 40,5% беременных и избежать необоснованного назначения антигипертензивных препаратов, развития чрезмерной гипотензии, которая может привести к снижению перфузии плаценты и гипотрофии плода.

Протеинурия диагностируется при обнаружении в суточном объеме мочи 0,3 г белка или более, а также если отмечено наличие белка в анализах двух чистых проб мочи или проб, собранных с помощью катетера, с перерывом не менее 4 ч. Протеинурия не только служит дополнительным основанием для постановки диагноза гестоза, но и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе как для матери, так и для ребенка.

Повседневная акушерская практика свидетельствует о том, что, как правило, диагностика всех клинических форм гестоза не представляет особых трудностей. Опасности и ошибки подстерегают врача при определении степени тяжести гестоза. Недооценка тяжести течения патологического процесса чревата тяжелейшими осложнениями.

ми как для матери, так и для плода, с которыми врачу не всегда удается справиться, несмотря на привлечение всех современных средств и методов лечения.

Трудно оценить степень тяжести гестоза при стертых клинических проявлениях, при атипичном течении, при сочетанных формах. В случае вялого, стертого течения гестоза основное значение приобретает фактор времени, т.е. продолжительность гестоза. Атипические формы гестоза могут проявляться различными вариантами: отсутствием видимых отеков; неполной триадой Цангемейстера; для преэклампсии характерно появление типичных клинических симптомов без явного повышения периферического АД; эклампсия может проявляться коматозным состоянием без судорог. В этих случаях правильной оценке степени тяжести гестоза помогает балльная система по общепринятой шкале (см. табл. 1).

Сочетанные формы гестоза, для которых характерны раннее начало, длительность течения и резистентность к проводимой терапии, всегда следует расценивать как тяжелую патологию.

АГ, имеющаяся до беременности или до 20 нед. гестации, свидетельствует об эссенциальной или о симптоматической АГ. Молодые женщины с предшествующей или ранней гестационной гипертензией относятся к контингенту, у которого вероятно вторичная гипертензия (заболевания почек, реноваскулярная гипертензия, первичный альдостеронизм, синдром Кушинга и феохромоцитомы).

Подходы к диагностике, формулировке диагноза ХАГ, являющейся проявлением гипертонической болезни, должны быть основаны на рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004), представленных ниже.

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 5. Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то речь может идти о более высокой степени АГ. Наиболее точно степень АГ может быть установлена в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты.

АГ классифицируется также по стадиям:

- АГ I стадии – отсутствие поражения органов-мишеней.
- АГ II стадии – имеются изменения со стороны одного или нескольких органов-мишеней.
- АГ III стадии устанавливается при наличии ассоциированных клинических состояний.

Весьма важными при планировании беременности и при постановке на учет беременной с АГ являются диагностика ассоциированных клинических состояний и наличие поражений органов-мишеней.

Поражение органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка (ЭКГ: признак Соколова–Лайона >38 мм; Корнелльское произведение >2440 мм·мс; ЭхоКГ: индекс массы миокарда левого желудочка ≥ 110 г/м²);

Таблица 5

Классификация уровней АД

Категория АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	120–129	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	85–89
АГ 1-й степени (мягкая)	140–159	90–99
АГ 2-й степени (умеренная)	160–179	100–109
АГ 3-й степени (тяжелая)	≥180	≥110

- ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима–медиа сонной артерии $\geq 0,9$ мм);
- атеросклеротические бляшки магистральных сосудов;
- небольшое повышение сывороточного креатинина: 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл);
- микроальбуминурия – 30–300 мг/сут.;
- отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль).

Ассоциированные клинические состояния:

- Цереброваскулярная болезнь: ишемический мозговой инсульт, геморрагический мозговой инсульт, транзиторные ишемические атаки.
- Заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность.
- Поражение почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – сывороточный креатинин > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл), протеинурия (> 300 мг/сут.).
- Заболевание периферических артерий: расслаивающая аневризма аорты, симптоматическое поражение периферических артерий.
- Гипертоническая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва.

Наши многолетние клинические наблюдения показывают, что у беременных с АГ прибавка в весе, как правило, меньше, чем при другой сочетанной патологии, но наиболее рано прогрессирует гипертензионный синдром, выраженность которого коррелирует с тяжестью АГ и ее длительностью до беременности. Раннему развитию отеков у пациенток с ГБ и ВСД способствует перенесенный гестоз при предыдущей беременности. Раннее развитие гестоза у этих пациенток определяет более высокий уровень ДАД. У беременных с АГ протеинурия развивается наиболее поздно по сравнению с другими сочетанными гестозами, а ее уровень – наименьший по сравнению с пациентками с другими заболеваниями. Причем уровень протеинурии

у беременных с ГБ и ВСД возрастает при наличии гестоза в анамнезе, а также при раннем развитии отечного синдрома.

Патология мочевыделительной системы по частоте встречаемости у беременных занимает второе место (после сердечно-сосудистой патологии). В первую очередь — это хронический и гестационный пиелонефрит, мочекаменная болезнь, аномалия развития почек и мочеточников, хронические циститы, бессимптомная бактериурия, хронический гломерулонефрит. Зачастую имеет место сочетание нескольких заболеваний мочевой системы. Следует отметить, что у беременных после трансплантации почки гестоз практически никогда не развивается, очевидно, вследствие постоянного применения иммунодепрессантов.

У беременных с тяжелым гестозом на фоне почечной патологии нами отмечена наибольшая прибавка массы тела, наиболее раннее появление отеков, достоверно более раннее появление протеинурии. Белок в моче у пациенток с почечной патологией появляется рано, а уровень протеинурии является максимально высоким. У таких беременных гипертензия присоединяется поздно, но при наличии в анамнезе тяжелого гестоза уровень АД, как правило, более высокий.

Наиболее тяжелые формы сочетанного гестоза наблюдаются у больных с СД, особенно I типа. Частота и тяжесть гестоза зависят от длительности диабета, степени компенсации заболевания и, несомненно, связаны с сосудистыми осложнениями СД. По данным НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, у беременных с инсулинзависимым диабетом гестоз встречается в 80–96% случаев; первые его признаки проявляются в 26–28 нед. и раньше. При этом отмечаются быстрота развития, стойкость симптомов и неустойчивый эффект от проводимой терапии. При диабетической нефропатии, несмотря на хорошие показатели метаболического контроля, процент мертворождений, кесаревых сечений, преждевременного родоразрешения и врожденных уродств возрастает еще значительно. Постоянно поддерживаемая эугликемия в течение всей беременности не предохраняет от развития гестоза. Функция почек у беременных с диабетом и гестозом и без него существенно не отличается. Эти данные позволяют предположить, что главную роль в развитии гестоза у беременных с диабетом играет не изначальное заболевание почек, не качество гликемического контроля, а предшествующие сосудистые изменения.

У беременных с гестозом на фоне СД отмечена корреляционная связь между временем появления отеков и длительностью заболевания диабетом. Характерно достоверно более раннее появление протеинурии по сравнению с гестозом на фоне АГ.

Характерные особенности проявления основных клинических симптомов гестоза в зависимости от его формы представлены на рисунках 7–9.

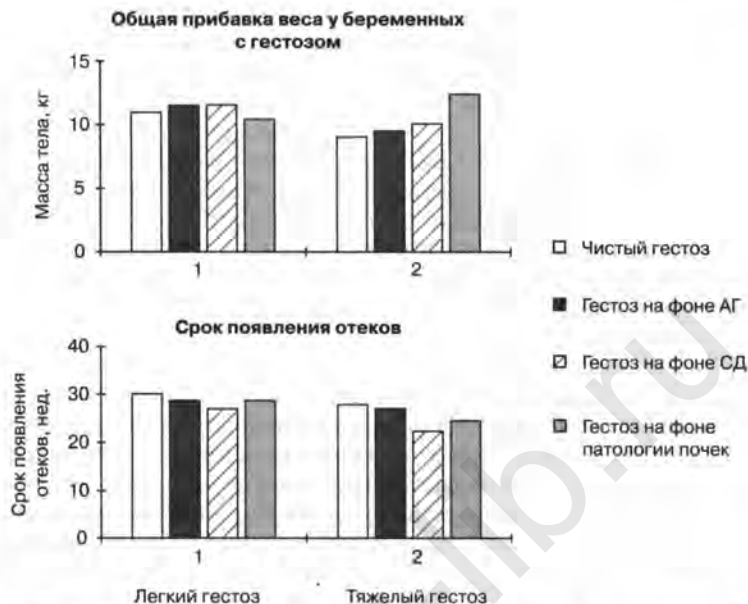


Рис. 7. Проявление отечного синдрома в зависимости от формы гестоза.

Ряд лабораторных исследований могут оказать существенную помощь в диагностике гестоза и помочь в оценке степени его тяжести.

При оценке клинического анализа крови следует в первую очередь обращать внимание на показатели уровня гемоглобина и гематокрит. Для гестоза характерна гемоконцентрация, и она является индикатором тяжести процесса. При неблагоприятном течении гестоза эти показатели могут быть снижены в том случае, если развивается гемолиз. Очень важным показателем может быть уровень тромбоцитов. Тромбоцитопения, как уже упоминалось, свидетельствует о тяжелом гестозе.

Весьма важным критерием при оценке тяжести гестоза являются показатели биохимического анализа крови. Для гестоза характерна гипопроteinемия, гипоальбуминемия и диспротеинемия. Гипоальбуминемия указывает на повышение проницаемости эндотелия. Повышение уровня креатинина сыворотки, особенно в сочетании с олигурией, свидетельствует о наличии тяжелого гестоза. Повышение уровня мочевой кислоты подтверждает диагноз гестоза. Повышение уровней АЛТ, АСТ свидетельствует о тяжелом гестозе с вовлечением в патологический процесс печени. Повышение ЛДГ, шизоцитоз, сфероцитоз указывают на развитие гемолиза при гестозе.

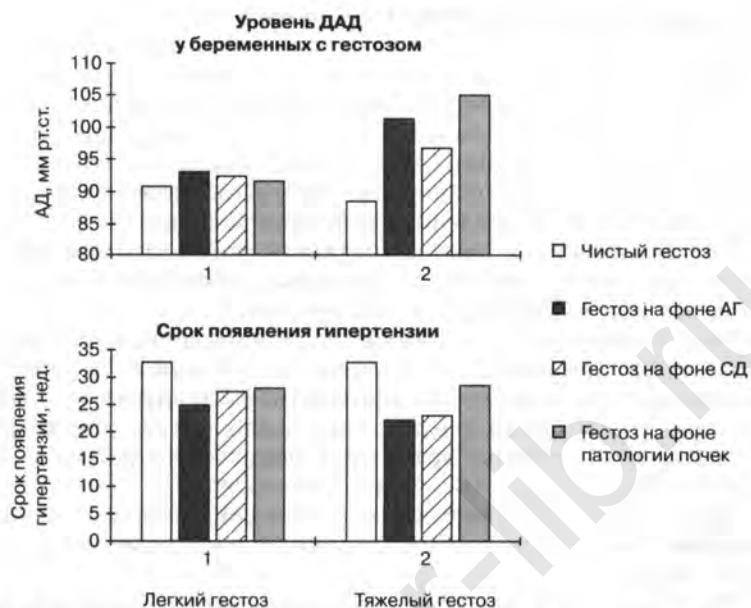


Рис. 8. Проявление гипертензии в зависимости от формы гестоза.

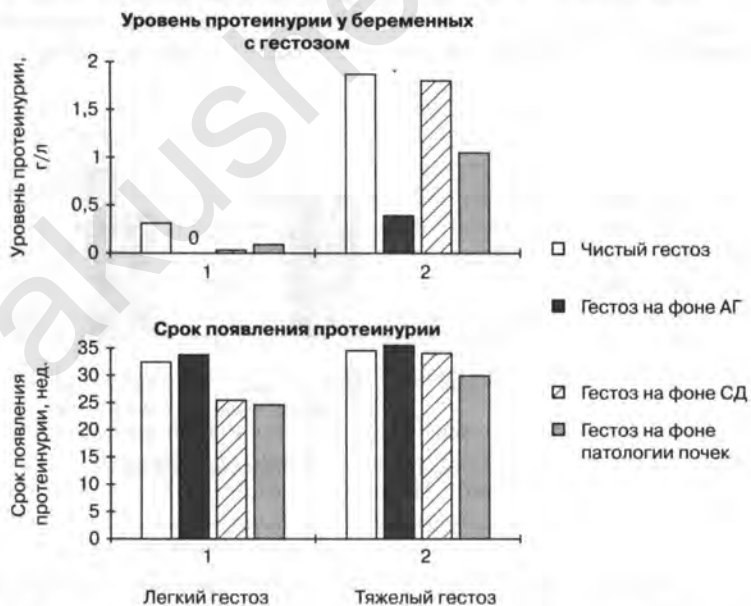


Рис. 9. Проявление протеинурии в зависимости от формы гестоза.

Показатели тромбогенного потенциала

При гестозе очень часто отмечается повышение коагуляционного потенциала. Нами отмечено, что наиболее значительные изменения в коагулограмме, характеризующие состояние гиперкоагуляции, характерны для сочетанного гестоза, т.е. для состояния длительной эндотелиальной дисфункции. Достоверное повышение уровня фибриногена и торможение фибринолиза отмечены на фоне заболеваний почек и СД I и II типов, наиболее выраженные при тяжелых формах гестоза. Отмечено, что повышение уровня фибриногена крови (выше 4 г/л) коррелирует практически со всеми известными специфическими маркерами эндотелиальной дисфункции.

Многочисленные исследования тромбоцитарного звена гемостаза, проведенные нами в последнее десятилетие, показали, что при гестозе агрегационная активность тромбоцитов увеличивается по мере нарастания тяжести гестоза, однако при наиболее тяжелых его формах происходит истощение α -гранул тромбоцитов, и агрегационная активность падает.

При сочетанном гестозе наблюдается наиболее значимое повышение агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с чистым гестозом (рис. 10).

При гестозе на фоне АГ отмечается выраженная корреляционная связь интенсивности агрегации тромбоцитов с наличием ожирения, степенью тяжести гипертензии, уровнем протеинурии и временем ее появления. При гестозе на фоне заболеваний почек отмечена достоверная корреляция агрегационной активности тромбоцитов с возрас-

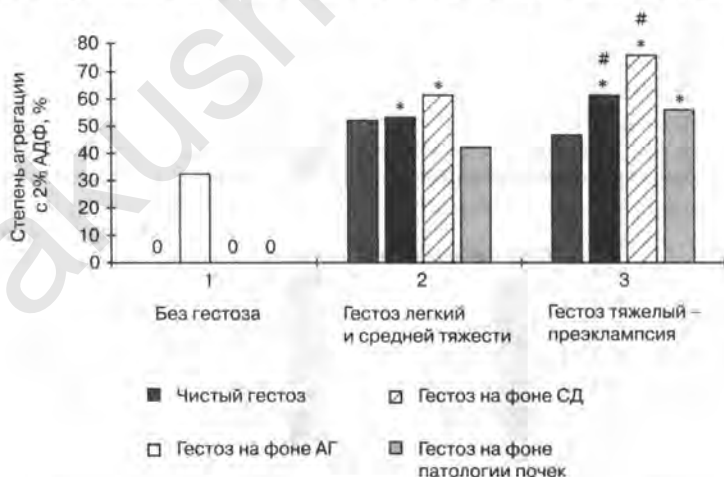


Рис. 10. Агрегационная активность тромбоцитов в зависимости от формы гестоза. Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

том пациенток и сроком появления гипертензии. У беременных с гестозом на фоне СД выявлена сильная взаимосвязь интенсивности агрегации тромбоцитов с длительностью диабета, наличием заболеваний щитовидной железы и ожирения, а также сроком появления отеков.

Состояние гемодинамики в функциональной системе мать–плацента–плод

Акушерская патология, возникающая вследствие дисфункции эндотелия, как правило, сопровождается нарушением кровообращения в функциональной системе мать–плацента–плод. Плацентарная недостаточность является основной причиной детской заболеваемости и смертности, так как приводит к невынашиванию, задержке внутриутробного развития, нарушению жизнедеятельности и антенатальной гибели плода.

На основании показателей доплерометрического исследования была разработана классификация нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного (фетоплацентарного) кровотока, основанная на оценке кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артериях пуповины (Стрижаков А.Н. и др., 1989). Согласно этой классификации выделяют три степени тяжести гемодинамических нарушений:

I степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке.

Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранном маточно-плацентарном кровотоке.

II степень: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений (сохранен конечно-диастолический кровоток).

III степень: критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохранном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Патологические кривые скорости кровотока (КСК) в венозном протоке, пупочной, нижней полой и печеночных венах обладают большей прогностической ценностью по сравнению с артериальными сосудами.

Доплерометрия позволяет прогнозировать возникновение гестоза и плацентарную недостаточность на основании выявления патологических КСК в маточной артерии во II триместре беременности, особенно в 21–26 нед.

При гестозе первично нарушается маточно-плацентарная гемодинамика. Изменение кровотока в артерии пуповины, сосудах плода, как правило, носит вторичный характер. В III триместре беременности при невыраженных клинических симптомах гестоза регистрируе-

мые патологические КСК в маточной артерии являются предвестниками быстрого нарастания его тяжести.

М.Б.Охалкин (1993) отмечает, что доплерометрия в правой маточной артерии — ценный метод в диагностике, позволяющий во II триместре выделить группу беременных высокого риска по развитию позднего гестоза (с 20–24 нед., наиболее точно с 24–28 нед.). Достоверность составляет 98%. Согласно теории о преимущественном кровоснабжении правой маточной артерией матки, частота гестоза и СЗРП выше при расположении плаценты по левой стенке матки.

По данным М.В.Медведева (1991), высокая диагностическая ценность исследования кровотока в маточных артериях объясняется тем, что первичным звеном развития патологии в большинстве случаев являются нарушения маточно-плацентарного кровотока. При изменении КСК в одной маточной артерии СЗРП развивается в 63,6% случаев, в 2 — в 100% случаев. При гестозе патологические КСК выявляются в 75% случаев. При тяжелых формах гестоза изменения происходят параллельно в артерии пуповины. При гипертонии точность прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов во время беременности значительно превышает точность клинических тестов (АД, клиренс креатинина, мочевины и др.). При повышении систолического отношения (СДО) в маточной артерии более 2,6 чувствительность прогнозирования неблагоприятных исходов составляет 81%, специфичность — 90%. Если ориентироваться на дикротическую выемку, то чувствительность метода составляет 87%, а специфичность — до 95%. Автор также подтверждает, что для прогноза осложнений в III триместре важна оценка КСК во II триместре беременности. Патологические КСК в 15–26 нед. беременности являются достоверным прогностическим признаком развития в III триместре гестоза и СЗРП. Выявление патологического снижения диастолического кровотока в маточной артерии на 4–16-й неделе предшествует появлению клинических симптомов гестоза. Исследование КСК в маточной артерии позволяет с большой точностью прогнозировать отслойку плаценты. За 4 нед. до отслойки плаценты (у 4 из 7 беременных) отмечено патологическое снижение диастолического кровотока, появление дикротической выемки. При отслойке СДО в артерии пуповины повышается до 6,0.

А.Н.Стрижаков (1990) сообщает о четкой зависимости между характером кровотока в маточной артерии и выраженностью клинической картины гестоза (нарушение в 59,5%). При гестозе нарушение кровообращения возникает только в одной артерии в 80,9% случаев (в 19,1% в 2 маточных артериях). В связи с этим кровотоки надо оценивать в обеих маточных артериях. При гестозе плодово-плацентарный кровоток нарушен почти у половины беременных; при СЗРП — в 84,4% случаев. Зависимости между частотой нарушений кровотока в артерии пуповины и клинической картиной гестоза не выявлено.

Нарушение кровотока в аорте плода сопровождается выраженной фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), которая клинически проявляется СЗРП II и III степени. При гестозах первично нарушается кровоток в маточной артерии, затем, по мере углубления нарушений, в артерии пуповины. Комплексная доплерометрическая оценка кровотока маточной артерии и артерии пуповины может рассматриваться как объективный показатель тяжести гестоза вне зависимости от его клинических проявлений.

А.Н.Стрижаков также проводил исследование возможности прогнозирования гестоза и СЗРП во II триместре беременности. Исследование проводилось в группе беременных с высоким риском развития плацентарной недостаточности: гипертония различного генеза, угроза прерывания беременности, привычный выкидыш, пиелонефрит, рождение ранее детей с СЗРП, тяжелая форма гестоза в анамнезе. Прогноз развития гестоза и СЗРП при выявлении различной степени нарушения кровообращения во II триместре беременности представлен в таблице 6.

При патологических КСК необходимо повторное обследование, так как повышение показателей кровотока может быть при наличии клинических и ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности (транзиторное нарушение кровообращения I степени). При повторных исследованиях, позволяющих выявить стабильные гемодинамические нарушения, значительно возрастает прогностическая ценность метода в отношении подтверждения или исключения развития гестоза или формирования СЗРП.

По данным С.А.Калашникова (1993), при легкой степени гестоза возможно улучшение гемодинамики под влиянием терапии. При этом нарушение кровообращения в маточно-плацентарном звене менее подвержено положительной динамике, чем в плодово-плацентарном, что можно объяснить развитием морфологических изменений в сосудах матки вследствие гестоза. Нормализация кровотока в артерии пуповины в 40% случаев предполагает возможный функци-

Таблица 6

Частота развития гестоза и СЗРП при выявлении нарушений гемодинамики маточно-плацентарного кровообращения во II триместре беременности (Стрижаков А.Н., 1990)

Степень тяжести нарушения кровообращения (частота в группе риска)	Гестоз	СЗРП
IA степень (32,5%)	19%	14%
IB степень (7,3%)	—	7%
II степень (5,8%)	63%	100%
III степень (7,3%)	64%	100%

ональный характер изменений фетоплацентарной гемодинамики. Однако при тяжелом течении гестоза фетоплацентарная гемодинамика после лечения существенно не изменяется. Появление «нулевого» или ретроградного кровотока в артерии пуповины, свидетельствующее о крайней степени страдания плода, диктует необходимость отказа от терапии в пользу экстренного родоразрешения.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта доплерометрическое исследование гемодинамики в системе мать—плацента—плод проводится всем пациенткам, начиная с 32 нед. беременности. При гестозе отмечена умеренная корреляционная связь величины СДО КСК в пуповине с уровнем гипертензии, протеинурии, временем появления отеков, а также с уровнем фибриногена крови. Обнаружена достоверная корреляция значений СДО КСК в маточных артериях с уровнем гипертензии, протеинурии, сроком появления отеков, а также с уровнем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и интенсивностью тромбоцитарной агрегации.

У беременных с гестозом без фоновых заболеваний отмечено достоверное повышение величин СДО КСК в пуповине при нарастании тяжести гестоза, тогда как повышение этого показателя в маточных артериях выражено в меньшей степени.

При сочетанном гестозе отмечено значительное увеличение значений СДО КСК в артерии пуповины по мере нарастания его тяжести, наиболее выраженное при гестозе на фоне заболеваний почек. Величина СДО КСК в правой маточной артерии также максимально повышена при тяжелом гестозе на фоне почечной патологии; у беременных с СД (I, II типа и гестационного) эта величина больше, чем при АГ. Повышение значений СДО КСК в маточных артериях обычно слабо выражено при гестозе на фоне АГ, тогда как при заболеваниях почек и особенно при СД наблюдается достоверное увеличение данного показателя.

Показатели гемодинамики в маточных артериях и артерии пуповины при разных формах гестоза представлены на рисунке 11.

Показатели центральной гемодинамики

Истинная оценка гемодинамических изменений при гестозе возможна с учетом показателей общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и сердечного индекса (СИ). Наиболее распространенной методикой исследования параметров центральной гемодинамики у беременных является биоимпедансная спектрометрия на основе тетраполярной реографии тела по М.И.Тищенко.

Выделяют 3 основных типа центральной гемодинамики:

- гипокинетический тип – СИ ниже 2,2 л/мин/м²;
- нормокинетический тип – СИ от 2,2 до 4,4 л/мин/м²;
- гиперкинетический тип – СИ более 4,4 л/мин/м².

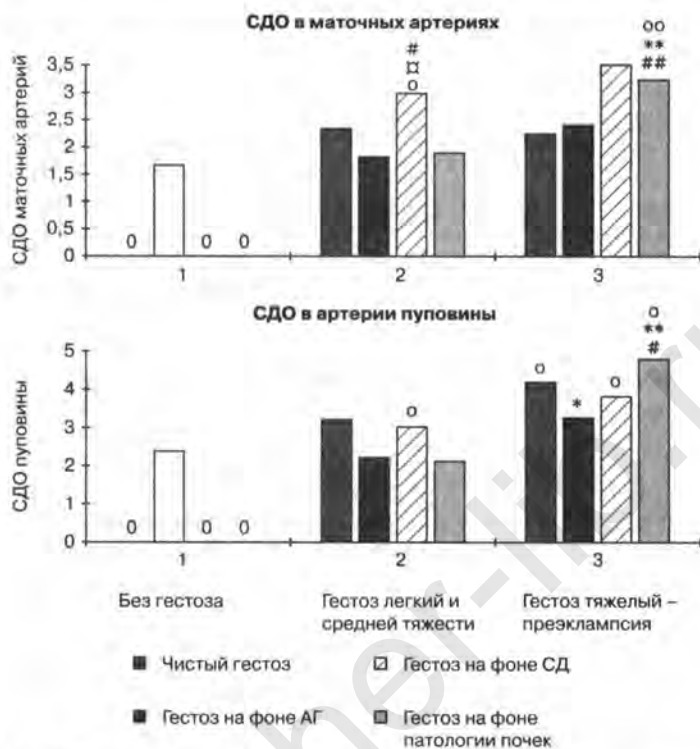


Рис. 11. Показатели гемодинамики (систолиадиастолическое отношение) в системе мать—плацента—плод в зависимости от формы гестоза. Примечание: о – $p < 0,05$ и oo – $p < 0,01$ по сравнению с группой 1; * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой 2; # – $p < 0,05$ по сравнению с гестозом на фоне АГ; □ – $p < 0,05$ по сравнению с чистым гестозом.

Гипокинетический тип центральной гемодинамики, характерный для тяжелых форм гестоза, является наиболее прогностически неблагоприятным, трудным для коррекции и часто приводящим к досрочному родоразрешению.

Общеизвестно, что оценка материнской гемодинамики является важным методом оценки тяжести гестоза и прогноза его течения.

При исследовании материнской гемодинамики выделяют **4 основных патогенетических варианта нарушений системного кровообращения.**

1. *Гиперкинетический тип центральной материнской гемодинамики (ЦМГ) независимо от значений ОПСС и зукинетический тип с нормальными значениями ОПСС.* При данном типе регистрируются умеренные нарушения церебрального (в 9%), почечного (в 9%), маточно-плацентарно-плодового (в 7,2%) и внутриплацентарного (в 69,4%) кровооб-

ращения, отмечается внутриутробная задержка развития плода (11%), клинически выявляется гестоз легкой степени тяжести (91%). Проводимая терапия гестоза эффективна в большинстве наблюдений. Прогноз для матери и плода благоприятный.

2. *Эукинетический тип ЦМГ с повышенными значениями ОПСС и гипокINETический тип ЦМГ с нормальными значениями ОПСС.* При данном типе регистрируются нарушения кровотока преимущественно II степени в системе почечных артерий, маточно-плацентарно-плодового и внутриплацентарного кровотока. Превалируют среднетяжелые формы гестоза. СЗРП выявляется в 30%, декомпенсированная плацентарная недостаточность – в 4,3%, преэклампсия – в 1,8%. Эффективность терапии гестоза – 33%.

3. *ГипокINETический тип ЦМГ с повышением ОПСС.* Нарушения почечного, маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровотока преимущественно II и III степени тяжести выявляются в 100%. В 42% определяется двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях. Для данного типа характерны среднетяжелые и тяжелые формы гестоза, СЗРП – в 56%, декомпенсированная ФПН – в 7%, преэклампсия – в 9,4%. Улучшение гемодинамических и клинических показателей на фоне проводимой терапии не отмечается, а у половины пациентов наблюдается ухудшение. Прогноз для матери и плода неблагоприятный, так как при данном типе гемодинамики отмечается наибольшая частота тяжелых форм гестоза, декомпенсированной плацентарной недостаточности, а также досрочного родоразрешения и перинатальных потерь.

4. *Выраженные нарушения мозговой гемодинамики* (повышение индекса пульсации во внутренней сонной артерии более 2,0 и/или ретроградный кровоток в надблоковых артериях). При данном типе выявляются формы гестоза с быстрым прогрессированием клинической картины (в течение 2–3 сут.). Максимальный срок от регистрации патологических значений кровотока во внутренних сонных артериях до развития клинической картины преэклампсии не превышает 48 ч.

Объективные критерии тяжелого гестоза, преэклампсии и большой вероятности развития эклампсии:

- САД 160 мм рт.ст. и выше;
- ДАД 110 мм рт.ст. и выше;
- протеинурия до 5 г в сутки и более;
- олигурия (объем мочи в сутки менее 400 мл);
- тромбоцитопения ($100 \cdot 10^9/\text{л}$);
- гипокоагуляция;
- повышение уровня печеночных ферментов;
- гипербилирубинемия.

Критические формы гестоза

Несвоевременная диагностика, неправильная оценка степени тяжести гестоза приводят к развитию преэклампсии и эклампсии — тяжелых форм, представляющих реальную опасность для жизни больной. Клинические проявления преэклампсии (головная боль, боль в эпигастрии, нарушение зрения) и эклампсии (подергивание мимических мышц, затем развитие тонических и, наконец, клонических судорог) хорошо известны практическим врачам. Диагностика этих состояний не составляет большого труда, однако прогнозировать благоприятный исход для матери и плода, даже при использовании всего арсенала современных лечебных средств, не только трудно, но практически невозможно.

Эклампсия

Это клинически выраженный синдром полиорганной недостаточности, на фоне которого развивается один или более судорожных припадков, этиологически не имеющих отношения к другим патологическим состояниям (эпилепсия, нарушение мозгового кровообращения) у беременных, рожениц и родильниц с гестозом.

Традиционно при эклампсии различают: единичный судорожный припадок; серию судорожных припадков, следующих друг за другом через короткие интервалы времени (эклампсический статус); утрату сознания после судорожного припадка (эклампсическая кома); внезапную утрату сознания без приступа судорог («эклампсия без эклампсии», или «coma hepatica»). Перед началом судорог наблюдаются усиление головной боли, ухудшение сна, бессонница, беспокойство, повышение АД.

Продолжительность припадка — 1–2 мин, складывается из следующих периодов: 1) предсудорожный период (30 с) — мелкие подергивания мышц лица, веки закрываются, углы рта опускаются; 2) период тонических судорог (30 с) — тетаническое сокращение мышц всего тела, туловище напрягается, дыхание прекращается, лицо синее; 3) период клонических судорог (30 с) — бурные судороги, подергивания мышц лица, туловища и конечностей, судороги постепенно ослабевают, появляется хриплое дыхание, изо рта выделяется пена, окрашенная кровью вследствие прикуса языка; 4) период разрешения припадка — сознание возвращается постепенно, о случившемся женщина ничего не помнит.

Состояние характеризуется глубоким нарушением функции ЦНС — ее возбудимость резко повышается. В связи с этим такие раздражители, как боль, шум, свет, могут вызвать новый приступ.

Частота встречаемости эклампсии составляет от 1:1700 до 1:2000 родов. Для оценки тяжести эклампсии принимают во внимание длительность и частоту судорожных припадков, а также продолжительность постэклампсического коматозного состояния более

4–6 ч. Случаи эклампсии, имеющие место во время беременности, приводят к более многочисленным осложнениям по сравнению с судорожным припадком, развившемся во время родов или в послеродовом периоде. Осложнения при эклампсии являются угрожающими для жизни матери и плода. Эклампсия, будучи сама по себе критическим состоянием, угрожающим жизни матери и плода, может привести к целому ряду серьезных осложнений.

Наряду с такими классическими осложнениями гестоза, как острая почечная недостаточность, мозговая кома, кровоизлияние в мозг, дыхательная недостаточность, отслойка сетчатки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, в настоящее время все большее значение приобретает HELLP-синдром и острый жировой гепатоз беременных.

HELLP-синдром

Взаимосвязь между гестозом, нарушениями функции свертывающей системы крови и ферментов печени впервые охарактеризовал Pritchard в 1954 г., а в 1982 г. Weinstein ввел термин HELLP-синдром (гемолиз, повышенный уровень ферментов печени и низкое количество тромбоцитов). HELLP-синдром наблюдается как осложнение в 0,3% случаев всех беременностей и у 4–20% больных с тяжелой формой гестоза. Материнская смертность при HELLP-синдроме, по данным разных авторов, достигает 24–75%, отмечается высокая перинатальная смертность. По данным В.М.Сибай (1993), это грозное осложнение гестоза может привести к развитию ДВС-синдрома (21%), отслойке плаценты (16%), острой почечной недостаточности (7,7%), отеку легких (6%) и плевральному выпоту (6%) с респираторным дистресс-синдромом взрослых (1%), субкапсулярной гематоме печени (0,9%), отслойке сетчатки (0,9%), отеку мозга (1%). В 30% случаев HELLP-синдром развивается в послеродовом периоде.

HELLP-синдром часто возникает у беременных с запоздалой диагностикой гестоза. Клинические признаки и симптомы этого осложнения включают в себя боль в эпигастрии, болезненность при пальпации верхних отделов живота, протеинурию, гипертензию, желтуху, тошноту и рвоту. Этот синдром может осложняться гематурией, олигурией, острым тубулярным некрозом, корковым некрозом и пангипопитуитаризмом.

Первоначальные проявления неспецифичны, сходны с таковыми при преэклампсии: головная боль, слабость, рвота, боли в животе (чаще в правом подреберье).

Вторичные проявления: рвота с примесью крови. Кожно-геморрагические проявления, желтуха, печеночная недостаточность, судороги, кома.

Осложнения HELLP-синдрома:

- разрыв печени с кровотечением в брюшную полость;
- коагулопатическое профузное маточное кровотечение в послеродовом периоде;
- тотальная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- молниеносное развитие почечно-печеночной недостаточности.

Лабораторные исследования позволяют выявлять такие состояния, как тромбоцитопения, нарушение функции печени, повышенные концентрации гаптоглобина в плазме и гемолитическая анемия.

Диагностическими критериями HELLP-синдрома являются следующие данные стандартных лабораторных исследований: 1) гемолиз, определяемый путем анализа мазка периферической крови; 2) повышенный билирубин ($\geq 1,2$ мг/100 мл) или повышенный уровень лактатдегидрогеназы (≥ 600 ед.); 3) повышенная концентрация аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (≥ 70 ед.); 4) низкое содержание тромбоцитов ($< 100 \cdot 10^9$ /л).

Кроме основных критериев синдрома, могут наблюдаться в различных сочетаниях и другие признаки гестоза.

При развитии HELLP-синдрома показано незамедлительное родоразрешение по жизненным показаниям со стороны матери. Роды через естественные родовые пути в данном случае не противопоказаны, однако дополнительные осложнения, как правило, служат показанием для родоразрешения путем кесарева сечения. При родоразрешении рекомендуется трансфузия тромбоцитов. Переливание свежей цельной крови показано при снижении гемоглобина менее чем 100 г/л. Необходим контроль почасового диуреза. Конкретный выбор приемов анестезии зависит от состояния пациентки и плода. Из-за нарушений в свертывающей системе крови регионарное обезболивание противопоказано. Назначаемые препараты должны создавать минимальную метаболическую нагрузку на печень и почки. Следует контролировать содержание сахара в крови, поскольку при HELLP-синдроме может наблюдаться выраженная гипогликемия.

Острый жировой гепатоз беременных

Острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) чаще развивается у первобеременных. В течении заболевания различают два периода.

Первый – безжелтушный, может продолжаться от 2 до 6 нед. Для него характерны: снижение или отсутствие аппетита, слабость, изжога, тошнота, рвота, боли и чувство тяжести в эпигастральной области, кожный зуд, снижение массы тела.

Второй – желтушный, заключительный период болезни, характеризуется бурной клиникой печеночно-почечной недостаточности: желтуха, олигоанурия, периферические отеки, скопление жидкости в серозных полостях, маточное кровотечение, антенатальная гибель плода.

При биохимическом исследовании крови выявляются гипербилирубинемия за счет прямой фракции; гипопропротеинемия (<60 г/л); гипофибриногенемия (<2 г/л); невыраженная тромбоцитопения; незначительный прирост трансаминаз.

При ОЖГБ часто развивается печеночная кома с нарушением функции головного мозга – от незначительных нарушений сознания до его глубокой потери с угнетением рефлексов.

ОЖГБ – одно из самых тяжелых осложнений беременности, приводящих к высокой материнской и перинатальной смертности. Данная патология встречается редко, что обуславливает проблемы в диагностике и лечении. Учитывая схожесть клинических проявлений ОЖГБ с различными инфекционными заболеваниями, больных чаще направляют в инфекционные больницы.

В.П.Кузьмин и соавт. (2004) провел анализ 63 наблюдений беременности и родов при ОЖГБ за 30 лет. Материнская смертность составила 15,8%; перинатальная – 22,5% (из которой 10% – антенатальная). ОЖГБ развивается, как правило, в III триместре беременности. Из клинических проявлений ОЖГБ наиболее характерны симптомы вялотекущего гестоза и диспепсических расстройств в виде тошноты, изжоги и рвоты, нередко «кофейной гущей». Появление желтухи означает развитие следующей стадии ОЖГБ, при этом риск тяжелых осложнений для матери и плода многократно повышается. Внутриутробная гибель плода в этой ситуации является плохим прогностическим признаком. Всевозможные проявления геморрагического синдрома у больных с ОЖГБ являются следствием развития ДВС-синдрома.

Установлению диагноза способствует динамическое (почасовое) лабораторное обследование, включающее показатели клинического и биохимического анализа крови, гемостаза, а также настороженность в отношении несоответствия тяжести общего состояния пациенток первоначально установленному диагнозу. При своевременном родоразрешении отмечается быстрое улучшение состояния больных и последующее выздоровление.

Исходы родов для матери и плода

Наши собственные исследования подтверждают данные литературы о высокой перинатальной заболеваемости при наличии гестоза. При прогрессировании тяжести гестоза отмечается достоверное снижение сроков родоразрешения, веса и роста новорожденных, увеличение длительности интенсивной терапии. При нарастании степени тяжести гестоза снижается оценка по шкале Апгар, а также увеличивается кровопотеря, что связано с ростом частоты оперативного родоразрешения. У беременных с сочетанным гестозом отмечается более выраженное снижение веса новорожденных при нарастании гестоза (табл. 7).

Особенности послеродового периода

Особенности течения послеродового периода у родильниц, перенесших гестоз, в литературе представлены крайне скудно. М.А.Кучеренко (1998) исследовала становление лактационной функции у пациенток с гестозом. Гипогалактия была выявлена более чем у половины родильниц, беременность которых протекала на фоне гестоза (54,2%). Было отмечено, что частота гипогалактии увеличивается при нарастании тяжести гестоза: при легком гестозе гипогалактия выявлена

Таблица 7

Показатели исхода родов для матери и плода у беременных в зависимости от степени тяжести гестоза

Показатель	Степень тяжести гестоза					
	без гестоза, n=118	с гестозом, n=213	легкий гестоз, n=105	гестоз средней тяжести, n=44	тяжелый гестоз, n=28	преэклампсия, n=36
Срок родов, нед.	38,9±0,75	чистый	38,35±1,3	35,6±1,3*	34,75±1,1**#	35,17±1,4*
		сочетанный	37,84±0,91	35,33±1,4*	34,71±0,83**#	35,32±1,2*
Кровопотеря, мл	345,2±212,6	чистый	303,33±210,1	290±210,7	525±299,3	561,11±294,1
		сочетанный	363,88±238,4	463,16±242,7	584,09±178,6	539,06±221,0
Оценка по шкале Апгар, баллы	7,23±2,11	чистый	7,67±0,7	7,2±0,9	6,3±1,9	6,33±
		сочетанный	7,6±0,65	6,84±1,78	6,59±1,7	6,84±1,58
Вес новорожденного, г	3436,6±327,08	чистый	3181,2±267,4	2520,0±224,0*	2386,1±253,7**#	2495,56±301,2*
		сочетанный	3264,95±569,35	2536,67±756,2**#	2392,38±771,8**#	2486,77±740,2**#
Рост новорожденного, см	51,5±1,8	чистый	50,17±3,17	47,0±3,7	45,4±2,1*	45,89±3,7
		сочетанный	50,51±2,66	46,83±3,03	46,0±2,67	46,74±4,4
Длительность интенсивной терапии, сут.	0,1±0,35	чистый	0,71±1,26	3,4±1,4*	3,5±1,2*	2,89±1,5*
		сочетанный	0,98±1,9	2,82±1,2*	2,63±1,1*	2,55±3,2
Выписка, сут.	7,23±2,11	чистый	6,87±2,13	10,0±3,8	8,33±3,8	8,33±3,8
		сочетанный	8,35±2,42	10,67±6,0	9,6±2,77	10,13±4,7

Примечание: * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой без гестоза; # – $p < 0,05$ по сравнению с легким гестозом.

в 36,4% случаев; при гестозе средней тяжести она возрастала в 2 раза и составляла 65,6%, а у рожениц с тяжелым гестозом нарушение лактации встречалось в 81,8% случаев (табл. 8).

При этом гипогалактия I степени была выявлена у 15,6%, II – у 48,4%, III – у 26,6%, IV – у 9,4%, т.е. у одной трети рожениц с гипогалактией дефицит молока по отношению к потребностям ребенка превышал 50%.

Во время беременности масса гипофиза увеличивается в 1,5–1,7 раза, в основном за счет гиперплазии лактотрофов, причиной которой является повышенная секреция плацентарных эстрогенов. Не вызывает сомнения тот факт, что соотношение между уровнем пролактина и скоростью снижения половых стероидных гормонов является ключевым моментом в становлении лактации. В исследовании М.А.Кучеренко выявлена причинно-следственная связь между уровнем секреции пролактина и нарушением лактационной функции молочных желез, при этом было отмечено, что уровень пролактина в крови рожениц с гипогалактией ниже, чем при нормальной лактации. У рожениц с гипогалактией, беременность которых протекала на фоне гестоза, уровень пролактина в крови был в 2–3,5 раза ниже, чем у рожениц с достаточной лактацией и рожениц с гипогалактией без гестоза (табл. 9). При этом чем тяжелее протекал гестоз при беременности, тем ниже показатели уровня пролактина в крови рожениц (табл. 10).

Очевидно, при гестозе, когда продукция плацентарных эстрогенов уменьшена, снижается уровень пролактина в крови не только в конце беременности, но и в послеродовом периоде.

Качественный состав молока рожениц, перенесших при беременности гестоз, отличается от молока здоровых рожениц (табл. 11). В переходном и зрелом молоке матерей с гестозом отмечается достоверное снижение уровня белка (см. рис. 12). Более низкое содержание лактозы у женщин, перенесших при беременности гестоз, выявлено к 7–8-м суткам послеродового периода.

При сравнении качественного состава грудного молока у женщин с различной степенью тяжести гестоза установлено, что содержание

Таблица 8

Зависимость частоты гипогалактии от степени тяжести гестоза

Степень тяжести гестоза	Всего случаев	Роженицы с гипогалактией		Роженицы с нормогалактией	
		n	%	n	%
Легкий гестоз	66	24	36,4	42	63,6
Гестоз средней степени тяжести	41	27	65,6	14	34,4
Тяжелый гестоз	11	9	81,8	2	18,2

Таблица 9

**Содержание пролактина в крови родильниц
при достаточной лактации и при гипогалактии**

Группы	Уровень пролактина в крови, мМЕ/л			p
	n	3–4-е сутки	7–8-е сутки	
Нормальная лактация	10	4786,2±506,8	5728,5±896,2	>0,05
Родильницы с гипогалактией без гестоза	21	3277,2±318,9*	2522,1±476,7**	>0,05
Родильницы с гестозом и гипогалактией	19	2289,1±273,9**	1693,2±215,2**	>0,05

Примечание: отличие от показателя в контрольной группе при ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

Таблица 10

**Содержание пролактина в крови родильниц в зависимости
от степени тяжести гестоза**

Группы	Уровень пролактина в крови, мМЕ/л			p
	n	3–4-е сутки	7–8-е сутки	
Легкий гестоз	10	2517,4±325,2**	2082,7±248,0**	>0,05
Гестоз средней степени	6	2116,1±564,1**	1390,5±209,7**	>0,05
Тяжелый гестоз	3	1101,2±124,6**	901,8±412,5**	>0,05

Примечание: ** – отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,01$.

белка и лактозы в молоке уменьшается в зависимости от степени тяжести гестоза, и наиболее низкие показатели отмечены у родильниц с гестозом тяжелой степени, тогда как достоверных различий в содержании жира не выявлено (табл. 12).

К снижению уровня белка и лактозы в молоке у родильниц, беременность которых осложнилась гестозом, могут приводить выявлен-

Таблица 11

Содержание белков, жиров и лактозы в молоке родильниц

Состав молока	Переходное молоко, %		Зрелое молоко, %		p
	контроль n=50	гестоз n=60	контроль n=50	гестоз n=60	
Белок	2,20±0,15	1,78±0,10*	1,41±0,08	1,16±0,09*	<0,01
Жир	3,38±0,13	3,30±0,11	3,40±0,10	3,35±0,12	>0,05
Лактоза	6,20±0,08	6,20±0,11	5,90±0,12	5,50±0,10*	<0,01

Примечание: * – отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,05$.

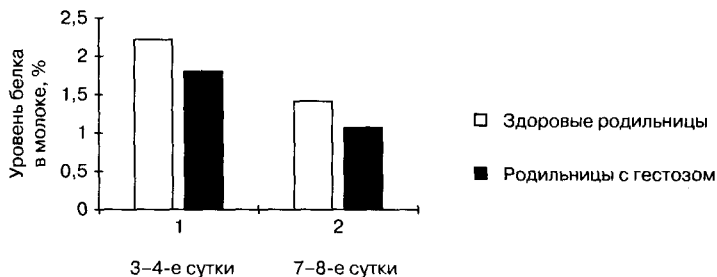


Рис. 12. Содержание белка в молоке рожениц.

ные нарушения секреции пролактина. Нельзя также исключить и отрицательного влияния на секрецию молока некоторых лекарственных препаратов. Применение для лечения гестоза диуретиков, во-первых, тормозит секрецию пролактина, а во-вторых, стимуляция диуреза у рожениц с гестозом приводит к удалению из организма жидкости, необходимой для лактопоза, резко снижает концентрацию солей в крови. В эксперименте на животных было показано, что пролактин принимает участие в регуляции реабсорбции солей и воды в почечных канальцах и применение диуретиков резко снижает концентрацию калия в крови. Концентрация лактозы в молоке при этом снижается. Поэтому при назначении лекарственных средств, применяемых для лечения гестоза, необходимо учитывать возможное отрицательное влияние на становление лактации.

Синтез и накопление в секреторных клетках молочной железы как органических, так и неорганических компонентов молока являются взаимосвязанными процессами.

Содержание натрия, калия, кальция и магния в молоке рожениц изменяется в течение послеродового периода. Так, с 1-го по 4-й день послеродового периода уровень натрия в молоке здоровых рожениц резко снижается от $49,6 \pm 3,7$ до $11,1 \pm 0,4$ ммоль/л и к 10-м суткам до-

Таблица 12

Содержание белков, жиров и лактозы в зрелом молоке рожениц, перенесших во время беременности гестоз различной степени тяжести

Состав молока, %	Гестоз легкий, n=34	Гестоз средней степени тяжести, n=19	Гестоз тяжелый, n=7
Белок	$1,62 \pm 0,12$	$1,22 \pm 0,15^*$	$1,13 \pm 0,14^{**}$
Жир	$3,35 \pm 0,11$	$3,30 \pm 0,10$	$3,32 \pm 0,12$
Лактоза	$5,81 \pm 0,13$	$5,50 \pm 0,09^*$	$5,26 \pm 0,11^{**}$

Примечание: ** – отличие от показателя в группе рожениц с гестозом I при $p < 0,01$, * – при $p < 0,05$.

стигает $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$). У родильниц, перенесших при беременности гестоз, наблюдаются сходные изменения концентрации натрия в молоке, однако, начиная со 2-го дня лактации, уровень натрия в молоке уменьшается не столь значительно и остается повышенным на 20–25% (рис. 13).

Уровень калия в молоке здоровых родильниц повышается с 1-го по 6-й день послеродового периода с $13,5 \pm 0,8$ до $18,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$), после чего практически не изменяется до 10-го дня послеродового периода. В молоке родильниц, беременность которых осложнилась гестозом, уровень калия с 1-го по 4-й день лактации возрастает от $15,4 \pm 0,8$ до $17,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$), а затем снижается к 8–10-му дню послеродового периода до $15,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Таким образом, в течение первых 3 дней послеродового периода уровень калия в молоке родильниц, перенесших гестоз, выше на 7–14%, а начиная с 6-го по 10-й день на 10–12% ниже (рис. 14).

Содержание кальция в молоке родильниц с гестозом в течение первых 10 дней послеродового периода не отличается от наблюдаемого у здоровых матерей. Концентрация магния в молоке родильниц, беременность которых протекала на фоне гестоза, в первые 2 суток послеродового периода на 20–25% выше, чем в контрольной группе. Выявленные отклонения могут быть связаны с широким использованием сернокислой магнезии в комплексной терапии гестоза в родах и послеродовом периоде. Далее в течение 2–3 дней послеродового периода содержание магния снижается от $1,57 \pm 0,08$ ммоль/л до цифр, соответствующих таковым у здоровых родильниц — $1,19 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,01$), и остается постоянным.

Изменения в минеральном составе грудного молока, выявленные у родильниц с гестозом, а именно повышенное содержание натрия и снижение уровня калия в молоке, обычно характерны для процессов угасания лактации.

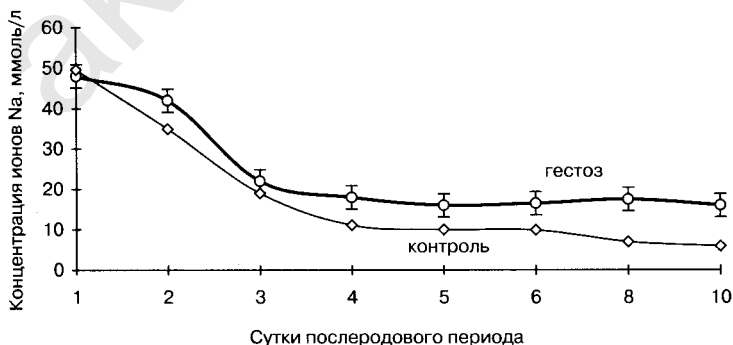


Рис. 13. Изменение концентрации ионов натрия в молоке родильниц.

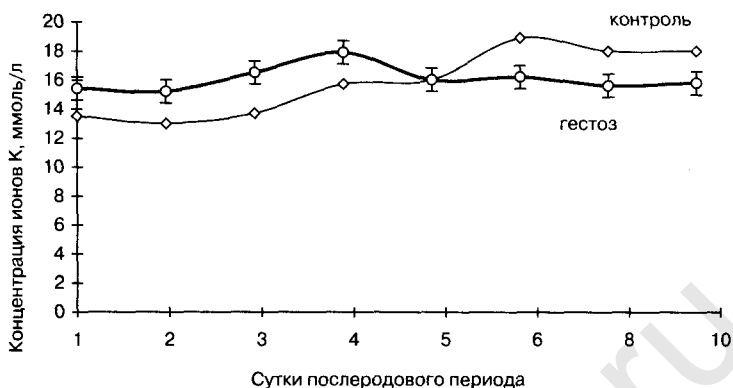


Рис. 14. Изменение концентрации ионов калия в молоке родильниц.

Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных у матерей, беременность которых осложнилась гестозом, тесно связаны с нарушениями процессов секреции молока (Кучеренко М.А., 1998). Достоверных различий по количеству молока, высасываемого новорожденными, у здоровых матерей и родильниц с гестозом не выявлено.

Однако, несмотря на своевременное начало грудного вскармливания и достаточные объемы секретируемого молока, динамика массы тела детей от матерей, страдавших гестозом, достоверно отличалась от соответствующих показателей новорожденных контрольной группы (табл. 13).

Безусловно, множественные патологические изменения у беременных с гестозом осложняют течение антенатального периода у плода и влияют на состояние новорожденного. Однако немаловажную роль в его постнатальной адаптации играет и ослабленная лактационная функция матери, в первую очередь, ухудшение качественного состава молока.

Таблица 13

Динамика массы тела новорожденных основной и контрольной групп

Группа	Вес при рождении, г	Длина, см	Физиологическая потеря веса, %	Сутки максимальной потери веса	Среднесуточная прибавка веса, г
Контроль	3240±56,5	51,6±0,2	4,6±0,2	3,0±0,2	38,5±5,2
Гестоз	3120±45,5	52,0±0,3	5,9±0,3	4,1±0,4	32,2±2,7
<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05

Глава VI. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА

Лечение беременных с гестозом должно быть патогенетически обоснованным, комплексным, индивидуальным и зависеть от клинической формы заболевания. При проведении лечения следует придерживаться следующих положений:

1. Обеспечить лечебно-охранительный режим.
2. Применять магниальную терапию (при отсутствии непереносимости к ней).
3. Ликвидировать генерализованный спазм сосудов, особенно мелких, и понизить АД.
4. Корректировать гиповолемию путем назначения инфузионной терапии кровезамещающими растворами, в том числе белковыми.
5. Улучшить почечный кровоток для стимуляции мочевыделительной функции.
6. Стимулировать дезинтоксикационную и белковообразовательную функции печени.
7. Обеспечить коррекцию обменных процессов, в первую очередь водно-солевого, белкового и углеводного балансов, а также кислотно-основного состояния (КОС).
8. Улучшить маточно-плацентарное кровообращение с целью лечения гипоксии и гипотрофии плода.
9. Обеспечить роженице с гестозом роды с адекватным обезболиванием.
10. Проводить активную профилактику массивных кровопотерь и коагуляционных расстройств в родах и в раннем послеродовом периоде.
11. В послеродовом периоде продолжить терапию, направленную на ликвидацию остаточных проявлений гестоза, что позволит предупредить возможное развитие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (ГБ, гломерулонефрита).

Амбулаторное лечение токсикоза следует считать недопустимым.

Наибольшего напряжения усилий акушеров и анестезиологов-реаниматологов требуют оказание неотложной помощи и интенсивная терапия тяжелых форм гестоза (гестоза тяжелой степени, преэклампсии и эклампсии).

Особо важное значение в практическом отношении имеет оказание первой помощи в домашних условиях, в женской консультации и во время транспортировки больных. Лечение должно начинаться сразу на месте и проводиться во время транспортировки специальной ма-

шиной в ближайшее родовспомогательное учреждение, предпочтительно специализированное.

Для оказания экстренной помощи в женской консультации так же, как и у врача скорой помощи, должен быть набор необходимых лекарственных средств: дроперидол, диазепам (седуксен), дипразин (пипольфен), димедрол, промедол, магния сульфат, ганглиоблокаторы, коргликон и др.

Транспортировка больных может быть осуществлена только после предварительно полученной у больной нейролептической реакции путем внутривенного введения 10 мг диазепама (седуксена), 25 мг дипразина (пипольфена) с 1 мл 0,06% раствора коргликона в 20 мл 40% глюкозы, а также после внутримышечной инъекции ганглиоблокатора типа пентамина или магния сульфата.

Машина специализированной скорой помощи должна быть оснащена соответствующей аппаратурой для проведения в необходимых случаях закисно-кислородного наркоза и перевода больной на управляемое дыхание.

В случае поступления в стационар беременной или роженицы с тяжелым течением гестоза необходимо сразу же в приемном покое применить кратковременный закисно-кислородный или фторотаново-кислородный наркоз и провести под наркозом все необходимые манипуляции и исследования (влагалищное исследование, инъекции, катетеризация мочевого пузыря, санитарная обработка).

Беременную (рожицу) с тяжелой формой гестоза необходимо поместить в палату интенсивной терапии. Лечение беременной (рожицы) должно осуществляться совместно акушером и анестезиологом-реаниматологом.

Лечебно-охранительный режим

Если у беременной или роженицы наблюдаются выраженная гипертензия, характерные признаки преэклампсии (головная боль, ухудшение зрения, боль в эпигастральной области, тошнота и рвота, выраженная отечность, высокое содержание белка в моче) или эклампсии, то для более продолжительного воздействия на ЦНС и предотвращения появления или возобновления судорожных припадков необходимо ввести внутривенно (медленно!) нейролептик дроперидол в дозе 5–7,5 мг (2–3 мл 0,25% раствора в 20 мл 40% раствора глюкозы). Одновременно с целью медикаментозного обеспечения лечебно-охранительного режима и для получения седативного действия внутривенно вводят 10 мг диазепама (2 мл 0,5% раствора). Седативный эффект можно усилить внутримышечным введением 20 мг промедола (2 мл 1% раствора). В родах с этой целью можно использовать стероидный наркотик предион (виадрил) в количестве 1000 мг (40 мл 2,5% раствора), который вводят внутривенно (медленно струйно или капельно) в присутствии анестезиолога, так как под его действием на-

блюдается расслабление голосовой щели и возможна регургитация, т.е. забрасывание кислого содержимого желудка в дыхательные пути с последующим развитием тяжелейшего осложнения (синдром Мендельсона). Применение натрия оксибутирата (ГОМК) при тяжелом течении позднего гестоза противопоказано, так как этот препарат иногда способствует повышению АД и может спровоцировать судорожный припадок.

Следует помнить, что при повторяющихся приступах эклампсии, если они отмечались до поступления в стационар и больная доставлена в коматозном состоянии, показан эндотрахеальный наркоз для управляемой вентиляции легких. В качестве средства для индукции используется фторотан (особенно при выраженном гипертензивном синдроме).

С целью десенсибилизации, получения антигистаминного и седативного эффекта внутримышечно или внутривенно вводят 20 мг димедрола (2 мг 1% раствора) либо более активный в этом отношении дипразин (1 мл 2,5% раствора).

Наиболее часто применяемые средства:

- реланиум 5–10 мг внутримышечно
 - дормикум 2,5 мг внутримышечно
 - дроперидол 5–10 мг внутримышечно
- } 3–4 раза в день

Все диагностические и лечебные манипуляции (влагалищное исследование, инъекции, катетеризация мочевого пузыря и т.д.) проводятся *после создания лечебно-охранительного режима*.

Лечение судорожной формы гестоза (эклампсии) беременных, рожениц и родильниц дает наилучшие результаты, если оно имеет предупредительный характер. Для купирования начавшегося судорожного эклампсического припадка наиболее эффективным является немедленное внутривенное введение 1 мл 2% раствора промедола в сочетании с 2 мл 0,5% диазепам (седуксена) или 1 мл 2,5% дипразина (пипольфена). Сочетанное применение указанных нейротропных средств позволяет сразу вызвать состояние нарколепсии, при этом приступ эклампсии либо купируется, либо не развивается.

При возникновении тонических и клонических судорог наступает кратковременная остановка дыхания, которая должна быть компенсирована искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с ингаляцией кислорода с закисью азота или фторотаном. Своевременный переход на ИВЛ и длительное поддержание ее в сочетании с одновременно проводимой внутривенной комплексной интенсивной терапией (психоседативной, гипотензивной, дезинтоксикационной, диуретической) позволяет не только купировать приступы эклампсии, но и предупредить развитие тяжелых патологических процессов в ЦНС и почках. ИВЛ прекращают при стабильном улучшении состояния больной, восстановлении адекватного самостоятельного дыха-

ния, стойкой нормализации гемодинамики и КОС, восстановлении функции почек.

Магнезиальная терапия

Сульфат магния до сих пор является основным средством лечения гестоза. Несмотря на то, что история применения этого средства длится уже почти столетие (впервые был использован Нопп в Германии в 1906 г.), актуальность терапии сульфатом магния продолжает оставаться неизменной. Механизм и точка приложения действия препарата остаются неизвестными, но, помимо известных эффектов (противосудорожного, гипотензивного, диуретического, отрицательного инотропного), ионы магния способствуют усилению выработки простаглицлина на уровне циклического гуанозинмонофосфата (ЦГМФ), который является вторичным мессенджером в каскаде действия оксида азота, медиатора сосудистого расслабления.

В исследованиях *in vitro* показана также способность ионов магния снижать уровень ЭТ-1, содержание сывороточных липидов, натрийуретического гормона, подавлять агрегацию тромбоцитов, снижать уровень АТ III и удлинять время кровотечения. Ограничениями в использовании препарата являются его способность легко проникать через плаценту с установлением уровня в кровотоке плода, равным 90% от материнского, в течение 2 ч, неэффективность при недостаточности функции почек, а также возможность возникновения кардиогенного шока и отека легких.

Сульфат магния оказывает многостороннее положительное действие. Препарат, вводимый внутримышечно, оказывает слабое наркотическое, заметное седативное действие, в значительной степени понижает АД, способствует снятию спазма периферических сосудов, особенно в почках, увеличивает диурез и уменьшает протеинурию. Многоцентровое исследование, проведенное в конце XX века в 33 странах на 10 000 беременных, показало, что применение магнезии снижает риск развития эклампсии на 58%.

В XX веке общепринятой считалась схема введения сульфата магния, разработанная Д.П.Бровкиным. Внутримышечное введение магнезии сульфата осуществлялось из расчета 6 г вещества на одну инъекцию (по 24 мл 25% раствора). Три первые инъекции назначаются с интервалом в 4 ч и последнюю 4-ю — через 6 ч. При необходимости повторный курс назначался через 12 ч. В настоящее время данную схему используют только при легком гестозе в условиях родового отделения.

На рубеже XX и XXI веков предпочтение отдавалось внутривенному введению магнезии сульфата, что обеспечивало выраженный эффект вскоре после начала инфузии, В.Н.Серов (1989) рекомендовал придерживаться следующих принципов подбора дозы и скорости введения препарата в зависимости от величины среднего АД: 120 мм

рт.ст. — 30 мл 25% раствора магния сульфата (7,5 г сухого вещества) в 400 мл инфузионного раствора; от 121 до 130 мм рт.ст. — 40 мл 25% раствора (10 г сухого вещества); выше 130 мм рт.ст. — 50 мл 25% раствора (12,5 г сухого вещества). Скорость введения лечебной смеси составляла около 100 мл/час.

В настоящее время при тяжелых формах гестоза магниальная терапия проводится с помощью перфузоров и инфузоматов, что позволяет ограничить введение в организм беременной кристаллоидов. Дозировка препарата зависит от массы тела и функции почек.

Схемы применения сульфата магния:

1. Гестоз средней степени тяжести — 25% раствор сульфата магния 100 мл через инфузомат без разведения на 18 ч.
2. Гестоз тяжелой степени тяжести — 25% раствор сульфата магния 110 мл через инфузомат без разведения на 18 ч.
3. Преэклампсия-эклампсия — 25% раствор сульфата магния 120 мл через инфузомат без разведения на 18 ч.

Скорость введения препарата 5–7 мл/ч (1 г сухого вещества/ч).

При высокой степени судорожной готовности скорость введения сульфата магния может быть увеличена по согласованию акушера-гинеколога и анестезиолога.

Во время введения сульфата магния необходимо проводить контроль за:

- уровнем АД;
- частотой дыхания;
- почасовым диурезом;
- сухожильными рефлексам.

При инфузии сульфата магния не показано введение блокаторов кальциевых каналов.

Интервал между первым и вторым курсами магниальной терапии должен быть не менее 12 ч, между вторым и третьим — не менее 6 ч.

При появлении признаков токсичности или непереносимости (угнетение дыхания и рефлексов, чувство жара и стеснения в груди, сердцебиения, беспокойства) следует решить вопрос о целесообразности продолжения магниальной терапии.

Необходимо помнить, что магния сульфат отличается и некоторыми отрицательными свойствами. Его нецелесообразно назначать перед родами и в родах из-за угнетения сократительной деятельности матки. Кроме того, не все женщины одинаково переносят указанные дозировки препарата. Нередко наблюдается явная непереносимость препарата, особенно у женщин, страдающих гестозом, развившимся на фоне ГБ и заболеваний почек. Эта непереносимость выражается в появлении жара и стеснения в груди, учащенного сердцебиения, беспокойства. В подобных случаях от дальнейшего введения магния сульфата следует воздержаться. При нарушении правил асеп-

тики и антисептики могут возникать инфильтраты и абсцессы в местах внутримышечных инъекций. Патогенетически обосновано продолжение магнезиальной терапии в послеродовом периоде для достижения гипотензивного, диуретического и противосудорожного эффекта.

Коррекция гиповолемии

Восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) проводится с использованием растворов кристаллоидов и коллоидов.

Инфузионная терапия начинается с вливания кристаллоидов для первичного возмещения ОЦК. Продолжается лечение с использованием коллоидов с целью привлечения в кровоток жидкости из интерстициального пространства.

Средства для восполнения ОЦК представлены на рисунке 15.

Кристаллоиды: физиологический раствор, раствор Рингера-Локка, мафусол, ацесоль, дисоль, хлосоль, трисоль.

Коллоиды: растворы гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) 6% с молекулярной массой 250 и 400 кДа и степенью замещения 0,5 и 0,7; стабизол, рефортан, волювен, гелофузин, HAES-стерил.

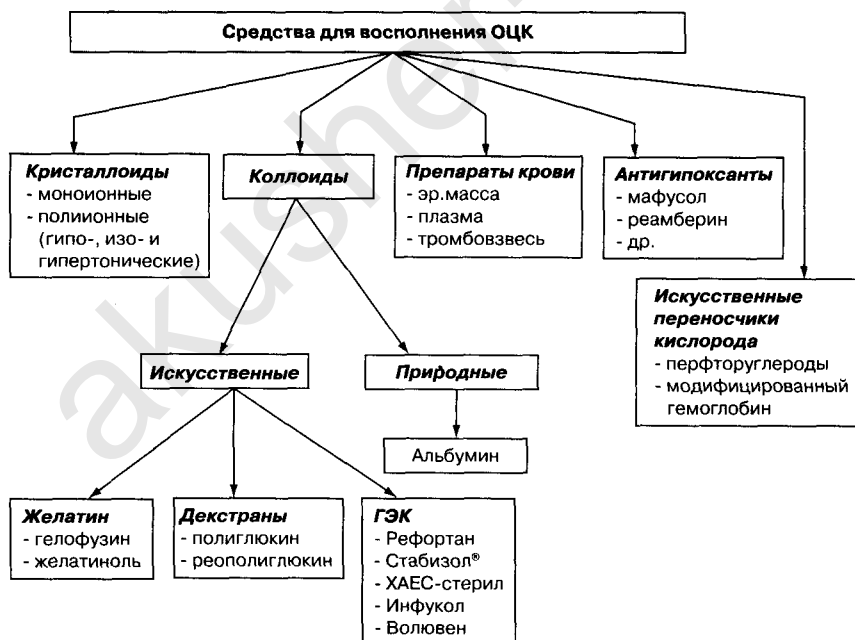


Рис. 15. Средства для восполнения ОЦК.

Общий объем инфузии в сутки – до 1500 мл, скорость введения 75 мл/ч под контролем уровня диуреза не менее 25 мл/ч, соотношение коллоидов и кристаллоидов от 1:1 до 2:1.

Инфузионную терапию необходимо обязательно включать в общий комплекс интенсивного лечения при тяжелых гестозах, и в особенности при проведении длительного лечебного наркоза, ИВЛ и других реанимационных мероприятий. Чем выраженнее гипертензия, тем в меньшем объеме должна проводиться инфузионная терапия.

Одновременно с инфузионной терапией кристаллоидов для предупреждения возможной сердечно-сосудистой недостаточности показано введение кардиотропных средств (коргликон, кокарбоксилаза, витамины С и группы В). Коррекция метаболического ацидоза проводится под контролем КОС (вливание 4% раствора бикарбоната натрия в объеме 150–200 мл).

Исключительно важное значение имеет инфузия белковосодержащих препаратов, без которых невозможна эффективная терапия тяжелых форм гестоза. Вливание концентрированных растворов плазмы, протеина и особенно альбумина нормализует белковый состав крови, способствует перемещению жидкости из межклеточного внесосудистого пространства в кровяное русло и выведению избытка воды с мочой.

Рутинное назначение кристаллоидов и коллоидов без контроля за центральным венозным давлением или давлением заклинивания легочной артерии является ошибкой.

Следует помнить, что передозировка инфузионных растворов является доказанной причиной застойной сердечной недостаточности и отека легких. При отсутствии возможностей для надлежащего контроля объем инфузионной терапии должен быть ограничен количеством жидкости, необходимым для проведения противосудорожной и гипотензивной терапии (в пределах 800–1200 мл).

Большинство коллоидов, представленных на рисунке 15 (растворы декстранов, желатина), в той или иной степени не соответствуют задачам, которые необходимо решать при лечении гестоза, из-за большого количества побочных эффектов.

Препараты желатина изготавливаются из костей крупного рогатого скота, и при их применении существует риск инфицирования (например, заражения вирусом трансмиссивной губчатой энцефалопатии). Препараты желатина вызывают достоверное увеличение выработки ИЛ-1 β , приводят к прямому высвобождению гистамина, влияют на механизмы свертывания крови (тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов).

Декстраны (растворы полимеров глюкозы со средней молекулярной массой 40 000 и 70 000 Д) отрицательно воздействуют на систему свертывания крови (снижают факторы II, V, VII). Кроме того, декс-

траны снижают функциональную активность тромбоцитов, вызывают частые аллергические реакции. Крупные обломки декстранов способны блокировать почечные каналы, вызывая их «ожог» («декстрановая» или «полиглюкиновая» почка).

Растворы гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК)

На сегодняшний день растворы ГЭК являются коллоидными препаратами выбора при лечении гестоза. Они являются высокоэффективной инфузионной средой плазмозамещающего действия.

В настоящее время существует многочисленное семейство растворов ГЭК, представителями которого являются рефортан, стабизол, инфукол, НАЕС и др. ГЭК представляет собой природный полисахарид, получаемый из амилопектинового крахмала и состоящий из полимеризованных остатков глюкозы. Крахмал для производства ГЭК получают из зерен кукурузы, клубней картофеля, тапиоки, пшеницы и риса. Высокое содержание амилопектина в крахмале кукурузы молочно-восковой спелости (свыше 95%) и крахмале картофеля (75–80%) позволяет применять их после гидроксиэтилирования в качестве сырья для приготовления плазмозамещающих препаратов. Структурное сходство молекул гликогена и ГЭК обуславливает минимальный риск развития побочных реакций при использовании растворов ГЭК. Таким образом, в настоящее время препараты данного семейства в наибольшей степени соответствуют современным требованиям к «идеальному плазмозаменителю».

Эффекты воздействия ГЭК:

1) Восполнение внутрисосудистого объема.

Достижимый эффект действия коллоидных растворов на основе крахмала по возмещению внутрисосудистого объема определяется в основном следующими факторами: вводимый объем, продолжительность инфузии, концентрация коллоида, средневесовое значение, выведение коллоида, состояние гидратации организма. Длительное объемзамещающее действие ГЭК обусловлено, главным образом, вторичным объемным эффектом, проявляющимся расщеплением крупных молекул на более мелкие. За счет мелких молекул ГЭК подерживается более высокое онкотическое давление.

2) Способность связывания воды.

Действие ГЭК по возмещению внутрисосудистого объема жидкости основано на выраженной способности связывать воду. Данное явление вызвано гидроксильрованием крахмала, в результате которого повышается его гидрофильность, он лучше растворяется в воде, может связывать большее количество воды и удерживать ее достаточно долго в просвете сосудов. Например, 10% ГЭК (200/0,5) способен связать 12–14 мл воды, т.е. вливание 1 л приводит к увеличению объема до 1,2–1,4 л. Эффект увеличения внутрисосудистого объема жидкости у 6% ГЭК (200/0,5) ниже, так как 1 л данного раствора может свя-

зать только 800–1000 мл воды. У других растворов коллоидов эти способности выражены гораздо меньше.

3) Влияние на реологические свойства крови.

Помимо того, что инфузионные растворы ГЭК применяются для терапии гиповолемии, они оказывают положительное влияние на многие гемореологические параметры. При использовании данной группы препаратов с повышенной степенью замещения – 450/0,7 (Стабизол) увеличивается вязкость плазмы благодаря накоплению тяжело выводимых молекул, что приводит к заметному увеличению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Молекулярная масса практически не влияет на свертываемость крови. Все формы ГЭК улучшают реологические свойства и микроциркуляцию. За счет улучшения реологических параметров крови улучшается транспорт и обеспечение тканей кислородом.

Также необходимо отметить, что ГЭК средней и высокой молекулярной массы высокоэффективны при профилактике и остановке капиллярного кровотечения. Данный эффект связан с внутрисосудистым распределением растворов ГЭК как высокомолекулярной субстанции и повышением коллоидно-осмотического давления.

4) Восстановление поврежденного эндотелия.

В последнее десятилетие появились исследования, свидетельствующие о способности ГЭК восстанавливать поврежденный эндотелий. Молекулы гидроксипропилированного крахмала способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью эндотелия. По-видимому, растворы ГЭК позволяют в условиях генерализованного повреждения эндотелия поддерживать нормальный уровень перфузии и жизнеобеспечения до тех пор, пока на арену борьбы не вступят силы ауторегуляции, восстанавливающие нормальную проницаемость эндотелия.

Препараты ГЭК расщепляются эндогенными амилазами во внутрисосудистом пространстве, выведение продуктов распада происходит через почки, причем выводятся фракции ГЭК, имеющие молекулярную массу не более 70 000 Д (порог почечной проницаемости). Выделяют две фазы выведения препаратов ГЭК:

- Первая фаза (α -фаза) – выводятся фракции ГЭК, подверженные быстрой элиминации почками и быстрой интерстициальной диффузии.
- Вторая фаза (β -фаза) – выводятся фракции ГЭК, подверженные замедленному разрушению γ - и α -амилазой, интерстициальной и обратной диффузии.

Время расщепления ГЭК до фракций, способных проходить почечный барьер, зависит от степени и характера молекулярного замещения. Чем выше степень замещения, тем дольше сохраняется ГЭК в циркулирующей крови. Увеличение степени замещения с 0,5 до

0,7 ведет к существенной задержке выведения препарата и значительному росту периода пребывания в крови. Таким образом, из всех этих теоретических рассуждений следует важный практический вывод: продолжительность действия ГЭК в отношении замещения объема внутрисосудистой жидкости зависит от двух процессов:

1) постоянного пополнения низкомолекулярной фракции вследствие расщепления α -амилазой молекул высокомолекулярной фракции;

2) постоянной элиминации низкомолекулярной фракции ГЭК почками.

Другой механизм удаления препарата из кровотока происходит за счет перераспределения: выведение и временное хранение ГЭК в тканях. Через 24 ч 23% общей дозы препарата оказывается в интерстициальном пространстве. В результате этих процессов только 38% начальной дозы остается внутри сосудистого русла через 24 ч после ее введения, тогда как 34% препарата оказывается в моче и 23% секвестрируется экстраваascularно.

Необходимо отметить, что накопление ГЭК происходит в основном в клетках ретикулогистиоцитарной системы, т.е. в вакуолях паренхиматозных или интерстициальных клеток печени, селезенки, легких и почек. Из-за близости структуры молекул ГЭК к гликогену они не оказывают влияния на функции органов и систем, в которых происходит их депонирование. Согласно исследованиям было показано, что молекулы ГЭК, попавшие в клетки ретикулоэндотелиальной системы, не оказывают на них патогенного действия, даже более того, после включения в моноциты и макрофаги увеличивается продолжительность их жизни, а включение в мононуклеарные клетки не индуцирует образования IL-1 β , фактора некроза опухолевого роста (TNF) и других цитокинов.

В патогенезе реакций несовместимости, которые могут вызываться инфузиями плазмозаменителей, существенную роль играет наряду с прямым высвобождением гистамина (например, под воздействием желатина) образование ИК (следствие реакции антиген–антитело). У больных в критическом состоянии происходит активация системы комплемента. Таким образом, активные пептиды системы комплемента стимулируют секрецию гистамина тучными клетками, активируют лизис клеток организма-хозяина и подавляют процессы свертывания крови и фагоцитоза, что приводит к распространению воспалительных реакций, повреждению тканей, отекам, снижению АД, тахикардии и сокращению гладкой мускулатуры бронхов. Согласно исследованиям Стабизол® , Рефортан® и Рефортан плюс® не вызывают прямого высвобождения гистамина. Следовательно, инфузионная терапия, в состав которой включены растворы ГЭК, приводит к снижению уровня циркулирующих молекул адгезии в условиях генерализованного повреждения эндотелия.

В эксперименте *in vitro* R.E.Collins и соавт. (1985) показали, что растворы ГЭК в отличие от альбумина ингибируют выброс фактора Виллебранда из эндотелиальных клеток. Это позволяет предположить, что ГЭК способен ингибировать экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия. Поскольку взаимодействие лейкоцитов и эндотелия определяет трансэндотелиальный выход и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшить выраженность повреждения тканей при многих критических состояниях.

Из всех этих экспериментальных и клинических наблюдений следует вывод, что молекулы ГЭК связываются с поверхностными рецепторами и влияют на скорость синтеза молекул адгезии. По-видимому, уменьшение скорости синтеза молекул адгезии может происходить и вследствие инактивации ГЭК свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении действия растворов декстранов и альбумина.

Свойства, присущие только растворам ГЭК:

- Не вызывают дополнительной активации системы комплемента, а также не влияют на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток.
- Предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров.
- Снижают количество циркулирующих адгезивных молекул.

Противопоказания для использования ГЭК:

- состояние гипергидратации;
- гиперволемиа;
- внутричерепное кровотечение;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- выраженные нарушения свертываемости крови;
- выраженная тромбоцитопения;
- недостаток фибриногена;
- индивидуальная чувствительность к крахмалу.

В нашей клинике для лечения больных с гестозом наиболее широко использовались препараты ГЭК производства фирмы «Берлин-Хеми» — Рефортан (250 мл 1 раз в день в течение 5–10 дней) и Стабизол (500 мл 1 раз в день в течение 5–10 дней) в дополнение к стандартной терапии гестоза легкой и средней степени тяжести. Проводилась оценка эффективности инфузионной терапии данными препаратами по сравнению с рутинной инфузионной терапией растворами мафусола 400 мл с эуфиллином 2,4% 10 мл и реополиглюкина 400 мл.

Применение препаратов ГЭК существенно повысило эффективность терапии гестоза. Уровень САД в исследуемой группе после лечения достоверно снизился по сравнению с показателями до лечения

(142,1±6,1 и 125,3±4,0 мм рт.ст. соответственно, $p<0,01$). Различий в показателях ДАД выявить не удалось.

В исследуемой группе также отмечалось достоверное увеличение суточного диуреза (1320,5±174,5 мл до лечения против 1684,5±120,4 мл после лечения, $p<0,05$), чего не наблюдалось при инфузионной терапии мафусолом и реополиглюкином. Различия в уровне протеинурии не отмечены.

Рутинная инфузионная терапия гестоза не приводила к достоверному улучшению показателей системы гемостаза, тогда как на фоне инфузий ГЭК наблюдалось: достоверное увеличение протромбинового времени (с 12,31±0,28 до 13,23±0,30; $p<0,05$), снижение уровня ПТИ (со 107,33±2,70 до 99,11±2,56; $p<0,05$), а также достоверное снижение уровня фибриногена (4,02±0,15 до 3,5±0,09; $p<0,05$).

На фоне инфузий ГЭК наблюдалось умеренное снижение значений СДО в артерии пуповины и достоверное снижение этого показателя в маточных артериях (с 2,8±0,32 до 2,33±0,3; $p<0,05$).

В группе сравнения в 24% случаев произошли преждевременные роды (срок 34,1±1,8 нед.) путем операции кесарева сечения, произведенной по поводу нарастания тяжести гестоза. В группе инфузионной терапии препаратами ГЭК средний срок родоразрешения составил 36,8±1,5 нед. Кесарево сечение по поводу нарастания тяжести гестоза производилось в 12,8% случаев.

Таким образом, наши данные подтверждают, что дополнение общепринятой терапии гестоза инфузиями препаратов ГЭК оказывает комплексное воздействие на состояние организма беременной, в том числе способствует улучшению маточно-плацентарного кровотока и приводит к улучшению исхода беременности для матери и плода.

Гипотензивная терапия.

Устранение сосудистого спазма

Следует помнить, что магниезиальная терапия является в первую очередь противосудорожной, и гипотензивный эффект магнезии при тяжелых формах гестоза, как правило, является недостаточным. Гипотензивная терапия присоединяется к магниезиальной или другой противосудорожной терапии в случае, если ДАД превышает 110 мм рт.ст. Допустимо при этом снижение ДАД до 90–100 мм рт.ст., поскольку при более выраженном его снижении появляется реальная угроза состоянию плода.

- При гиперкинетическом типе гемодинамики применяются β -блокаторы (атенолол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), миотропные спазмолитики.
- При эукинетическом типе гемодинамики применяются центральные α -адреномиметики (допегит, клофелин), α - и β -адреноблокаторы (лабеталол), нитраты (натрия нитропруссид), ганглиоблокаторы (пентамин).

- При гипокинетическом типе гемодинамики используются центральные α -адреномиметики (допегит, клофелин), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), ганглиоблокаторы (пентамин), инотропная поддержка по показаниям.

Скорость введения данных лекарственных средств определяется динамикой снижения АД (не менее 5 мм рт.ст. в час, но не более 25 мм рт.ст. в час).

Е.М.Шифман (2002) также рекомендует применять гипотензивные средства с учетом гемодинамического профиля беременной. Пациенткам с гиперкинетическим типом гемодинамики и гипертензионным синдромом рекомендуется анаприлин (2 мг/кг в сутки). Пациенткам с нормокинетическим типом гемодинамики и гипертензионным синдромом целесообразно назначать допегит (12,3 мг/кг в сутки). Пациенткам с гипокинетическим типом гемодинамики и гипертензионным синдромом рекомендуется клофелин (0,00075 мг/кг в сутки). Пациентки, имеющие ОПСС >1500 дин·с·м² дополнительно должны получать нифедипин (0,05 мг/кг в сутки). *В случае стойкого гипертензионного синдрома рекомендуется комбинировать вышеуказанные препараты с магниальной терапией.* Данная лечебная тактика наиболее успешна у пациенток со средней степенью тяжести гестоза, что позволяет пролонгировать беременность с последующими самостоятельными родами и благоприятным исходом для матери и плода. Прогрессирование степени тяжести гестоза по данным гемодинамики (прогрессирующее снижение СИ $<1,5$ л/мин/м² и повышение ОПСС >3500 – 4000 дин·с·м²) на фоне проводимой терапии говорит о ее неэффективности и необходимости экстренного родоразрешения.

Для снятия генерализованного спазма сосудов и понижения АД используют целый комплекс гипотензивных средств. Выбор средств и их дозировка определяются динамикой АД и результатами лечебного воздействия. Следует отметить, что гипотензивная терапия в родах тем эффективнее, чем полноценнее обезболивание. При проведении гипотензивной терапии следует руководствоваться правилом: быстродействующие, «сильные» средства (типа адренолитиков и ганглиоблокаторов) надо сочетать с систематическим введением средств «умеренно» гипотензивной терапии (дибазол, папаверин, но-шпа, эуфиллин), которые обеспечивают длительную стабилизацию достигнутого гипотензивного эффекта.

Схема использования спазмолитиков (м-холинолитиков) короткого действия для устранения сосудистого спазма:

- эуфиллин 2,4% 10,0 (внутривенно)
 - папаверин 2% 3–4 мл
 - дибазол 1% 4–5 мл
 - но-шпа 2–4 мл
 - галидор 2–4 мл
- } 2–3 раза в сутки

Современные гипотензивные средства

Средства, применяемые для пролонгированной гипотензивной терапии у беременных, представлены в таблице 14.

Наиболее современными гипотензивными препаратами у терапевтических больных являются ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, однако они категорически запрещены при беременности как обладающие тератогенным действием. Во II и III триместрах беременности применение этих препаратов связано с высоким риском задержки внутриутробного развития плода, маловодия, костных дисплазий с нарушением оксификации свода черепа и укорочением конечностей, респираторного дистресс-синдрома, гипотензии, гипоплазии легких, дисгенезии почек, острой почечной недоста-

Таблица 14

Гипотензивные средства, применяемые для лечения гестоза

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Метилдопа (Допегит)	Центральные α -адреномиметики	<i>per os</i> : 1 таб. (250 мг) 2–3 раза в сутки, увеличивая каждые 2 дня на 1 таб. (максимум 2 г/сут.)
Клофелин (Гемитон)		<i>per os</i> : 1/2 таб. (75 мкг) 2–3 раза в сутки, максимально до 1 таб. (150 мкг) 4 раза в сутки
Нифедипин	Блокатор кальциевых каналов	сублингвально: 10–20 мг однократно, <i>per os</i> : 10 мг 3–4 раза в сутки
Нормодипин	Блокатор кальциевых каналов III поколения	1 таб. (5 мг) в сутки, максимально 10 мг в сутки
Лабеталол	Неселективный β - и α -блокатор	внутривенно: 50–100 мг в 200 мл физ. раствора <i>per os</i> : 1 таб. (0,1 г) 2–3 раза в сутки, максимально до 2 таб. 3 раза в сутки
Празозин	α -блокатор постсинаптический	<i>per os</i> : 1 таб. (0,5 мг) 2–3 раза в сутки, увеличивая дозу каждые 3 дня максимально до 1 мг 3 раза в сутки
Атенолол	Селективный β -блокатор	<i>per os</i> : 25 мг 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу максимально до 200 мг/сут.
Небиволол (Небилет)	Селективный β -блокатор III поколения	<i>per os</i> однократно (или 2 раза в день) по 2,5–5 мг, макс. суточная доза 10 мг (2 таб.)
Изосорбид-5-монитрат (Мономак)	Нитровазодилататор	<i>per os</i> 2 раза в день по 20 мг до 14 дней

точности у плода или новорожденного, гибели плода или новорожденного.

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2000), препаратом выбора при лечении АГ беременных является *метилдопа (donegit)*. Метилдопа, α -адреномиметик центрального действия, представляет собой единственное гипотензивное средство, в отношении которого имеются документальные подтверждения его долгосрочной безопасности для здоровья новорожденного. Первоначальная доза данного препарата, как правило, соответствует 1 г/сут. в 3 или 4 приема, и ее можно увеличивать до 3–4 г/сут.

Другой препарат данной группы, *клофелин*, применяется в зависимости от выраженности гипертензии в дозе от 0,075 мг 2 раза в сутки до 0,15 мг 3 раза в сутки. Клофелин — центральное адренопозитивное лекарственное средство (синонимы: гемитон, клофезолин, клонидин, ката-прессан), производное имидазола. В настоящее время он является одним из важных компонентов комплексной лекарственной терапии ГБ и симптоматических АГ, а также купирования гипертонических кризов.

Дериват имидазола клофелин обладает стимулирующим действием на пресинаптические α_2 -адренорецепторы, подавляет высвобождение норадреналина. Терапевтическое действие в основном центральное, хотя имеется указание на периферическое уменьшение катехоламинов в плазме крови. Вследствие введения клофелина нарушается выделение адренергического медиатора из пресинаптических окончаний и развивается ослабление симпатической импульсации из вазомоторных структур головного и частично спинного мозга. В итоге снижается общее периферическое сопротивление, уменьшаются сердечный выброс и частота сердечных сокращений, тормозится экскреция катехоламинов и их метаболитов с мочой. Относительное преобладание парасимпатического тонуса на фоне действия клофелина приводит к увеличению рефлекторной чувствительности барорецепторов. Одновременно клофелин уменьшает активность ренина плазмы и оказывает отчетливое седативное действие. Клофелин хорошо абсорбируется после приема внутрь. Его действие начинается через час, а пик концентрации в плазме достигается через 3–5 ч. Период полувыведения составляет 12–16 ч, продолжительность действия — до 24 ч. При парентеральном, особенно внутривенном, введении показатели фармакокинетики существенно укорачиваются — начало эффекта уже через 3–5 мин, а длительность — всего 2–8 ч.

В ряде экспериментальных исследований установлено, кроме гипотензивного, выраженное обезболивающее действие клофелина при болях различной природы, не уступающее морфину. Доказано, что анальгезия при применении клофелина реализуется через α_2 - и α_1 -адренорецепторы супрасегментарного и сегментарного уровней ЦНС. Установлены преимущество клофелина перед опиатными анальгетиками,

его способность оказывать симпатодепримирующее действие и устранять гемодинамические и эндокринные ноцицептивные реакции, нарушая дыхания.

Некоторые исследователи анальгетическое действие клофелина объясняют только с позиций активации α_2 -адренергических рецепторов, поскольку системное введение агонистов α_2 -адренорецепторов вызывает дозозависимое торможение ноцицептивных реакций, а действие клофелина устраняется α_2 -адренолитиками.

Данные опытов о способности клофелина препятствовать активации симпатoadреналовой системы в ответ на болевое воздействие получили подтверждение в клинических наблюдениях. Установлено, что клофелин ослабляет гипердинамические реакции кровообращения и обладает превентивным действием на повышение уровня кортизола в крови во время хирургических операций и анестезиологических пособий.

В последние 3–5 лет в клиниках нашей страны и за рубежом проводятся апробации клофелина в разрешенных у человека дозах при анестезиологических пособиях и для усиления болеутоляющего действия традиционных опиатных анальгетиков.

Одним из преимуществ клофелина является его антигипоксический эффект, который превосходит действие таких известных антигипоксантов, как гутимин, малат, пирацетам и денакин. Применение клофелина обеспечивает стабильность системы гемодинамики и уровня гормонов надпочечников при травматических операциях.

В акушерской практике клофелин применяется для лечения гестоза и АГ беременных. Его также используют с целью обезболивания осложненных гипертензией родов.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что клофелин обладает множеством эффектов, необходимых для успешного лечения гестоза: гипотензивным, обезболивающим, седативным, противосудорожным, антигипоксическим.

В отделении патологии беременных НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта клофелин используется как препарат выбора для лечения АГ у беременных. В связи с существующими различиями гемодинамических показателей у беременных с АГ производилась оценка эффекта клофелина в зависимости от типа гемодинамики (Аржанова О.Н., 1990, 1998).

В группе с гипокинетическим типом кровообращения микроперфузия клофелина через 30 мин от ее начала приводила к достоверному снижению ОПСС у беременных с гестозом. Снижение ОПСС составило 17,5, 16,3 и 15,4% соответственно при гестозе легкой, средней и тяжелой степени.

После окончания микроперфузии клофелина реографические показатели изменялись более значительно, чем через 30 мин от ее начала. Так, ЧСС достоверно снижалась у всех обследуемых на

8–10 уд./мин, т.е. на 10,5, 10,9 и 9,0% от исходного при гестозе легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Снижение ЧСС при микроперфузии клофелина, по всей видимости, связано с блокадой периферических α -адренергических рецепторов. Использование клофелина у беременных с гипокинетическим типом кровообращения приводило к изменениям объемных показателей кровообращения, УИ увеличился на 9,3, 16,0 и 15,2% соответственно ($p < 0,05$). При этом ОПСС снизилось у беременных с гестозом на 25,1, 22,7 и 26,5% соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с его уровнем до лечения.

Результаты исследования центральной гемодинамики (ЦГД) у беременных с гиперкинетическим типом кровообращения во время проведения микроперфузии клофелина несколько отличались от таковых в группе с гипокинетическим типом ЦГД. Следует отметить, что динамика таких показателей, как ОПСС, САД и КИТ, соответствовала изменениям, происходящим в I группе (с гипокинетическим типом). Существенные отличия претерпели такие показатели ЦГД, как СИ и УИ. Так, при гестозе легкой и средней тяжести у беременных с гиперкинетическим типом кровообращения СИ через 30 мин от начала введения препарата составил $4,01 \pm 0,63$ и $4,12 \pm 0,42$ л/мин/м², а к концу перфузии снизился до $3,32 \pm 0,22$ л/мин/м² (на 16,4%) и $3,48 \pm 0,17$ л/мин/м² (на 15,3%) соответственно, $p < 0,05$.

УИ через 30 мин от начала перфузии клофелина возрос до $47,63 \pm 2,51$ и $51,42 \pm 1,84$ мл/м², на 4,9 и 5,2%, а к концу ее снизился до $40,32 \pm 0,83$ и $41,88 \pm 0,79$ мл/м² (т.е. на 10,6 и 11,2% соответственно).

У беременных с гестозом легкой и средней тяжести, развившимся на фоне ГБ, изменения ЦГД происходят преимущественно по гиперкинетическому типу. У беременных с тяжелым гестозом развивается гипокинетический тип кровообращения даже на фоне ГБ.

Применение клофелина вызывает достоверное снижение ОПСС, КИТ, ЧСС, что приводит к снижению САД, улучшению микроциркуляции во всех органах и тканях при гипо- и гиперкинетическом типе кровообращения.

Такие показатели, как СИ и УИ, больше зависят от типа кровообращения, а их динамика в обеих группах (и при гипо-, и при гиперкинетическом типе ЦГД) нормализуется. Это улучшение подтверждается и тем фактом, что через 7 дней от начала терапии большинство показателей ЦГД достоверно не отличается от таковых у здоровых беременных.

В отделении патологии беременных проведен также сравнительный анализ частоты развития гестоза, СЗРП и преждевременных родов у больных АГ, получавших во II триместре гипотензивные средства с различным механизмом действия: клофелин, анаприлин и ателолол. Было показано, что к концу беременности наименьшая частота осложнений развилась у пациенток, получавших клофелин (см. рис. 16).

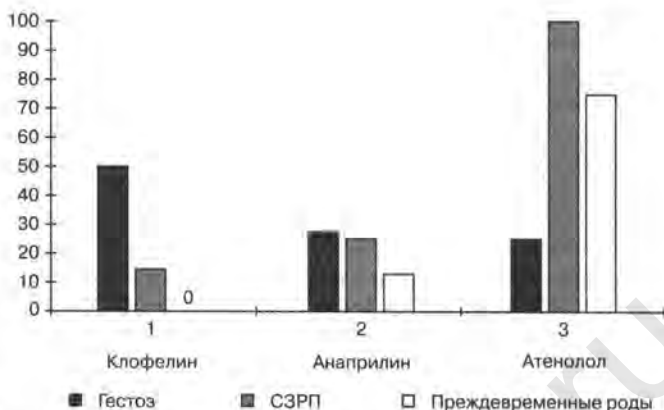


Рис. 16. Частота осложнений на фоне гипотензивной терапии у беременных с АГ.

Из препаратов, относящихся к блокаторам кальциевых каналов, наиболее широко применяется *нифедипин*, селективный антагонист ионов кальция с преимущественным влиянием на сосуды. Для перорального введения выпускаются две формы нифедипина, обеспечивающие достижение быстрого эффекта; эффект капсул нифедипина проявляется по истечении 10–15 мин, а таблеток нифедипина-депо — через 45–60 мин с более продолжительным терапевтическим эффектом. Нифедипин применяют по 10 мг 3 раза в сутки; возможно кратковременное увеличение дозы до 20 мг 4 раза в сутки. В последнее время отмечена высокая эффективность препарата *нормодипин*, являющегося антагонистом кальция III поколения.

К препаратам, которые также используются для быстрого снижения АД, относится *лабеталол*, который представляет собой комбинированный α - и β -блокатор, оказывающий одновременно «гибридное», или «бинарное», действие. Сочетание β -адреноблокирующего и периферического вазодилаторного действия обеспечивает надежный антигипертензивный эффект. Препарат существенно не влияет на величину сердечного выброса и частоту сердечных сокращений. Лабеталол (трандат, альбетол) как α -адреноблокатор в 2–7 раз менее активен, чем фентоламин (регитин), а как β -адреноблокатор в 5–18 раз менее активен, чем пропранолол. Препарат блокирует α - и β -адренорецепторы в соотношении 1:3. АД снижается в основном за счет уменьшения периферического сопротивления при сохраненном или незначительно сниженном сердечном выбросе.

Лабеталол снижает активность ренина плазмы. Однако при комбинации с диуретиками активность ренина возрастает, а гипотензивный эффект усиливается. Это указывает на независимость гипотензивного эффекта от активности ренина плазмы. Препарат повышает

уровень калия в плазме крови. Применяют лабеталол для снижения АД при гипертензии разной степени. В отличие от обычных β -адреноблокаторов он дает быстрый антигипертензивный эффект. Лабеталол быстро всасывается при приеме внутрь. Время полувыведения из плазмы крови составляет около 4 ч. Выводится из организма в основном с мочой в виде неактивных метаболитов.

Внутри лабеталол назначают в виде таблеток (во время еды) по 0,1 г (100 мг) 2–3 раза в день. При тяжелых формах гипертензии дозу увеличивают (суточная доза 600–1000 мг в 2–4 приема). Для поддерживающей терапии применяют по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день. При внутривенном введении в дозе 1–2 мг/кг массы тела лабеталол быстро купирует гипертонический криз. После внутривенного введения отмечается небольшая тахикардия. Способность лабеталола в отличие от пропранолола быстро понижать АД при внутривенном введении указывает на то, что гипотензивный эффект в большей степени зависит от β -адреноблокирующих свойств лабеталола. При гипертонических кризах вводят лабеталол внутривенно медленно в дозе 20 мг (2 мл 1% раствора). При необходимости повторяют инъекции с промежутками 10 мин. Предпочтительно вводить лабеталол в виде инфузии. Для этого разводят 1% ампульный раствор изотоническим раствором натрия хлорида или глюкозы до концентрации 1 мг/мл. Вводят со скоростью 2 мл (2 мг) в минуту. Обычно необходимая доза составляет 50–200 мг.

Для постоянной терапии АГ у беременных иногда используются такие антигипертензивные препараты, как селективные β -блокаторы, в частности, *атенолол*, а также постсинаптические α -блокаторы (*празозин*). Атенолол применяется в дозах от 50 до 100 мг 2 раза в сутки.

Среди гипотензивных средств, применяемых с целью пролонгирования беременности при гестозе, β -блокаторы показали достаточно высокую эффективность в лечении гестоза у беременных с гипер- и зукинетическим типом гемодинамики. Они в незначительной степени проникают через плацентарный барьер и не оказывают тератогенного воздействия на плод. Однако вышеупомянутые β -блокаторы имеют некоторые побочные эффекты, в частности неблагоприятное воздействие на маточно-плацентарный кровоток, что рядом авторов рассматривается как противопоказание к их применению в акушерстве.

У современных β -блокаторов, таких как *Бревиблок* (эсмолола гидрохлорид) и *Небилет* (небиволол), этот побочный эффект выражен в наименьшей степени. Появившиеся данные о модулировании действия оксида азота, играющего важную роль в патогенезе гестоза, позволяют рассматривать данные препараты как средства патогенетического лечения. Неоспоримыми преимуществами эсмолола гидрохлорида, применяемого внутривенно, являются быстрое развитие эффекта и небольшая продолжительность действия препарата после от-

мены, что позволяет контролировать длительность и выраженность его воздействия. Однако ограниченное число экспериментальных данных, подтверждающих это положение, до сих пор ограничивает его применение в акушерской клинике.

Преимуществами β -блокаторов в лечении АГ в период беременности являются постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на ОЦК, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, снижение частоты протеинурии. Представляется, что высокоселективный β_1 -блокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами *небиволол* имеет большие перспективы для успешного использования в терапии АГ беременных. Применение небиволола предупреждает развитие гестоза, внутриутробной задержки развития и гибели плода, преждевременных родов. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни.

А.Н.Стрижаков и соавт. (2004) сообщают об успешном использовании у беременных с АГ *бетаксолола* (селективный β -адреноблокатор пролонгированного действия).

Нитропруссид натрия используется редко, когда нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертензионной энцефалопатии. Препарат используется инфузионно с помощью микроперфузоров. Начальная скорость с 0,25 мкг/кг/мин, максимальная — до 5 мкг/кг/мин. В лечении острой гипертензии внутривенный путь введения препарата безопаснее, чем оральный или внутримышечный, так как легче предупредить тяжелую гипотензию прекращением внутривенной инфузии или инъекции, чем прекратить кишечную или внутримышечную абсорбцию препаратов, назначенных орально или внутримышечно.

Вазодилататоры миотропного действия в настоящее время не применяются для плановой терапии и используются только в экстренных ситуациях. *Гидралазин* является одним из наиболее часто применяемых за рубежом препаратов для парентерального введения при внезапном резком повышении АД у беременных с АГ. Препарат, по мнению ряда исследователей, дает быстрый, но контролируемый антигипертензивный эффект, не оказывает негативного влияния на сердечный выброс матери и кровообращение плода. Многие авторы указывают, что гидралазин может вызвать достаточно много побочных эффектов у матери (головная боль, тахикардия, аритмия, олигурия, гипотония, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения) и брадикардию у плода. Отмечено, что применение гидралазина ассоциируется с большим числом побочных эффектов для матери и плода, а также большей частотой неблагоприятных исходов беременности, чем применение лабеталола и нифеди-

пина. В Европе отказались от применения гидралазина и рекомендуют использовать при гипертонических кризах в период беременности лабеталол (для внутривенного введения), нифедипин и метилдопу (перорально). На российском лекарственном рынке гидралазин отсутствует.

Увеличение почечного кровотока и стимуляция диуреза

Эуфиллин в виде 2,4% раствора в количестве 10 мл (240 мг) внутривенно эффективно снимает спазм периферических сосудов и благотворно влияет на почечный кровоток, способствуя усилению диуреза.

Следует учитывать, что снижение диуреза при гестозе, как правило, не связано с органическим поражением почек, а является результатом сосудистого спазма и уменьшения почечного кровотока. Поэтому диуретические средства необходимо применять только после того как будет достигнут хотя бы частичный гипотензивный эффект.

В последние годы намечается тенденция к отказу от канонов классического лечения тяжелых форм гестоза. В противоположность принятым ранее правилам, больным с гестозом не рекомендуется ограничивать прием жидкости и натрия хлорида (поваренной соли); главное — следует воздерживаться от назначения салуретических средств. Известно, что их применение приводит к дальнейшему повышению содержания в сыворотке крови матери и плода мочевины, к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и к нарастанию АД. Кроме того, диуретики (особенно салуретического ряда) способствуют еще большему снижению ОЦК и в связи с выраженной гемоконцентрацией приводят к нарастанию расстройств в маточно-плацентарном кровообращении и, как следствие, к снижению плацентарной перфузии, что весьма отрицательно сказывается на состоянии плода.

В условиях резкого ограничения жидкости при проведении дегидратации (лазикс, манит) обязательным является применение инфузионной терапии.

Диуретики при гестозе вводятся по строгим показаниям:

- Олигурия преренального генеза (менее 25 мл/ч), диагностика которой проводится после начала инфузионной терапии с оценкой диуреза в течение 4 ч.
- Острая левожелудочковая недостаточность.
- Отек легких.

Применяется лазикс (20 мг в одной ампуле) внутривенно без форсирования диуреза.

Профилактика и лечение гипоксии плода

С целью пренатальной охраны плода для профилактики гипоксии целесообразно в первую очередь использовать антиоксиданты и антигипоксанты.

Антигипоксанты (этимизол, хлорфилипт, токоферолацетат) целесообразно применять в сочетании со стимуляторами окисления (цитохром С, субцинат натрия, кокарбоксилаза, пироксан, АТФ).

Рекомендуется нормализация метаболических процессов – сакасол, галаскорбин, глюкоза с кордизолом, гидрокарбонат натрия, трисамин, калиевая соль янтарной кислоты, карбостимулин, глутаминовая кислота, внутривенное введение унитиола, витамина С, эссенциале внутривенно и *per os*.

Ю.Л.Громыко (2000) применял *актовегин*, который активизирует клеточный метаболизм, для лечения плацентарной недостаточности в виде инфузий. Курс лечения составил 10 дней, курсовая доза актовегина – 1600 мг. Инфузии проводили на 500 мл 5% раствора глюкозы.

Эффективность лечения оценивалась по результатам реографии, фетометрии и доплерометрии кровотока в сосудах плаценты. Регистрацию ЦГД матери и кривых скоростей кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода проводили в процессе 1-й, 5-й и 10-й инфузий. Ультразвуковая фетометрия и плацентография осуществлялись до начала лечения, после его окончания и перед родоразрешением. Интервал между ультразвуковыми исследованиями составлял в среднем 14 дней.

У всех беременных, которым проводилось лечение актовегином, был нарушен кровоток в артерии пуповины и имела место асимметричная форма задержки развития плода. У плодов 64% женщин, кроме того, отмечалось нарушение кровотока в средней мозговой артерии. При исследовании ЦГД у всех женщин исходно был гипокинетический тип кровообращения.

Лечение плацентарной недостаточности у женщин основной и сравниваемой групп проводилось между 28-й и 38-й неделями беременности. В результате лечения снижение ОПСС и повышение показателей кардиогемодинамики – УО, МОК (минутного объема крови), СИ, ОСВ (объемной скорости выброса) – отмечались как под влиянием инфузий актовегина, так и глюкозы с аскорбиновой кислотой. Изменение сосудистого сопротивления и насосной функции сердца не сопровождалось существенными изменениями АД и ЧСС. Несмотря на одинаковую направленность реакций, изменение показателей ЦГД под влиянием актовегина было значительно более выраженным, чем при лечении традиционными методами.

Инфузии актовегина вызывали достоверно большее снижение ОПСС, чем инфузии глюкозы. ОПСС при лечении актовегином снизилось на 20%, тогда как в результате инфузий глюкозы с аскорбиновой кислотой снижение ОПСС произошло на 6%.

Под влиянием инфузий актовегина в большей степени повышались показатели работы сердца: УО на 10-й день лечения возрастал на 59%, МОК – на 57%, СИ – на 54%, ОСВ – на 45% от исходного уровня. Изменения показателей гемодинамики в процессе лечения тради-

ционными методами были значительно менее выраженными и, по-видимому, происходили, в основном, за счет увеличения объема внутрисосудистой жидкости: УО на 10-й день лечения повышался на 6%, МОК – на 12%, СИ – на 11%, ОСВ – на 20%.

В процессе лечения актовегином во всех случаях достигнута нормализация показателей кардиогемодинамики, и после 5-й инфузии повышение изучаемых показателей происходило в пределах эукинетического типа кровообращения.

Инфузии актовегина вызывали достоверное улучшение фетоплацентарного кровотока: после 5-й инфузии СДО КСК в артерии пуповины снижалось на 9,8%, после завершения курса лечения – на 20%. У женщин, получавших лечение традиционными методами, СДО КСК в артерии пуповины повышалось на 1,5–3,5%.

Таким образом, было показано, что инфузионная терапия актовегином дает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, который выражается в достоверном улучшении кровотока в плодово-плацентарных сосудах. Кроме того, лечение актовегином способствовало лучшей переносимости плодом родового акта.

Замедление процессов внутриутробного развития происходит вследствие недостаточного поступления к плоду глюкозы (основного субстрата для восполнения энергетических потребностей), кислорода и главного стимулятора роста – инсулина. Положительное влияние актовегина на плодово-плацентарное кровообращение связано, прежде всего, с улучшением доставки кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма в плаценте. Вместе с тем, достоверное увеличение показателей массы тела плода после курса лечения в течение 10 дней обусловлено, очевидно, не только улучшением кровообращения, но и стимулирующим влиянием актовегина на процессы липолиза и белкового обмена за счет инсулиноподобного действия препарата.

Для профилактики и лечения функциональных нарушений развития ЦНС у плодов мы предлагаем использовать препарат *Милдронат*, являющийся ингибитором карнитинзависимого метаболизма жирных кислот. Он имеет антиоксидантные, сосудорасширяющие, ангиопротекторные, тромболитические свойства. Препарат не имеет тератогенного и эмбриотоксического действия.

В лаборатории физиологии и патофизиологии плода НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта (Н.Г.Павлова) изучено влияние Милдроната в эксперименте и клинике на развитие плодов при нарушении гемодинамики в функциональной системе мать–плацента–плод. Результаты экспериментального исследования показали, что при многократном введении самкам кролика Милдроната на фоне хронической внутриутробной гипоксии в плаценте и мозге плодов проявляется основной эффект этого препарата – наблюдается сниже-

ние общей ненасыщенности и содержания длинноцепочечных жирных кислот, в результате чего угнетаются процессы перекисного окисления липидов. Результаты исследования кровотока в магистральных сосудах функциональной системы мать—плацента—плод при различных степенях его нарушения методом доплерометрии у женщин, имеющих различную акушерскую и экстрагенитальную патологию, и их плодов до и после однократного, а также многократного введения Милдроната показали, что характер влияния препарата зависел от степени нарушения кровообращения. При I степени нарушений, характеризующейся повышением сосудистой резистентности только в артерии пуповины, происходила полная нормализация ее показателей. При II степени нарушений, проявляющихся изменениями не только плодово-плацентарного, но и маточно-плацентарного кровотока, нормализовались показатели гемодинамики в артерии пуповины и отмечалось снижение сосудистой резистентности в маточных артериях.

Милдронат применяется внутривенно инфузионно — 5–10 мл 10% раствора на 200–400 мл физиологического раствора.

С целью повышения адаптивных возможностей плода используется внутривенное введение 20–25 мл 20% раствора пирацетама (ноотропила) в 200 мл физиологического раствора в течение 20–30 мин. Известно, что ноотропные вещества повышают устойчивость ЦНС к повреждающему действию гипоксии. Пирацетам достаточно быстро проникает через плацентарный барьер. Изучение фармакокинетики препарата у беременных показало, что оптимальные его концентрации у плода наблюдаются примерно через 2 ч от начала его введения.

Антиоксидантная терапия

Достаточно сложной проблемой для практического врача является правильный выбор антиоксидантных препаратов. Это связано, с одной стороны, с разночтениями в толковании самого понятия «антиоксидантный препарат», с другой — с отсутствием удобной для клинициста классификации антиоксидантных препаратов.

К антиоксидантным препаратам следует относить лекарственные средства, способные тем или иным путем препятствовать процессам свободнорадикального окисления.

Исходя из приведенной формулировки и с целью систематизации препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, проф. Е.В.Костюшовым (2001) предложена их классификация.

По механизму фармакологического действия среди препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, выделяются следующие группы:

1. Препараты, рекомбинирующие свободные радикалы и перекисные соединения:

а) прямого действия (средства заместительной метаболической терапии):

- водорастворимые: унитиол, ацетилцистеин, препараты глутатиона, аскорбиновая кислота, янтарная кислота, Эмоксипин, мексидол;
- жирорастворимые: α -токоферол, убихинон, витамин К, витамины группы В, витамин А, дибунол;

б) непрямого действия (средства, способствующие образованию эндогенных антиоксидантов и влияющие на активность ферментов антиоксидантной системы – АОС):

- глютаминовая кислота, метионин, липоевая кислота, липамид и др.;
 - препараты селена, цинка и других микроэлементов;
- в) комбинированного прямого и непрямого действия:
- комплексные препараты: поливитамины («Квадевит», «Компливит», «Селена-мульти», «Центрум») и др.

II. *Препараты, снижающие интенсивность образования свободных радикалов и перекисных соединений:*

а) прямого действия (ингибиторы систем, продуцирующих свободные радикалы и активные формы кислорода):

- ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол;
- ингибиторы ферментов перекисных превращений арахидоновой кислоты – ацетилсалициловая кислота и другие ненаркотические анальгетики;

б) непрямого действия (опосредованно снижающие уровень активности процессов свободнорадикального окисления):

- антигипоксанты – гутимин, амтизол и др.;
- ингибиторы протеолиза – трасилол, контрикал и др.;
- спазмолитики – трентал, эуфиллин, теofilлин, компламин и др.;
- гормоны (противовоспалительные) – преднизолон и др.;
- коронаролитики – курантил и др.;
- антикоагулянты – гепарин и др.;
- комплексоны (по принципу хелатных связей иммобилизующие ионы металлов с переменной валентностью) – этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) и др.

Препараты I группы, отдавая электрон или полностью атом водорода, способны восстанавливать и, тем самым, инактивировать свободные радикалы и перекиси. Прямые антиоксиданты (могут быть жирорастворимыми) непосредственно вступают в окислительно-восстановительные реакции с упомянутыми агрессивными формами кислорода, в то время как не прямые способствуют синтезу или же превращаются сами в эндогенные антиоксиданты прямого действия.

Препараты II группы, как правило, либо ингибируют ферментные системы, продуцирующие свободные радикалы и перекиси, ли-

бо активируют энзиматические процессы, утилизирующие кислород без образования агрессивных его дериватов. Прямые антиоксиданты, отнесенные нами к этой группе, – вещества с достаточно хорошо известным механизмом ингибирующего действия, подавляющие активность изученных оксидазных ферментов. Непрямые антиоксиданты рассматриваемой группы, как правило, имеют опосредованный механизм действия, но, так же как и прямого действия, нивелируют уровень активности процессов свободнорадикального окисления.

В настоящее время наиболее реальной является возможность коррекции неферментативного звена антиоксидантной системы. Существующие методы стимуляции ферментативной активности в организме, как правило, предполагают провокацию субстратной нагрузки на энзиматические системы. В случае с ферментами АОС этот подход предполагает искусственную активизацию процессов свободнорадикального окисления, что, на наш взгляд, является неприемлемым, так как в целях коррекции антиоксидантного статуса у лиц, контактирующих с неблагоприятными и патогенными факторами, подобный подход может привести к еще более глубоким нарушениям в звеньях антиоксидантной защиты организма.

Учитывая значительную роль тиолдисульфидной системы в нарушениях гомеостаза, вызванных воздействием патогенных экологических факторов химической, физической и биологической природы, представляется целесообразным в качестве средств эффективной терапии использовать, прежде всего, либо тиолсодержащие антиоксидантные препараты, либо препараты, способствующие синтезу эндогенных тиоловых антиоксидантов, которым отводится первостепенная роль в защите белков и нуклеиновых кислот.

Вместе с тем, для защиты субстратов липидной природы необходимы жирорастворимые антиоксиданты, например, токоферол. Исходя из сказанного, учитывая особенности течения свободнорадикальных и перекисных процессов в липидной и водной фазе, представляется обоснованным сочетанное применение жиро- и водорастворимых антиоксидантных препаратов.

Однако принципиально важно отметить, что тиолы как доноры протона могут производить репарацию лишь С-центровых и будут неэффективны в отношении резонансных радикалов. В свою очередь для репарации резонансных радикалов необходимы доноры электрона, такие, например, как аскорбиновая кислота.

Вышеизложенное позволяет прийти к заключению, что при проведении коррекции нарушений состояния АОС наиболее перспективным является совместное применение низкотоксичных тиоловых препаратов в сочетании с антиоксидантами иных химических групп, таких как карбоновые кислоты и жирорастворимые фенольные антиоксиданты.

Правомерность этих рассуждений подкрепляется выявленным в многочисленных экспериментальных работах наличием природной эволюционно сложившейся в организме окислительно-восстановительной системы, в составе которой низкомолекулярная тиолдисульфидная и аскорбатная окислительно-восстановительные системы, а также α -токоферол непосредственно и тесно связаны между собой.

Вышеприведенные рассуждения позволили сформулировать общие принципы проведения коррекции нарушений антиоксидантного статуса организма:

- Комплексность применения антиоксидантов.
- Комбинированное использование водо- и жирорастворимых препаратов с обязательным присутствием в комплексной схеме антиоксидантной профилактики и лечения:
 - а) тиоловых препаратов (или же предшественников, участвующих в синтезе эндогенных тиолов);
 - б) антиоксидантных препаратов из группы карбоновых кислот;
 - в) антиоксидантных препаратов из группы фенольных соединений.
- Выбор препаратов должен соответствовать степени выраженности нарушений в антиоксидантном статусе и клинической симптоматике.
- Дозировка и длительность курса профилактики и лечения антиоксидантной недостаточности должны определяться индивидуально в каждом конкретном случае на основе:
 - а) объективных данных лабораторного контроля функционального состояния АОС в динамике;
 - б) наличия и степени выраженности клинической симптоматики;
 - в) половых и возрастных особенностей индивидуума;
 - г) учета сезона времени года (зимне-весенний и летне-осенний) и, соответственно, состава пищевого рациона (насыщенность пищевых продуктов веществами, необходимыми для формирования структуры и функционирования АОС).

Сформулированные принципы антиоксидантной профилактики и терапии, подразумевающие комплексное и комбинированное применение водо- и жирорастворимых антиоксидантов, доноров протонов и электронов, позволяют инактивировать радикалы различных физико-химических разновидностей, способствуют появлению эффекта синергизма, дают возможность снизить дозы лекарственных средств и уменьшить побочные эффекты их применения.

На основании вышеизложенных принципов М.М.Джанашия (2001) применила в клинической практике у беременных с гестационными и хроническими пиелонефритами инфузионную схему антиоксидантной терапии:

- 100 мл 4,5% гидрокарбоната натрия внутривенно капельно;
- 5 мл 5% унитиола в капельницу через 15 мин от начала инфузии;
- 2 мл 5% аскорбиновой кислоты внутривенно одномоментно через 10 мин после добавления унитиола;
- 1 капсула токоферола ацетата сразу после инфузии.

Данная схема позволила значительно снизить продолжительность антибактериальной терапии у беременных с обострением пиелонефрита, а при подостро текущих формах (без повышения температуры тела, лейкоцитоза крови и болевого синдрома) ограничиться только самой схемой, без антибактериальной терапии. У беременных с пиелонефритом, получавших комплексную антиоксидантную терапию, не было зарегистрировано ни случаев рецидива заболевания, ни развития тяжелых форм гестоза. В связи с высокой эффективностью схема была внедрена в комплексную терапию гестоза.

Дезагрегантная терапия

Исходя из современных представлений о механизме развития гестоза, патогенетически обоснованным является применение антитромбоцитарных препаратов, а именно — дезагрегантов. Дезагрегантная терапия используется с целью нормализации микроциркуляции.

К дезагрегантам относятся: реополиглокин, трентал, курантил, растворы ГЭК, аспирин. Мембраностабилизирующие дезагреганты (реополиглокин и другие низкомолекулярные декстраны) снижают агрегационную способность тромбоцитов и значительно усиливают кровоток в плаценте. Среди коллоидных растворов, как ранее упоминалось, предпочтительнее применять растворы ГЭК. В добавление к кристаллоидам в инфузионной терапии используются трентал или персантин в количестве 5 мл на 400 мл раствора.

Если возможно пролонгировать беременность, перорально в условиях родового отделения можно использовать целый ряд препаратов:

- Ингибиторы циклооксигеназы (аспирин) 0,06–0,1 г/сут.
- Ингибиторы тромбоксансинтетазы (никотиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки, ксантинола никотинат 0,15 г 3 раза в сутки).
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин 0,04 г 3 раза в сутки, трентал 0,1–0,2 г 3 раза в сутки).
- Блокаторы мембран и транспорта ионов кальция в тромбоцитах (курантил 25 мг 3 раза в сутки).

Наиболее известный из антитромбоцитарных средств — *аспирин*, который по механизму действия является ингибитором циклооксигеназы, ответственной за синтез тромбоксана А₂ из арахидоновой кислоты. Аспирин многие годы широко применяется в акушерстве. Исследования эффекта применения низких доз аспирина (40–100 мг в день) с целью профилактики сосудистых осложнений активно продолжаются и в настоящее время. Известны методики при-

менения низких доз аспирина (100 мг/день) на протяжении всей беременности для профилактики акушерских осложнений. Некоторыми авторами с целью лечения гестоза рекомендуется длительное назначение малых доз аспирина. Отмечено, что совместное применение аспирина (100 мг/день) с гепарином (12 500 МЕ/день) у беременных, начиная с 16 нед. беременности, существенно снижает перинатальную заболеваемость. Однако следует помнить, что ацетилсалициловая кислота приводит к необратимому угнетению тромбоцитов в течение всей их жизни (8–10 дней), что создает повышенный риск кровотечения, неприемлемый накануне родоразрешения. Восстановление способности производить тромбоксан-А₂ зависит от синтеза новых тромбоцитов, исходя из 10–12 дней для их нового полного восстановления. Аспирин также ингибирует эндотелиальную циклооксигеназу, но эндотелиальные клетки имеют способность повторно синтезировать новую циклооксигеназу, когда аспирин удален из их среды. Другой механизм, вовлеченный в этиологию парадоксальной селективности низкой дозы аспирина на циклооксигеназу тромбоцита, основан на фармакокинетических характеристиках этого лекарственного средства. Поглощение низкой оральной дозы аспирина вызывает довольно высокие концентрации в портальном кровообращении, ведущие к росту подавления циклооксигеназы в тромбоцитах, проходящих через капилляры кишечника, тогда как концентрация в периферическом кровообращении остается слишком низкой, чтобы затрагивать эндотелиальную циклооксигеназу.

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

Исключением является *курантил*, который разрешен к применению уже с I триместра беременности. При применении курантила имеют место управляемая инактивация тромбоцитов, сбалансированное влияние на соотношение простагландин/тромбоксан, поэтому курсы приема курантила могут быть более длительными (до 1 мес.) и повторяться 2–3 раза во время беременности.

Особенности действия различных дезагрегантов представлены в таблице 15.

Курантил (действующее вещество – дипиридамо́л) наиболее патогенетически обоснован для лечения и профилактики сосудисто-тромбоцитарных, микроциркуляторных и гемостатических нарушений, присущих гестозу, фетоплацентарной недостаточности, антифосфолипидному синдрому. Курантил обладает антиагрегантным и ангиопротективным действием, обратимо ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, активирует аденилатциклазу, что способствует накопле-

нию цАМФ и аденозина в тромбоцитах и ГМК сосудистой стенки, предотвращая их инактивацию. Антитромботическое действие дипиридамола также обусловлено высвобождением предшественника простагландина из сосудистого эндотелия. Влияя на метаболизм арахидоновой кислоты, препарат увеличивает синтез простаглицлина в сосудистой стенке и уменьшает синтез тромбосана А2 в тромбоцитах путем подавления тромбосансинтетазы. 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. Курантил потенцирует антиагрегантный и сосудорасширяющий эффект эндотелиального фактора, тормозит агрегацию эритроцитов. В результате высвобождения плазминогена из стенки сосудов препарат оказывает фибринолитическое действие.

Учитывая, что одним из важных патогенетических механизмов развития фетоплацентарной недостаточности и гестоза является нарушение в системе мать—плацента—плод, действие курантила направ-

Таблица 15

Особенности действия различных дезагрегантов при акушерской патологии

Особенности действия	Аспирин	Трентал	Курантил
Инактивация тромбоцитов	неуправляемая	отсутствует	управляемая
Улучшение микроциркуляции	0	++	++
Улучшение плацентарного кровотока	0	+	++
Повышение синтеза простаглицлина	подавление	0	повышение
Стимуляция роста сосудов плаценты	0	0	+++
Профилактика/лечение ДВС и тромбозов	+	-	+
Возможность назначения в I триместре беременности	запрещен	запрещен	разрешен
Лекарственное взаимодействие	множественное	множественное	отсутствует
Индивидуальность дозирования	нет	более 1000 мг	да
Индукция тахикардии у матери и плода	-	++	-

лено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии плода. Благодаря применению курантила улучшается маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток (повышается артериальный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), снижается или устраняется гипоксия плода, редуцируются морфофункциональные нарушения в плаценте. Препарат предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена.

Курантил N отличается от курантила более полным и быстрым высвобождением действующего вещества из лекарственной формулы за счет сокращения содержания в оболочке таблетки гидрофобных веществ, ускоряющих ее растворение. В ядро также добавлены вспомогательные вещества, усиливающие распад таблетки. 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 нед. При выраженной агрегации тромбоцитов доза препарата может быть увеличена до 75–225 мг/сут. При использовании курантила N следует исключить прием кофе, крепкого чая и ксантинсодержащих продуктов. Важное преимущество курантила N по сравнению с другими антиагрегантами – наличие иммуностимулирующего эффекта. Дипиридамол является индуктором IFN и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы IFN, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям. Стимуляция защитных свойств организма также является одним из показаний для назначения курантила N при наличии антифосфолипидного синдрома.

Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (НФГ)

Наиболее эффективным патогенетическим методом лечения гестоза является применение антикоагулянтов – гликозаминогликанов (ГАГ), которые способствуют улучшению состояния эндотелия как в системном, так и в маточно-плацентарном кровотоке. Термин «гликозаминогликан» используется для обозначения нескольких натуральных производных полисахаридов, находимых в органах животных и представляющих собой гетерогенную смесь анионных сульфатированных полисахаридов с различной длиной цепи и молекулярной массой, колеблющейся от 5000 до 30 000 Да, в среднем составляя 15 000 Да. Основные члены этого семейства – гепарин, дерматан, гепаран, хондроитин А и С, кератаны.

Гепарин является продуктом полисахаридной природы, сформированным из повторяющихся дисахаридных единиц. Такие единицы

содержат уроновые кислоты (идуруновую и глюкуроновую), присоединенные к аминасахарам (гликозамин или галактозамин). К ГАГ относятся хондроитин-сульфаты, гепаран-сульфаты, кератан-сульфаты и гиалуриновая кислота. ГАГ образуют выстилку на стенках сосудов и поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, предотвращают повреждение эндотелия токсическими субстанциями, регулируют водный и питательный обмен, стимулируют тканевой активатор плазминогена. Вырабатываясь в эндотелиальных клетках и выходя в сосудистое русло, ГАГ оказывают сильнейшее антитромботическое действие, уменьшают пролиферацию ГМК, восстанавливают повреждения эндотелия, увеличивают просвет сосудов.

Эндогенные ГАГ 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. 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.

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 не-прямых ингибиторов тромбина, т.е. антикоагулянтов, способных тормозить активность тромбина лишь в присутствии плазменных кофакторов и АТ III.

Как антикоагулянт гепарин был открыт в 1916 г. студентом второго курса медицинского факультета Dag McClean. Вещество было выделено из экстракта печени в поисках соединения, усиливающего свертываемость крови, что и послужило поводом дать ему такое название. Только в 40-х годах прошлого века проведены первые испытания препарата с целью профилактики послеоперационных тромбозов.

Для клинического применения используют гепарин бычьего и свиного происхождения. Более благоприятными эффектами обладает гепарин свиного происхождения, так как имеет более выраженное и продолжительное действие на фактор Ха, реже вызывает развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении (5,5% против 15,6%) и на его инактивацию требуется меньшее количество протаминсульфата (вероятно, потому, что содержит меньше хондроитинов). Из всех солей гепарина наиболее широко используются натриевая и кальциевая соли. Их клиническая эффективность идентична, но по данным

различных авторов, при использовании натриевой соли наблюдается меньшая частота развития гематом в месте введения (3,6% против 4,5%).

Механизм антикоагулянтного действия гепарина заключается в прямом торможении активности тромбина через семейство протеинов плазмы – серпинов, включающих АТ III, кофактор гепарина II и ингибитор комплекса тканевого фактора (TFPI). Наибольшее значение в антикоагулянтном эффекте нефракционированного гепарина имеет АТ III.

Первый из двух механизмов действия гепарина заключается в связывании с АТ, причем его активация зависит от наличия специфической последовательности в цепи гепарина. Это вызывает конформационные изменения активного сайта АТ III, делая его более реактивным. Согласно второму механизму, гепарин связывает и АТ, и сериновую протеазу (IX, X, VII и II факторы – витамин К-зависимые сериновые протеазы свертывания), ограничивая их диффузию. Кофактор гепарина II проявляет меньшую антитромбиновую активность и не угнетает фактор Ха. Он может также активироваться через гепаран и дерматан-сульфат, и последний является наилучшим активатором этого кофактора. Таким образом, суммарная активность против факторов II и X составляет 1:1.

Кроме инактивации сериновых протеаз, гепарин оказывает гиполипидемическое действие через активацию липопротеинлипазы, тормозит пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и ГМК. Влияние гепарина на агрегацию тромбоцитов неоднозначно. С одной стороны, инактивируя тромбин, он может уменьшать агрегацию. Но, помимо центра связывания с АТ, высокомолекулярные фракции гепарина содержат сайт связывания с мембраной тромбоцитов, что усиливает и агрегационную способность тромбоцитов. Попадая в кровоток, гепарин связывается с различными белками плазмы (гистидиновый гликопротеин, тромбоцитарный фактор-4, витронектин и фактор Виллебранда), что снижает его биодоступность (до 30%). Элиминируется гепарин в две фазы – быструю и медленную. В первую фазу происходит рецепторно-опосредованная интернализация гепарина эндотелиальными клетками и макрофагами. Во вторую фазу происходит постепенное выведение гепарина почками.

Назначается гепарин подкожно и внутривенно (непрерывно и прерывисто). При внутривенном введении время его полувыведения составляет 2 ч, а при подкожном, за счет всасывания из депо, увеличивается. Подкожный способ введения используется с профилактической целью каждые 8–12 ч.

Наиболее распространенными осложнениями гепаринотерапии являются: кровотечения, гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромбозы, остеопороз, алопеция, гиперальдостеронизм, повышение уровня печеночных трансаминаз, некроз кожи и аллергические реак-

ции. Кровотечение – наиболее частое осложнение терапии гепарином (5%). Его развитие зависит в основном от вводимой суточной дозы препарата, режима введения. Так, считается, что при подкожном введении имеются значительные колебания концентрации гепарина в крови, что усиливает риск геморрагических осложнений. Риск также возрастает при одновременном назначении препаратов, потенцирующих антикоагулянтный эффект гепарина (другие антикоагулянты, фибринолитики, антитромбоцитарные препараты, некоторые антибиотики, тироксин, никотин и др.). Патологическими состояниями, увеличивающими риск кровотечения, являются язва ЖКТ, почечная недостаточность, недавно перенесенная обширная операция, травма, неконтролируемая АГ, пролиферативная ретинопатия при диабете, инсульт, а также пожилой возраст.

У 1–4% больных возникает гепарининдуцированная тромбоцитопения, опасная своими тромбоэмболическими осложнениями и длительным бессимптомным течением. Различают 2 вида гепарининдуцированной тромбоцитопении. Ранняя форма возникает в первые 3–4 дня применения гепарина и связана со способностью гепарина усиливать агрегацию тромбоцитов и/или повышать их чувствительность к действию других агрегирующих агентов (АДФ, адреналина, арахидоновой кислоты, ТхА₂ и др.). Эта форма тромбоцитопении протекает бессимптомно, сопровождается только некоторым снижением количества тромбоцитов (до 100 тыс.) и не требует лечения или отмены терапии. Отсроченная форма гепарининдуцированной тромбоцитопении возникает через 5–14 дней от начала терапии и связана с образованием иммуноглобулина G к комплексу гепарин–антигепариновый фактор тромбоцитов. Это ведет к внутрисосудистой агглютинации тромбоцитов, уменьшению продолжительности их жизни в кровотоке и тромбообразованию. По наблюдениям З.С.Баркагана и соавт. (1998), предрасполагающими факторами могут быть иммунные заболевания – системная красная волчанка, системные васкулиты, АФС, ВИЧ. Процесс характеризуется резко выраженной тромбоцитопенией (до 40 тыс.) и сопровождается кровотечением в результате суммации гипокоагулянтного действия гепарина и тромбоцитопенией, а также развитием «рикошетных» тромбозов. Это состояние требует немедленной отмены гепаринотерапии и проведения плазмафереза и гормонотерапии.

Остеопороз развивается при длительном применении гепарина, и механизм развития этого осложнения связан, скорее всего, с активацией остеокластов, снижением активности остеобластов, потенцированием активности коллагеназы. Феномен гиперальдостеронизма проявляется в усиленном выведении натрия с мочой на фоне задержки калия, вызванной угнетением активности 18-гидроксилазы, которая гидроксилирует кортикостерон в заключительной фазе биосинтеза альдостерона в гломерулярной зоне надпочечников. Имеются на-

блюдения прямой инактивации гепарином антидиуретического гормона. Клинической проблемой это становится довольно редко, и после прекращения использования гепарина происходит нормализация показателей. Повышение уровня АЛТ и АСТ вызывается токсическим действием гепарина на функцию печени, но показатели быстро приходят к норме при отмене антикоагулянта. Реакции повышенной чувствительности могут проявляться в крапивнице, бронхоспазме, сосудистом отеке и анафилаксии. Синдром парестезии и зуд нижних конечностей могут наблюдаться в ответ на подкожное введение препарата. Эти проявления развиваются через неделю регулярного применения гепарина и исчезают при отмене препарата или назначении антигистаминных средств. Довольно редкое осложнение — это некроз кожи, который начинается с ощущений дискомфорта, покраснения и уплотнения кожи в местах инъекций и переходит в открытый некроз кожи, иногда с образованием геморрагических пузырей. Описанные реакции развиваются на 6–14-й день и в основном при использовании препаратов, получаемых из легких коров.

Установлено, что во время беременности гепарин не проникает через плаценту, не оказывает фетотоксического и тератогенного действия, не секретируется в грудное молоко. Благодаря этому гепарин получил широкое распространение в акушерской практике. Для лечения гестоза используются подкожные инъекции 5000 ед. гепарина 1 раз в сутки в течение 7–10 дней.

Помимо стандартного, нефракционированного гепарина, в качестве лекарственных препаратов используются его фракционированные производные, а также гепаран и дерматан, поскольку только эти ГАГ обладают антитромботическими свойствами. Тем не менее, применение НФГ исключает длительные курсы терапии (возможность остеопороза и тромбоцитопении), требует крайней осторожности (строгого контроля показателей коагулограммы, в первую очередь АЧТВ, в динамике), дробной дозированности и постепенного прекращения введения препарата задолго до родоразрешения.

Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Несмотря на несомненные преимущества НФГ, побочные эффекты и осложнения от его терапии довольно многочисленны. Поэтому внимание ученых было сосредоточено на установлении точной молекулярной структуры гепарина и разработке принципов более эффективного и безопасного его использования. В 70-е годы прошлого века были идентифицированы цепи с высокой и низкой аффинностью к АТ, т.е. цепи со сниженной способностью удлинять АЧТВ при сохранении анти-Ха-активности. Улучшение антитромботического эффекта гепарина и снижение частоты побочных эффектов связаны с укорочением цепи и уменьшением молекулярной массы.

Во второй половине 80-х годов прошлого века различными фирмами были созданы препараты НМГ. Для их получения используют методы химической, энзиматической или физической (излучение) деполимеризации. Существует несколько НМГ: дальтепарин натрия (фрагмин), надропарин кальциевая соль (фраксипарин), ревипарин натрия (кливарин), эноксапарин натрия (клексан, ловенокс), сандопарин (моно-эмболекс), тинзапарин натрия (логипарин, иннохеп), ардепарин натрия (нормифло), парнапарин (флюксум). На российском рынке представлены препараты *фрагмин*, *клексан* и *фраксипарин* (табл. 16).

НМГ получены путем химической деполимеризации гепарина свиного происхождения.

Например, фрагмин (дальтепарин) получают методом химической деполимеризации гепарина натрия с азотистой кислотой, дополнительно очищенного при помощи ионообменной хроматографии. Клексан (эноксапарин) тоже является натриевой солью, полученной путем щелочной деполимеризации бензилового эфира гепарина.

Фраксипарин получают путем оптимизированной деполимеризации гепарина азотной кислотой; он является кальциевой солью. В отличие от НФГ НМГ проявляют свое действие в основном против фактора Ха. Молекулы гепарина с количеством сахаридных единиц меньше 18 не способны одновременно связывать АТ III и тромбин (эта

Таблица 16

Антикоагулянты, применяемые для лечения и профилактики гестоза

Препарат (МНН), производитель	Масса молекулы гепарина	Выпускаемые дозировки	Способ введения
Клексан (эноксапарин) «Aventis», Франция	4400 Да	Шприцы по 20, 40, 60 и 80 мг (1 мг = 100 МЕ)	подкожно 20–40 мг 1 раз в день Курс 5–10 дней
Фраксипарин (надропарин) «Glaxo», Франция	4900 Да	Шприцы по 0,3, 0,6 и 1,0 мл (1 мл = 950 МЕ)	подкожно 0,3 мл 1 раз в день Курс 5–10 дней
Фрагмин (дальтепарин) «Pharmacia», США	5900 Да	Шприцы по 2500 и 5000 МЕ	подкожно 2500 МЕ 1 раз в день Курс 5–10 дней
Вессел Дуэ Ф (Сулодексид) «Alfa Wasserman», Италия	7000 Да	Ампулы по 2 мл = 600 ЛЕ, капсулы по 250 ЛЕ*	внутримышечно 2 мл 1 раз в день №10 Per os 1 капс. 2 раза в день – 1 мес.

* ЛЕ – липосемические единицы (единицы высвобождения липопротеинлипазы).

связь является необходимым условием ингибирования последнего), но способны ингибировать фактор Ха. Если в составе препарата имеются фракции массой более 5400 Да, что эквивалентно наличию 18 дисахаридных остатков, проявляется и анти-Па-активность. Хотя средняя молекулярная масса препаратов составляет 5000 Да у фрагмина, 4800 Да — у фраксипарина и 4500 Да — у клексана, до 30% всех полисахаридных цепей составляют более тяжелые фракции и данные лекарственных средства имеют небольшую анти-Па-активность. Соответственно соотношение анти-Ха- к анти-Па-активности у представленных препаратов будет 2:1 у фрагмина, 3,2:1 — у фраксипарина и 3,7:1 — у клексана.

К другим эффектам НМГ, не связанным с взаимодействием с АТ III, являются активация фибринолиза путем освобождения из эндотелия t-РА, подавление прокоагулянтного действия лейкоцитов, модулирование действия эндотелия как через рецепторы, так и без них. Только 30% активности препаратов связано с анти-Ха-активностью. 70% действия реализуется через TFPI, также называемый липопротеинассоциированный коагуляционный ингибитор (LACI). Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия в патогенезе гестоза, механизм активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза через выделение в кровь ТФ (активация внешнего пути свертывания) является доминирующим при этом осложнении беременности. Благодаря меньшему связыванию с белковыми субстанциями плазмы НМГ обладают большей биодоступностью и обеспечивают длительный эффект, поэтому уменьшается кратность введения этих препаратов. С биодоступностью и механизмом действия НМГ также связаны более предсказуемый антикоагулянтный эффект и отсутствие необходимости в строгом лабораторном контроле параметров коагуляции. НМГ меньше взаимодействуют с фактором IV тромбоцитов и крайне редко вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. Даже длительное применение НМГ значительно реже приводит к осложнениям.

Особо подчеркивается отсутствие клинически значимых геморрагических проявлений во время беременности и родов при использовании НМГ. Отмечено, что профилактика низкомолекулярными гепаринами обеспечивает подход к предотвращению главных осложнений беременности, опосредованных тромбофилией, или гипофибринолизом, или смешанными гемостатическими расстройствами.

Сулодексид (торговое название — Вессел Дуэ Ф) представляет собой ГАГ и является производным гепарина, но в литературе дискутируется вопрос о вынесении препарата из группы НМГ в отдельную классификационную категорию. Дело в том, что препарат только на 80% состоит из гепариноподобной фракции, а на 20% — из дерматан-сульфата. Этот компонент обуславливает значительное отличие препарата от других НМГ. Вессел Дуэ Ф также получают из слизистой оболочки кишечника свиньи. Гепариновая фракция имеет молекулярную

массу около 7000 Да, а дерматановая — 25 000 Да. В состав его высокоподвижной фракции входят те же димеры, что и в гепарин, но постоянно присутствует и дисахаридная единица, сформированная ацетилированным N-гликозаминном глюконовой кислоты. Дерматановая фракция отличается содержанием галактозамина (вместо глюкозамина) и степенью сульфатирования.

Сулодексид обладает мощным антикоагулянтным эффектом. Также слабо взаимодействуя с фактором IIa, а следовательно, имея высокий профиль безопасности, он сильнее и дольше ингибирует фактор Ха за счет высокой степени связывания с кофактором гепарина II, проявляющего практически только анти-Ха-активность. Соотношение активности анти-Ха и анти-IIa составляет 4:1. Сулодексид имеет выраженную фибринолитическую активность, так как сочетает активирующее действие на t-РА и подавляющее действие на его ингибитор и способен подвергать лизису уже образованные тромбы. Препарат имеет высокую тропность к эндотелию сосудов и ведет себя подобно естественным ГАГ, которые постоянно перемещаются между циркулирующей кровью и эндотелием. Препарат оказывает выраженное антиатерогенное действие путем стимуляции липопротеинлипазы, что приводит к снижению концентрации ТГ, ХС, ЛПОНП и повышению уровня ХС ЛПВП, уменьшения поглощения интимой артериальной стенки ЛПОНП, а также дает антипролиферативный эффект в отношении ГМК. Препарат блокирует лейкоцитарную эластазу через электростатические взаимодействия, что в дальнейшем препятствует тромбоцитарной агрегации. Сулодексид восстанавливает толщину базальной мембраны, нормальную плотность отрицательного электрического заряда базальной мембраны, снижает пролиферацию и миграцию ГМК, снижает продукцию экстрацеллюлярного матрикса, таким образом защищая и восстанавливая структурную и функциональную целостность эндотелия артерий, вен, капилляров.

Также важной особенностью препарата является его нефропротекторный эффект в результате поддержания селективной проницаемости мембран почечных клубочков. Это его действие наглядно продемонстрировано при лечении больных с диабетической нефропатией в стадии микроальбуминурии. При СД гипергликемия вызывает нарушения биохимической структуры белков базальной мембраны клубочков, что проявляется в первую очередь нарушением синтеза гепарансульфата, обеспечивающего отрицательный заряд мембраны. Потеря зарядоселективности ведет к проникновению отрицательно заряженной молекулы альбумина через почечный фильтр. Сулодексид восстанавливает синтез гепарансульфата и зарядоселективность мембраны почечных клубочков, блокирует пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию внеклеточного вещества. Кроме того, гипополипидемический эффект сулодексида также улучшает состояние клубочкового аппарата почек.

Препараты НМГ, являясь производными естественных ГАГ, образующих выстилку на эндотелии, способствуют восстановлению нормального функционирования эндотелиальных клеток. В итоге устраняются проявления его дисфункции, являющейся основным патогенетическим звеном гестоза. Но так как они отличаются по физико-химическим, биологическим и фармакокинетическим свойствам, неправильно экстраполировать результаты исследований одного НМГ на других представителей этой группы.

NB! Препараты гепарина не применяются при гестозе тяжелой степени.

Е.В.Мозговая и соавт. (2003) провели сравнительную оценку клинической эффективности различных НМГ в коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе. Проводилась терапия производными гепарина у беременных, страдающих гестозом легкой и средней степени тяжести. Были использованы классические НМГ – Фрагмин, Клексан и Фраксипарин, а также гепариноид сулодексид.

Всем беременным антикоагулянтная терапия была назначена дополнительно к общепринятой терапии, объем которой зависел от степени тяжести гестоза. Группу сравнения составили пациентки с сочетанным гестозом и сходной соматической патологией, получавшие только традиционную терапию гестоза. Традиционная терапия гестоза включала применение гипотензивных средств (клофелина) перорально, сульфата магнезии внутримышечно, инфузии мафусола, реополиглюкина, эуфиллина.

Фрагмин применялся в дозировке 2500 или 5000 ЕД, Клексан – по 60 или 80 мг, Фраксипарин – по 0,3–0,6 мл в зависимости от тяжести гестоза и массы тела беременной, подкожно 1 раз в сутки в течение 10–15 дней.

Сулодексид применялся в двух видах: внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней или перорально по 250 ЛЕ 2 раза в сутки в течение 15–30 дней. Способ введения препарата зависел от степени выраженности сосудистых осложнений: у беременных с СД I типа, а также при сочетанном гестозе с протеинурией или с признаками плацентарной недостаточности сулодексид вводился парентерально, при необходимости продолжения терапии – с последующим переходом на пероральный прием. При умеренных признаках гестоза и с целью профилактики тромбоэмболических осложнений сулодексид сразу применялся *per os*.

Препараты НМГ применялись у пациенток с сочетанным гестозом на фоне СД, у беременных, у которых гестоз развился на фоне предшествующей АГ, заболеваний почек и варикозной болезни нижних конечностей.

У всех беременных на фоне лечения отмечалось достоверное снижение САД, а на фоне лечения сулодексидом – и ДАД (см. рис. 17). Однако при традиционной терапии, а также при добавлении к терапии Фрак-

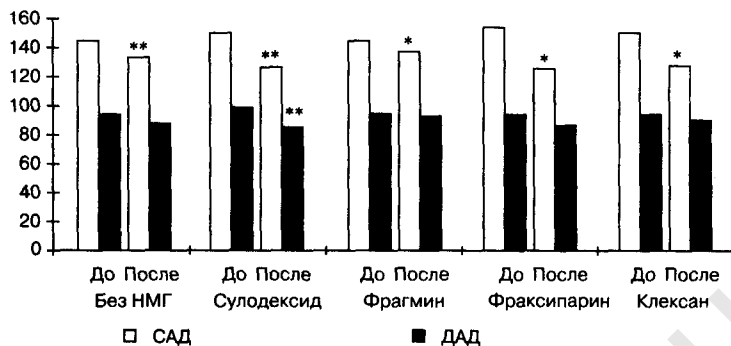


Рис. 17. Уровень АД у беременных до и после терапии гестоза НМГ.
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

сипарина в динамике отмечалось достоверное повышение дозы клофелина как основного гипотензивного средства, тогда как в других подгруппах было отмечено снижение дозы клофелина, достоверное при лечении фрагмином – с $360 \pm 20,5$ до $300 \pm 15,3$ мкг и максимально значимое – при добавлении сулодексиды – с $230 \pm 7,7$ до $200 \pm 5,6$ мкг (рис. 18).

На фоне традиционной терапии отмечалось достоверное увеличение протеинурии в динамике с $0,06 \pm 0,01$ до $0,09 \pm 0,01$ г/л, тогда как в подгруппах с применением антикоагулянтов отмечалось снижение протеинурии, достоверное при применении фрагмина – с $0,08 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,01$ г/л и сулодексиды – с $0,13 \pm 0,02$ до $0,03 \pm 0,01$ г/л (рис. 19).

После проведенной терапии было выявлено, что НМГ оказывает влияние на различные параметры свертывающей системы крови. Из таблицы 17 видно, что при легком гестозе Фраксипарин и Клексан

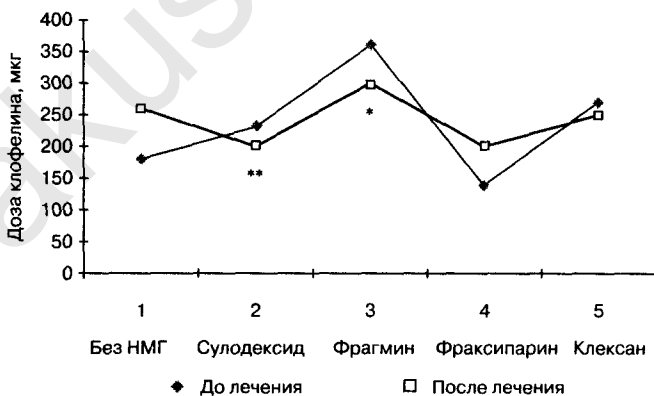


Рис. 18. Изменение суточной дозы клофелина у беременных до и после терапии гестоза.
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

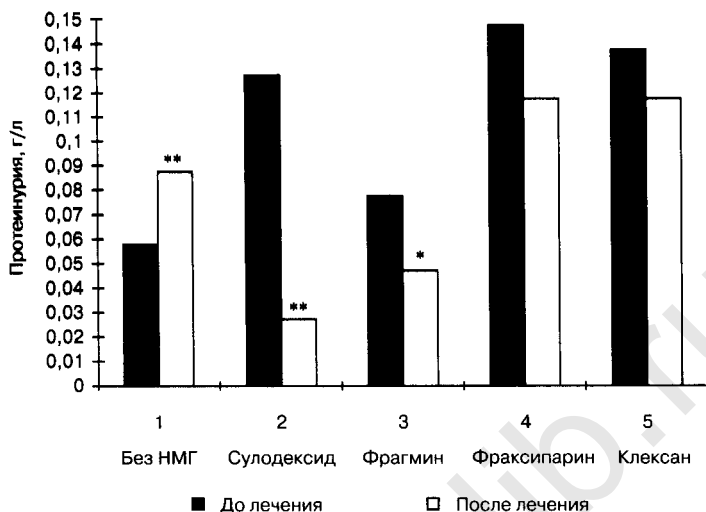


Рис. 19. Уровень протеинурии у беременных до и после терапии гестоза.
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

в отличие от других НМГ вызывали удлинение АЧТВ, а лечение сулодексидом приводило к снижению ПТИ. Также добавление в терапию сулодексидом, фрагмина либо Клексана вызывало значительное снижение уровня фибриногена.

В ходе проведения общепринятой терапии гестоза гиперагрегационные изменения усугублялись в виде ускорения агрегации тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом (АДФ).

Наиболее выраженное положительное влияние на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов оказывали Фрагмин

Таблица 17

Показатели коагулограммы в ходе лечения общепринятой терапией и НМГ при легком гестозе

		Без НМГ, n=16	Сулодексид, n=23	Фрагмин, n=18	Фраксипарин, n=16	Клексан, n=15
ПТИ, %	до	108,0±6,5	105,2±3,7	108,2±7,9	111,8±8,7	107,2±8,9
	после	108,1±6,6	102,2±3,2**	103,1±8,2	108,3±8,7	108,3±8,8
Индекс АЧТВ, ед.	до	0,99±0,09	0,95±0,1	0,94±0,1	0,9±0,1	0,95±0,1
	после	0,97±0,08	0,97±0,03	0,93±0,09	1,01±0,1*	1,04±0,1*
Фибриноген, г/л	до	4,1±0,6	4,3±0,3	4,5±0,8	4,1±0,4	4,2±0,4
	после	4,1±0,7	3,8±0,2**	3,8±0,6**	3,9±0,5	3,6±0,6**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

и сулодексид. Так, на фоне терапии этими препаратами происходило снижение интенсивности агрегации при различных концентрациях индуктора. Лечение Клексаном приводило к снижению интенсивности агрегации только при 0,2 мкмоль АДФ, а после терапии Фраксипарином происходило удлинение времени агрегации при той же концентрации АДФ (табл. 18).

Была проведена сравнительная оценка влияния различных НМГ на состояние кровообращения в функциональной системе мать—плацента—плод. Общепринятая терапия гестоза не приводила к достоверному улучшению показателей кровотока в артерии пуповины и маточных артериях как при легком гестозе, так и при средней степени его тяжести.

Из всех НМГ только применение сулодексида в комплексной терапии плацентарной недостаточности приводило к снижению сосудистой резистентности в артерии пуповины. Наиболее сильное влияние на показатели гемодинамики в маточно-плацентарном кровотоке оказывал также сулодексид, что проявлялось снижением резистентности в маточных артериях как при легком, так и при средней степени тяжести гестозе (табл. 19).

При оценке результатов, характеризующих исход беременности для матери и плода при добавлении к терапии антикоагулянтов, отмечены достоверное увеличение срока беременности при досрочном ро-

Таблица 18

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в ходе лечения гестоза легкой степени тяжести в зависимости от концентрации индуктора

Препарат		2 мкмоль АДФ			0,2 мкмоль АДФ		
		степень, %	время, мин	скорость, %/мин	степень, %	время, мин, с	скорость, %/мин
Без НМГ, n=16	до	75,6±9,7	4,3±0,2	63,5±5,3	22,1±5,0	1,5±0,4	39,9±9,3
	после	73,9±6,9	3,6±0,4**	62,0±3,3	23,4±4,0	1,7±0,8	36,6±7,2
Сулодексид, n=23	до	70,3±7,9	4,1±0,4	57,6±7,4	31,9±5,1	1,0±0,5	45,2±7,8
	после	49,8±6,1**	4,3±0,2	35,7±6,4**	22,3±4,5**	1,2±0,4*	27,8±5,1**
Фрагмин, n=18	до	74,7±13,5	4,0±0,7	64,9±8,6	28,6±9,7	1,2±1,1	47,1±8,9
	после	52,6±15,8**	4,0±0,8	35,7±9,7**	19,3±5,5**	1,0±0,8	32,2±5,6**
Фраксипарин, n=16	до	66,6±9,1	3,7±0,5	47,7±8,5	26,2±8,3	0,8±0,7	34,6±8,6
	после	65,7±8,7	3,7±0,9	46,6±6,5	27,7±8,8	1,5±1,1*	37,0±8,7
Клексан, n=15	до	63,3±8,8	3,7±0,9	51,1±16,3	33,7±4,3	1,0±0,2	38,0±6,3
	после	60,4±13,6	3,7±0,9	48,5±21,5	30,0±4,7**	1,0±0,1	34,3±5,9**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таблица 19

Показатели СДО маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в ходе лечения при гестозе средней степени тяжести

Препарат		СДО в артерии пуповины	СДО в правой маточной артерии	СДО в левой маточной артерии
Без НМГ, n=8	до	2,7±0,4	3,3±0,4	2,7±0,4
	после	2,9±0,5	3,2±0,4	2,8±0,8
Сулодексид, n=5	до	2,8±0,2	2,9±0,2	2,6±0,2
	после	2,5±0,2**	2,7±0,1**	2,4±0,3*
Фрагмин, n=5	до	2,9±0,3	3,1±0,4	2,4±0,3
	после	2,8±1,0	2,8±0,9	2,2±0,3*
Фраксипарин, n=4	до	2,5±0,4	2,2±0,3	2,2±0,3
	после	2,7±0,3	2,3±0,3	2,4±0,3
Клексан, n=7	до	3,0±0,3	3,3±0,8	2,6±0,9
	после	2,9±0,5	3,0±0,6	2,2±0,5

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

доразрешении и достоверно более высокая оценка состояния новорожденного по шкале Апгар. Сравнительные данные исхода беременности в различных группах приведены в таблице 20.

Оценка динамики изменения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции при лечении гестоза без антикоагулянтов и с применением таковых показала, что традиционная терапия не оказывает благотворного действия на эндотелий, поскольку уровень фактора Виллебранда и количество десквамированных эндотелиоцитов в процессе лечения достоверно увеличивались. При легком гестозе количество десквамированных эндотелиоцитов достоверно снижалось на фоне лечения Клексаном, Фрагмином и максимально – сулодексидом: с $13,9 \pm 2,9$ до $10,1 \pm 2,5 \cdot 10^4$ /л; уровень фактора Виллебранда также максимально снижался на фоне терапии сулодексидом с $141,8 \pm 21,1$ до $118,8 \pm 14,1\%$.

При гестозе средней степени тяжести значительное снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции наблюдалось только при терапии сулодексидом: эндотелиоцитов с $19,8 \pm 2,9$ до $12,8 \pm 2,35 \cdot 10^4$ /л и фактора Виллебранда с $170,6 \pm 15,3$ до $125,7 \pm 9,4\%$. Данные представлены на рисунках 20 и 21.

Очевидно, что улучшение основных клинико-лабораторных показателей, параметров гемодинамики в системе мать–плацента–плод и исходов родов для матери и новорожденного связано с улучшением состояния эндотелия в ходе лечения антикоагулянтными средствами.

Таблица 20

Сравнительные данные исхода беременности для матери и плода при лечении гестоза общепринятой терапией и НМГ

	Без НМГ	Фрагмин	Клексан	Фраксипарин	Сулодексид
% преждевременных родов	21,4%	19,2%	16%	26%	20%
Срок преждевременных родов*	33,5±1,8	35,9±0,9	35,7±0,6	35,3±0,9	35,0±0,7
% кесарева сечения	100%	—	—	75%	50%
Оценка по шкале Апгар, баллы**	6,0±1,1	6,7±0,5	6,8±0,5	6,6±0,5	6,6±0,5
Масса детей, г	2080±714,4	2488±721	2295±664,4	2428,3±224,8	2361,7±184
Интенсивная терапия, %	100%	50%	—	75%	50%
Кровотечения в родах до 500 мл	—	—	—	—	—
Кровотечения более 500 мл	1	—	1	—	—

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Следует отметить, что при начальных проявлениях гестоза терапия различными НМГ оказывает наиболее выраженное благотворное действие на эндотелий. Очевидно, более эффективное действие НМГ Фрагмина связано с большей величиной его молекулы по сравнению с Фраксипарином и Клексаном (соответственно 5900, 4900 и 4400 Да), что приводит к более значительному его воздействию непосредственно на сосудистую стенку, нежели на кровоток. Еще более крупная молекулярная масса гепариновой фракции сулодексида (8000 Да) обеспечивает максимальное эндотелиопротекторное действие данного препарата.

Заместительная терапия донаторами оксида азота

Одним из современных патогенетических направлений терапии гестоза является применение донаторов оксида азота (мономак, нитросорбид, изосорбид динитрат), вовлеченность которого в патогенез гестоза широко изучается.

Нитраты применяются более 120 лет, однако интерес к их использованию не снижается. В последние годы численность препаратов, относящихся к органическим нитратам, увеличилась за счет появления новых соединений и лекарственных форм. Уточнены показания и расширился спектр их применения, найдены способы преодоления толерантности к нитратам.

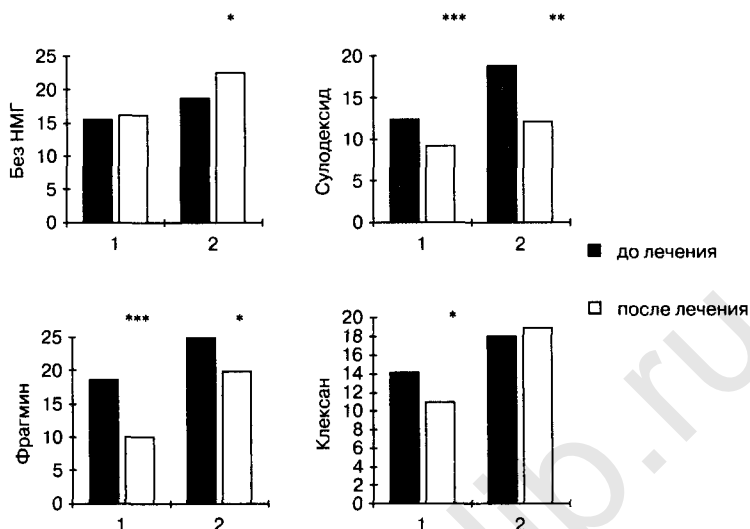


Рис. 20. Количество десквамированных эндотелиоцитов ($\times 10^4/\text{л}$) у беременных до и после терапии гестоза.
Примечание: 1 – легкий гестоз; 2 – гестоз средней степени тяжести.
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

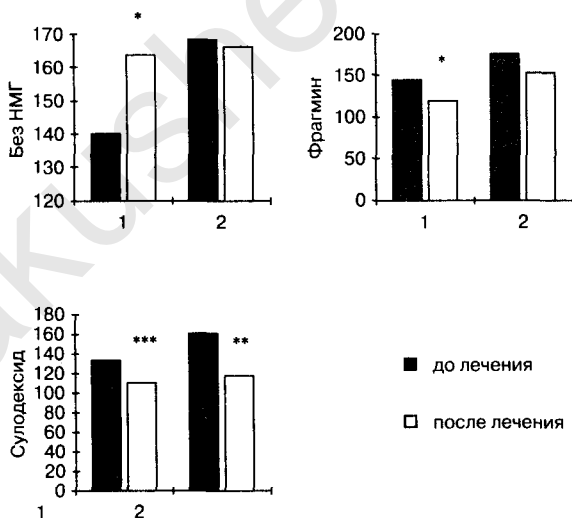


Рис. 21. Уровень фактора Виллебранда (%) у беременных до и после терапии гестоза.
Примечание: 1 – легкий гестоз; 2 – гестоз средней степени тяжести.
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Нитраты являются пролекарствами. Активными они становятся после целого ряда метаболических превращений, в результате которых высвобождается оксид азота (NO) – вещество, структурно идентичное эндотелийзависимому фактору релаксации (см. главу III). В гладкомышечной клетке нитраты сначала превращаются в диоксид азота (NO₂), а затем – в нитрозотиол (R-SNO), который служит посредником для образования NO. Далее органические нитраты превращаются в NO ферментами на внешней стороне клеточной мембраны. При этом ферментативном превращении кофакторами служат сероводородные доноры. Образовавшийся NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в ГМК и тромбоцитах, что ведет к повышению в этих клетках уровня циклического гуанозинмонофосфата. Повышение содержания циклического гуанозинмонофосфата в клетках сопровождается снижением внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺, что проявляется расслаблением ГМК и снижением функциональной способности тромбоцитов.

Нитраты расслабляют периферические артерии и вены. Это способствует депонированию крови в венах и уменьшает скорость возврата крови по венам к сердцу, снижая таким образом конечное диастолическое давление и объем в левом желудочке (преднагрузка). Действие на артерии, а при применении более высоких доз на артериолы способствует снижению общего сосудистого сопротивления (постнагрузка). Нитраты расширяют также эксцентрические стенозы, так как они могут противодействовать возможным констрикторным факторам, воздействующим на эластичные волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Кроме того, эти препараты могут уменьшать спазм коронарных сосудов.

Нитраты имитируют физиологическое воздействие эндотелийзависимого фактора релаксации, который идентифицировали в 1998 г. как оксид азота. За это открытие лауреатами Нобелевской премии в области медицины стали Robert Furchgott, Luis Ignarro и Ferid Murad (см. главу III). В неповрежденном эндотелии действие сосудосуживающих медиаторов, таких как серотонин и тромбоксан, ведет к синтезу NO, который в свою очередь вызывает расслабление мышечной клетки сосудистой стенки. Однако если эндотелий поражен, этот механизм не действует. Поражение приводит как минимум к частичной потере защитных свойств эндотелия, в том числе к нарушению синтеза NO. Таким образом, выделяемые тромбоцитами сосудосуживающие вещества диффундируют непосредственно к ГМК сосудистой стенки. Хотя сосудорасширяющее воздействие NO на сосудистую стенку является основным, NO участвует также в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов и стимуляции дезагрегации скоплений тромбоцитов.

При уменьшении синтеза эндогенного NO становится очевидной потребность в экзогенном заменителе NO. Органические нитраты,

такие как изосорбида мононитрат, действуют как доноры NO, следовательно, они являются пролекарствами, которые высвобождают активное вещество NO *in situ*. Со стадии высвобождения NO эффекты нитратов и эндогенного эндотелийзависимого фактора релаксации/NO идентичны. В отличие от эндогенного NO для проявления физиологического эффекта экзогенным нитратам не требуется неповрежденный эндотелий. Нитраты могут способствовать расширению сосудов, несмотря на прогрессирующее повреждение эндотелия, и препятствуют агрегации тромбоцитов. Таким образом, нитраты имитируют действие NO даже при наличии поврежденного эндотелия.

Изосорбид-5-мононитрат (ИС-5-МН) был обнаружен как фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата (ИСДН). При приеме внутрь ИСДН превращается в ИС-5-МН (60%) и изосорбид-2-мононитрат (25%). Вместо ИСДН в последние годы более широко используют различные лекарственные формы ИС-5-МН, так как его эффект является более продолжительным, чем у ИСДН, хотя и более слабым. Поэтому для получения достаточного антиангинального эффекта требуются более высокие дозы ИС-5-МН, при этом применять препарат можно реже. В дальнейшем были созданы собственные лекарственные формы ИС-5-МН: таблетки обычного и пролонгированного действия для приема внутрь. Преимуществами применения препаратов ИС-5-МН перед другими нитратами являются: быстрое и полное всасывание после приема, отсутствие «эффекта первого прохождения», наличие только одного активного вещества, четкая корреляция между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом.

По продолжительности действия препараты нитратов делят на: таблетки и аэрозоли короткого действия (до 1 ч); обычные таблетки умеренно пролонгированного действия (от 1 до 6 ч); специальные таблетки или капсулы, а также пластыри с нитроглицерином значительно пролонгированного действия (до 24 ч).

Стандартные лекарственные формы ИС-5-МН – таблетки по 20 и 40 мг (Эфокс, Моночинкве, Мононит, Мономак) назначаются 1–2 раза в день. К препаратам ИС-5-МН продленного действия относятся: Мономак депо, Моночинкве ретард, Оликард, Пектрол.

В исследованиях показаны такие эффекты препаратов, относящихся к органическим нитратам, как релаксация артерии пуповины, маточных артерий, расслабление мускулатуры матки, предупреждение микротромбозов в маточно-плацентарном кровотоке, а также предупреждение неконтролируемой гипертензии у беременной, хотя способность контролировать уровень АД у различных представителей этой группы еще обсуждается.

Отрицательной стороной применения донаторов NO является появление головной боли, в связи с чем могут возникать трудности в ин-

Таблица 21

**Клинико-лабораторные параметры у беременных
до и после лечения гестоза**

Параметры	До ОЛ, n=42 М±m	После ОЛ, n=42 М±m	До ИС-5-МН, n=60 М±m	После ИС-5- МН, n=60 М±m
Среднее АД, мм рт.ст.	111,67±4,8	93,3±6,2**	107,33±5,3	88,3±4,7**
Повышение САД на (мм рт.ст.)	16,79±2,74	12,13±2,85*	11,02±1,66	3,95±1,11***
Повышение ДАД на (мм рт.ст.)	13,33±1,94	9,38±2,03	8,42±1,3	3,16±1,03***
Протеинурия, г/л	0,21±0,09	0,99±0,33*	0,09±0,05	0,08±0,05*

Примечание: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

терпретации клинических симптомов, особенно у пациенток с преэклампсией. При применении препаратов данной группы отмечена тенденция к увеличению частоты кровотечений вследствие блокады агрегационной активности тромбоцитов, а образование пероксинитрита, мощного оксиданта, может усиливать повреждение тканей.

М.С.Зайнулина и Е.А.Малаховская (2004) провели исследование эффективности включения донатора оксида азота ИС-5-МН (Мономак) в комплексной терапии гестоза. Лечение гестоза проводилось по общепринятым схемам с включением магниальной терапии, периферических спазмолитиков, антиагрегантов, антикоагулянтов и лече-

Таблица 22

**Исходы беременностей у женщин после лечения
гестоза разными методами**

Исходы беременности	ОЛ, n=33 Abs/M±m%	ИС-5-МН, n=45 Abs/M±m%
Количество всех родоразрешенных досрочно	17/51±8,7	7***/16±5,5
Количество родоразрешенных досрочно кесаревым сечением	13/39±8,5	7***/15±5,3
Количество родоразрешенных досрочно через естественные родовые пути	4/12±5,7	0*
Интранатальная асфиксия плода	1/3±3,0	2/4±2,9
Интранатальная гибель плода	1/3±3,0	0
Количество женщин с преждевременной отслойкой плаценты	3/9±5,0	0

Примечание: здесь и далее *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе с общепринятым лечением.

Таблица 23

**Вес новорожденных и оценка по шкале Апгар
после лечения гестоза**

	ОЛ, n=33 M±m	ИС-5-МН, n=45 M±m
Вес детей, г	2862,79±151,65	2937,86±136,8
Апгар на 1 мин, баллы	6,8±0,15	7,5±0,14**
Апгар на 5 мин, баллы	7,2±0,25	7,86±0,12*

ния гипотрофии плода. Частота назначения различных групп препаратов у беременных со сравниваемыми методами лечения статистически достоверно не отличалась. Исследование эффективности ИС-5-МН при включении его в комплексную терапию гестоза показало достоверное уменьшение гипертензии, протеинурии (табл. 21), процента досрочного родоразрешения беременных с гестозом в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и критическими показателями кровотока в плодово-плацентарной системе, в том числе путем кесарева сечения (табл. 22), по сравнению с общепринятым лечением (ОЛ).

Включение ИС-5-МН в комплексную терапию гестоза способствовало рождению детей с большим весом и более высокой оценкой по шкале Апгар (табл. 23), а также приводило к достоверному снижению кровопотери в родах.

У беременных, получавших ИС-5-МН, отмечено достоверное снижение сосудистой резистентности в системе мать—плацента—плод и увеличение массы плодов с признаками гипотрофии (табл. 24).

Включение в комплексную терапию гестоза мононитратов способствовало снижению содержания в крови аннексина V. Учитывая сам факт его снижения в периферической крови беременных, а также сильную отрицательную корреляционную связь между его содержанием в крови и экспрессией синцитиотрофобластом тромбомодулина

Таблица 24

**Прибавка веса плодов с признаками гипотрофии
по данным ультразвуковой фетометрии**

Прибавка массы плода в неделю	Общепринятая терапия Abs/M±m%		ИС-5-МН Abs/M±m%	
	гипотрофия I степени, n=6	гипотрофия II степени, n=4	гипотрофия I степени, n=10	гипотрофия II степени, n=4
Более 200 г/нед.	1/16,7±15,2	—	5*/50±15,8	1/25±21,7
100—200 г/нед.	2/33,3±19,2	1/25±21,7	4/40±15,5	1/25±21,7
Менее 100 г/нед.	3/50±20,4	3/75±21,7	1*/10±9,5	2/50±25

Таблица 25

**Содержание маркеров дисфункции эндотелия и цитокинов
в крови до и после лечения ИС-5-МН**

Показатель	До лечения	После лечения
Аннексин V (нг/мл)	4,55±0,2	3,81±0,12***
ГМ/мл)	7,5±0Д5	8,94±0,12***
ФВ (%)	117,88±4,41	110,85±3,59**
IL-10 (пг/мл)	71,55±5,0	67,65±4,7*
TNFα (пг/мл)	56,5±5,9	40,16±3,6***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

и аннексина V, можно заключить, что препарат способствует восстановлению антикоагуляционного потенциала синцитиотрофобласта. Включение в комплексную терапию гестоза ИС-5-МН способствовало также снижению уровня TNFα и IL-10. Было выявлено также достоверное снижение уровня фибриногена, содержания фактора Виллебранда в крови и повышение тромбомодулина (табл. 25).

Авторы убедительно показали, что донаторы оксида азота оказывают комплексное воздействие на свертывающую систему крови, способствуя снижению тромбогенного потенциала и восстановлению нарушенной при гестозе тромборезистентности.

Компенсация фоновых заболеваний при сочетанном гестозе

Невозможно добиться стабилизации и, тем более, регрессии симптомов гестоза без компенсации фонового заболевания.

Средства, применяемые для коррекции гипертензивного синдрома у беременных с ХАГ, описаны выше. Общеизвестно, что применение гипотензивных средств не снижает частоту развития гестоза у беременных с хронической АГ, однако при ее недостаточной коррекции симптомы гестоза быстро прогрессируют.

При лечении гестоза у беременных с эндокринной патологией, в первую очередь, СД I типа и тиреотоксикозом, необходимо тесное сотрудничество с эндокринологами. Необходимо достижение максимальной компенсации основного заболевания. Никакие самые эффективные патогенетические средства коррекции микроциркуляции не дадут положительного эффекта, если не достигнута компенсация патологического процесса в эндокринной системе. Эти клинические принципы получили подтверждение в наших собственных исследованиях.

Так, нами было отмечено, что уровень маркера эндотелиальной дисфункции, фактора Виллебранда (ФВ), в плазме у пациенток при

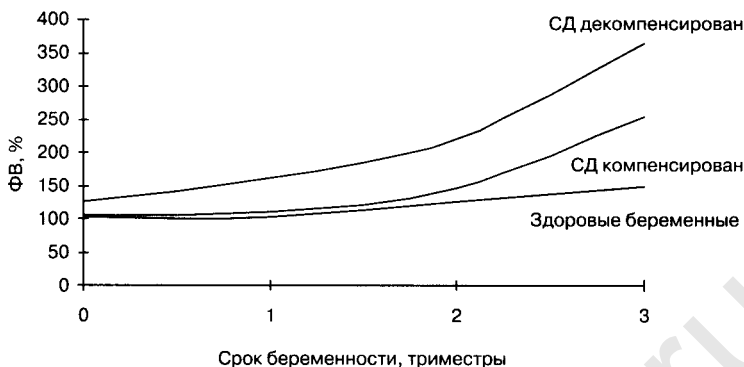


Рис. 22. Уровень ФВ в плазме пациенток с СД I типа.

декомпенсации СД I типа выше по сравнению с компенсированным процессом и значительно возрастает в поздние сроки беременности: у небеременных с декомпенсацией СД I типа — $124,8 \pm 8,9\%$ по сравнению с $103,9 \pm 9,3\%$ при удовлетворительной компенсации; в I триместре — $162,8 \pm 10,1$ и $109,9 \pm 9,7\%$, во II триместре — $220,5 \pm 12,3$ и $147,1 \pm 11,2\%$ и в III триместре — $363,9 \pm 22,6$ и $254,6 \pm 12,7\%$ соответственно, как представлено на рисунке 22.

После применения сулодексида, обладающего эндотелиопротекторным действием, при компенсированном диабете происходило заметное снижение уровня ФВ и количества эндотелиальных клеток в крови, тогда как при наличии декомпенсированного диабета лечение сулодексидом не приводило к снижению этих показателей, а в отдельных случаях даже вызывало повышение уровня ФВ (табл. 26).

Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах. Как было показано в III главе, в патогенезе системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции очень много общих черт. Недостаточ-

Таблица 26

Изменение показателей эндотелиальной дисфункции до и после лечения сулодексидом в зависимости от уровня компенсации СД I типа

Показатель	ИЗСД компенсирован		ИЗСД декомпенсирован	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	$208,9 \pm 47,2$	$175,7 \pm 37,7$	$212,1 \pm 49,2$	$205,3 \pm 46,6$
Эндотелиальные клетки, $\cdot 10^4/\text{л}$	$14,7 \pm 2,8$	$6,0 \pm 2,5^*$	$22,7 \pm 3,5$	$17 \pm 3,7$

Примечание: * — $p < 0,05$.

ная санация очагов инфекции препятствует эффективному лечебному воздействию на систему микроциркуляции.

При выявлении признаков инфекции первым этапом, безусловно, является антибактериальная терапия, применяемая в зависимости от возбудителя, чувствительности его к антибиотику и срока беременности.

В настоящее время при инфекции мочевыводящих путей у беременных применяются ингибиторзащищенные аминопенициллины (в I триместре ампициллин/сульбактам 750 мг 3 раза в сутки; во II и III триместрах — амоксициллин/клавуланат 1000 мг 1–2 раза в сутки *per os* или 375–625 мг 3 раза в сутки внутримышечно 7–14 дней) и цефалоспорины I–III поколений. В отдельных случаях применяются аминогликозиды. При хламидийной и микоплазменной инфекциях показаны макролиды. Согласно канонам лечения пиелонефрита, антибактериальная терапия должна быть длительной и после нее показана противорецидивная (супрессивная) терапия вплоть до разрешения и послеродового периода.

У беременных в качестве супрессивной терапии может применяться:

- 1) 250 мг амоксицилина или цефалексина 1 раз в сутки в течение 1 мес. или посткоитально до родов; или
- 2) Монурал — 1 порошок (3 г) 1 раз в каждые 10 дней вплоть до родов.

Монурал (фосфомицина трометалол) является природным антибиотиком. Он оказывает бактерицидное действие за счет нарушения начальных этапов синтеза клеточной стенки бактерий и антиадгезивного действия (препятствует адгезии уропатогенных штаммов к клеткам уротелия). Этот препарат обладает способностью создавать высокие концентрации в моче, сохраняющиеся длительно после однократного приема. Монурал имеет широкий антибактериальный спектр с отсутствием перекрестной устойчивости с другими антибиотиками.

Применяемые ранее, в прошлые десятилетия, противовоспалительные препараты с общим названием «уросептики» противопоказаны при беременности в связи с повреждающим действием на плод (сульфаниламиды — ядерная желтуха, гемолитическая анемия; бисептол как антиметаболит фолиевой кислоты — нарушение иннервации; нитрофураны — гемолитическая анемия; налидиксовая и пепимидовая кислоты — повышение внутричерепного давления; нитроколин—периферические полиневриты).

Для усиления противовоспалительного эффекта и обеспечения стойкой ремиссии, помимо антибиотиков, показаны применение антиоксидантов, фитотерапия и иммуномодулирующая терапия разрешенными при беременности препаратами (см. главу VIII).

В дополнение к медикаментозной терапии весьма эффективными дополнительными мерами по лечению гестоза могут служить также методы эфферентной терапии и физиотерапевтические процедуры.

* * *

Общеизвестно, что гестоз невозможно вылечить. Единственно эффективный метод его лечения — окончание беременности. Тем не менее, комплексная патогенетическая терапия с применением современных высокоэффективных препаратов в целом ряде случаев позволяет остановить прогрессирование гестоза, добиться улучшения и стабилизации состояния беременной. Минимальная цель акушера при лечении гестоза — пролонгировать беременность до сроков рождения жизнеспособного плода, не нанеся необратимого ущерба здоровью матери. Максимальная — пролонгирование беременности до «доношенного» срока и родоразрешение через естественные родовые пути здоровым новорожденным.

akusher-lib.ru

Глава VII. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Выбор способа и времени родоразрешения

Родоразрешение беременных с различной степенью тяжести гестоза, рациональная подготовка к родам, выбор срока и способа досрочного прерывания беременности являются актуальнейшей проблемой акушерства.

Недооценка тяжести течения гестоза чревата тяжелейшими осложнениями как для матери, так и для плода, с которыми врачу не всегда удастся справиться, несмотря на привлечение всех современных средств и методов лечения. Трудно оценить тяжесть гестоза при стертых клинических проявлениях, при атипичном течении, при сочетанных формах. В случае вялого, стертого течения гестоза основное значение приобретает фактор времени, т.е. продолжительность гестоза. Длительное течение гестоза часто оказывается более неблагоприятным фактором для матери и плода, чем выраженность его клинических проявлений. При длительном течении заболевания неизбежны хроническая гипоксия, хронические нарушения периферического кровообращения с развитием синдрома ДВС. Чем тяжелее степень гестоза, тем менее длительным должно быть его лечение, тем раньше нужно ставить вопрос о досрочном родоразрешении. Следует помнить, что около 15–20% беременных с гестозом плохо поддаются терапии, и заболевание неуклонно прогрессирует.

Амбулаторное лечение нефропатии следует считать недопустимым!

Госпитализация при гестозе преследует следующие цели:

- углубленное клиническое и лабораторное обследование;
- оценка тяжести гестоза;
- диагностика и коррекция фоновой патологии (следует учитывать, что у беременных с сочетанными гестозами эффективность терапии зависит от степени компенсации экстрагенитального заболевания);
- определение функционального состояния плода, зрелости плаценты;
- интенсивное лечение;
- подготовка к родоразрешению;
- родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации.

Лечение больной должно быть патогенетически обоснованным, комплексным, индивидуальным и зависеть от клинической формы заболевания.

При комплексном лечении беременных с гестозом следует тщательно оценивать его эффективность. При положительном эффекте беременность пролонгируют до срока жизнеспособности плода или наступления родов. При частичном эффекте продолжение беременности допустимо до срока жизнеспособности плода. При отсутствии эффекта — немедленное родоразрешение. В интересах сохранения здоровья женщины и предупреждения перинатальной смертности проводят досрочное родоразрешение либо через естественные родовые пути, либо путем кесарева сечения.

Показания к досрочному родоразрешению:

- отсутствие эффекта от лечения легкого гестоза в течение 2 нед.;
- отсутствие эффекта от лечения гестоза средней степени тяжести в течение 5–7 дней;
- гестоз, сопровождающийся выраженной плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода;
- тяжелые формы гестоза при отсутствии эффекта от интенсивной терапии: гестоз тяжелой степени — 1–2 дня, преэклампсия — 4–12 ч.

Принимая решение о досрочном родоразрешении, следует учитывать и интересы плода. Поэтому, если состояние беременной позволяет, необходимо воздержаться от родоразрешения до 35–36 нед., поскольку именно к этим срокам в ЦНС плода формируются связи сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что способствует адаптации плода к внеутробным условиям жизни. Когда приходится приступать к более раннему родоразрешению, следует применять средства, ускоряющие созревание плода (до 34 нед. беременности).

С целью профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода применяются:

- дексаметазон 2 мг 4 раза в день перорально — 3 дня или 4 мг 2 раза в день внутримышечно — 2 дня;
- преднизолон 60 мг/сут. внутримышечно — 2 дня;
- дексазон 4 мг внутримышечно 2 раза в день — 2 дня;
- этимизол 1,5% раствор 2,0 мл в 200 мл физиологического раствора — 2–3 дня;
- эуфиллин 2,4% раствор 10 мл с 10 мл 40% глюкозы — 3 дня (эффективность этого метода невысока, однако при гестозе с высокой гипертензией этот препарат может быть единственно возможным).

Следует помнить, что полностью вылечить женщину от гестоза (даже в легкой форме) практически невозможно. Тем не менее, целесообразно приступать к родоразрешению без активного лечения беременной, если, конечно, нет срочных показаний.

Показания к экстренному абдоминальному родоразрешению независимо от срока беременности:

- эклампсия;

- отслойка сетчатки глаз;
- кровоизлияние в мозг;
- преждевременная отслойка плаценты;
- нарастание почечно-печеночной недостаточности;
- HELLP-синдром.

Для досрочного родоразрешения следует использовать временное улучшение состояния беременной (относительную стабилизацию клинических и лабораторных показателей).

Для выбора метода родоразрешения необходимо учитывать:

- степень тяжести гестоза;
- срок беременности (зрелость плода, биофизический профиль, прогноз его жизнеспособности);
- состояние родовых путей (степень зрелости шейки матки);
- сопутствующие экстрагенитальные заболевания.

Несомненно, что оптимальным вариантом родов при гестозе является родоразрешение через естественные родовые пути. Известно, что одним из важнейших условий, во многом предопределяющим эффективность примененного родовозбуждения, является наличие у женщин выраженных признаков готовности к родам. Прежде чем назначить беременной родовозбуждение, необходимо правильно оценить ее готовность к родам. Особо тщательная диагностика этого состояния должна осуществляться при желании сочетать медикаментозное родовозбуждение с амниотомией. Индукция родов, начинающаяся с амниотомии, при отсутствии или недостаточной выраженности признаков готовности к родам далеко не всегда приводит к «развязыванию» адекватной родовой деятельности. Кроме патологического, затяжного характера родов, аномалий родовой деятельности, увеличения частоты внутриутробной гипоксии плода, в таком случае возникает опасность длительного безводного промежутка и инфицирования родовых путей со всеми вытекающими последствиями. Поэтому, несмотря на большой арсенал утеротонических средств, оптимальным вариантом при подготовке беременной с гестозом к родоразрешению является создание условий для развития адекватной родовой деятельности.

Метод индукции родов зависит от состояния (зрелости) шейки матки. Для лучшей ориентации в степени зрелости шейки матки предлагаются различные оценочные таблицы, среди которых заслуживают внимание методика Г.Г.Хечинашвили и шкала Бишопа. По мнению И.И.Яковлева (1957), физиологическое течение родов возможно лишь при наличии сформированной родовой доминанты. Г.Г.Хечинашвили (1974) предложил оценивать эту доминанту по состоянию шейки матки, ориентируясь на ее зрелость более, чем на срок беременности (табл. 27).

Шкала Бишопа является простой, высокоинформативной, в настоящее время широко используется акушерами многих стран. Зрелая

Таблица 27

Степени зрелости шейки матки по Г.Г.Хечинашвили (1974)

Признаки	Состояние шейки матки			
	«незрелая»	«созревающая»	«неполностью созревшая»	«зрелая»
Консистенция шейки матки	Плотная или размягчена только по периферии	Размягчена не полностью, уплотнена по ходу цервикального канала	Размягчена почти полностью, уплотнена в области внутреннего зева	Размягчена полностью (или почти полностью)
Длина влажной части шейки матки и цервикального канала	Влагалищная часть сохранена, длиной до 4 см	Влагалищная часть укорочена от 4 до 2 см; цервикальный канал длиннее на 1 см и более	Влагалищная часть укорочена от 3 до 2 см; цервикальный канал длиннее на 1 см	Влагалищная часть укорочена до 2 см и менее; цервикальный канал длиннее на 0,5 см
Степень проходимости цервикального канала и его форма	Наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца	У первородящих проходим для 1 пальца до внутреннего зева, у повторнородящих — с трудом за внутренний зев, изогнут, имеется резкий переход на нижний сегмент	Прокладим для 1 пальца за внутренний зев, изогнут, переход на нижний сегмент не плавный	Свободно проходим для 1 пальца и более; не изогнут, плавный переход на нижний сегмент
Состояние нижнего сегмента матки	Не истончен и не разрыхлен, предлежащая часть через своды влагалища определяется неотчетливо	Не истончен и не разрыхлен, предлежащая часть определяется неотчетливо	Предлежащая часть пальпируется довольно отчетливо	Отчетливо пальпируется предлежащая часть и расположенные на ней ориентиры
Толщина стенок влажной части шейки матки	2 см	1,5 см	1 см	0,5 см

шейка матки с хорошей готовностью к родам соответствует оценке 10 баллов и выше (см. табл. 28).

Методы подготовки родовых путей

В тех случаях, когда обнаруживается недостаточно выраженная готовность организма женщины к родам, необходимо провести комплексную медикаментозную терапию с целью ускорения формирования готовности путем применения эстрогенов, простагландинов, спазмолитических средств, препаратов, стимулирующих обмен веществ.

Таблица 28

**Оценка зрелости шейки матки
(готовность к родам по Бишопу, 1964)**

Клинические признаки	Баллы		
	1	2	3
Положение шейки матки по отношению к оси таза	К крестцу	Срединное (ближе к проводной оси)	По проводной оси
Длина шейки матки, см	2 см и более	1 см	Сглажена
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая
Раскрытие наружного зева	Закрыт	1–2 см	3 см и более
Место нахождения предлежащей части плода	Над входом	Прижата ко входу в таз	Нижний край лона и ниже

Сократительная деятельность матки обеспечивается биологически активными субстанциями эндогенного происхождения – утеротропинами и утеротонинами (рис. 23). Утеротропины обеспечивают подготовку матки к родам, включая созревание шейки матки, увеличение числа рецепторов, чувствительных к утеротоническим средствам. К эндогенным утеротропинам относятся эстрогены, простагландин E₂, релаксин, цитокины (IL-8 и -1), кортикостероиды, серотонин.

Ламинарии, как натуральные, так и синтетические, созданные на полимерной основе, активно применяются при «созревающей» шейке матки. Ламинарии представляют собой лиофилизированные морские водоросли; их применяют интрацервикально для механического расширения цервикального канала по 1–4 штуки на 24 ч. Благодаря

Биологически активные субстанции эндогенного происхождения

**Утеротропины
(созревание)**

- Эстрогены
- Простагландин E₂
- Релаксин
- Кортикостероиды
- Серотонин
- Цитокины (IL-1 и -8)

**Утеротонины
(стимуляция)**

- Окситоцин
- Вазопрессин
- Ангиотензин-II
- Простагландин F_{2α}
- Цитокины
- Ионизированный Ca²⁺

Рис. 23. Вещества, влияющие на созревание шейки матки и сократимость матки.

ря гигроскопическим свойствам при введении в цервикальный канал они оттягивают жидкость из шейки матки, набухают, растягивают ткани (механический эффект). Кроме механического эффекта, они оказывают биохимический эффект (индуцируют освобождение эстрогенного простагландина E_2). Количество стерильных ламинарий, вводимых в цервикальный канал под контролем гинекологических зеркал, увеличивается в течение 2–3 дней. Необходима санация влагалища до и после введения ламинарий. Перед введением ламинарий в цервикальный канал желательно применять инстиллагель (лидокаин+хлоргексидин), обладающий высоким местным обезболивающим и антимикробным эффектом. Противопоказаниями для введения ламинарий являются воспалительные заболевания гениталий, опухоли шейки матки, рубец на матке, аномалии прикрепления плаценты.

Эстрогены. Целесообразность применения эстрогенов для подготовки родовых путей в настоящее время оспаривается многими акушерами. Общепризнанным является факт, что готовность к родам определяется не уровнем эстрогенов в крови, а чувствительностью рецепторов утеромиоцитов к ним. Однако наш опыт свидетельствует о высокой эффективности при местном (интрацервикальном) введении эстрогенов. При гестозе рекомендуется эстрофем 2 мг интрацервикально или вагифем 25 мкг интравагинально в течение 3 дней.

При отсутствии крайнего ограничения во времени применяются также:

- *спазмолитики* (но-шпа 2% 2,0 внутримышечно, табл. 0,04 3 раза в день; галидор 2,0 внутримышечно, табл. 0,04 3 раза в день; ганглерон 1,5% 2,0 внутримышечно);
- *антагонисты кальциевых каналов* (верапамил 0,25% 2,0 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl внутримышечно, табл. 0,04 3 раза в день; изоптин 0,25% 5,0 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl внутримышечно, табл. 0,04 3 раза в день; финоптин табл. 0,04 3 раза в день);
- *антиоксиданты* (унитиол 5% 5,0 мл внутривенно в 20 мл 40% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl, аскорбиновая кислота 5% 2,0 мл внутривенно).

Для подготовки шейки матки применяют *простагландины*, а именно препараты группы PGE_2 . Именно с помощью PGE_2 индуцируется начало родовой деятельности и происходят необходимые структурные изменения шейки матки, позволяющие оценить ее как зрелую. PGE_2 включает автоматизм развития родовой деятельности, вызовет синхронные и координированные сокращения матки с достаточно полной ее релаксацией, сохраняя маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток на должном уровне. В отличие от окситоцина и $PGF_{2\alpha}$ они обладают важными положительными для плода свойствами. Взаимодействуя с гормонами фетальной зоны ко-

ры надпочечников, PGE₂ стимулирует синтез сурфактанта, сохраняет должный уровень эндорфинов в тканях мозга плода и плаценты, что, очевидно, играет важную роль в сохранении антистрессовой устойчивости плода.

При необходимости более быстрого созревания шейки матки применяются PGE₂:

- *цервипрост*, содержащий 0,5 мг PGE₂ (динопростон);
- *препидил-гель*, содержащий 0,5 мг PGE₂ (динопростон);
- *простин* — вагинальные таблетки, содержащие 0,5 мг динопростона (интравагинальное введение только при целом плодном пузыре, так как при проникновении в полость матки вызывает каскадный выброс PGF_{2α} и гиперстимуляцию миометрия). Начальная доза 0,5 мг, затем введение повторяется каждый час в дозе 0,5 мг (N3).

Преимущество гелевых и таблетированных препаратов заключается в локальном их применении, простоте и доступности введения, в одновременном воздействии на созревание шейки матки и гипотоничный миометрий. В отличие от PGF_{2α} PG группы E обладают преимущественными положительными свойствами (табл. 29).

Действие PGE₂ не ограничивается только влиянием на быстрое созревание шейки матки (рис. 24), происходит и индукция родов (от 46 до 68%). Препараты дают умеренный гипотензивный эффект, положительно влияют на периферический кровоток, улучшают функцию почек.

Методика локального применения PG в сочетании с β-миметиками и антагонистами кальция эффективнее и безопаснее, чем монотерапия PG. Кроме того, применение инфузии этих препаратов предупреждает гиперстимуляцию миометрия, РДС плода. Гель PGE₂ вводят интрацервикально на фоне инфузии β-адреномиметиков (2 мл гинипрала + 400 мл физиологического раствора) и/или инфузии антагонистов кальция (2 мл 0,25% раствора верапамила + 200–400 мл физиоло-

Таблица 29

Эффекты простагландинов на уровне организма

Показатели	PGE ₂	PGF _{2α}
Системное АД	Снижает	Повышает
Тонус мелких сосудов	Понижает	Повышает
Действие прессорных гормонов	Угнетает	Потенцирует
Кровоток в паренхиматозных органах	Улучшает	Снижает
Оксигенация крови	Увеличивается	Снижается
Экскреция натрия и воды	Увеличивается	Увеличивается
Сократительная активность гладких мышц	Увеличивается	Увеличивается

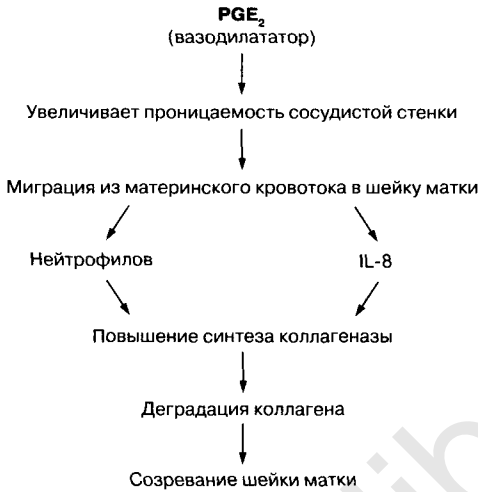


Рис. 24. Механизм действия PGE₂ на локальном уровне.

гического раствора). Внутривенное капельное введение раствора β-адреномиметика или антагониста кальция осуществляется в стандартной терапевтической дозе 10–12 кап/мин в течение 5–6 ч. Не ранее чем через 30–40 мин от начала инфузии вводится 0,5 мг геля PGE₂ интрацервикально.

Интрацервикальное введение гелей предусматривает наличие целого плодного пузыря. При тяжелых формах гестоза, когда недопустима индукция родов без амниотомии, исключается интрацервикальное введение PGE₂. В случае успешной индукции с помощью PGE₂ при раскрытии маточного зева на 3–4 см целесообразна амниотомия. Как известно, раннее вскрытие плодного пузыря сопровождается повышением синтеза эндогенного окситоцина, что способствует увеличению интенсивности схваток и не представляет риска значительного увеличения безводного промежутка.

Индукция родов при наличии зрелой шейки матки проводится следующим образом:

- амниотомия;
- создание энергетического фона;
- введение антиоксидантов, антигипоксантов;
- гипотензивная терапия;
- медикаментозное родовозбуждение (при отсутствии схваток или недостаточной их силе в течение 2 ч после амниотомии).

Желательно внутривенное введение PG группы E₂ в 400 мл физиологического раствора: простин E₂ (1 мл, содержащий 1 мг препарата) или простенон (1 мл, содержащий 1 мг препарата). 1 мл (1 мг просте-

нона или простаина) разводят в 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. Инфузию начинают со скоростью 6–8 капель в 1 мин и проводят в течение 3–4 ч.

При получении удовлетворительной сократительной активности матки инфузию продолжают с той же скоростью. В случае недостаточной родовой деятельности рекомендуется удвоение частоты капельного введения раствора каждые 30 минут, не превышая 40 капель в минуту. При недостаточной силе схваток (при сглаженной шейке матки и раскрытии не менее 5–6 см) целесообразно сочетанное применение 1 мл простенона (1 мг) и 1 мл окситоцина (5 ЕД).

Синтетические *антигестагены* (мифегин, мифолеан, мифепристон), являющиеся ингибиторами прогестерона, в акушерской практике для подготовки к родам применяются сравнительно недавно. Конкурирование с прогестероном на уровне клеток-мишеней за взаимодействие с гормонсвязывающим доменом рецептора вызывает «неэффективную» конформацию последнего, блокаду эффектов природного стероида (рис. 25).

Мифепристон подавляет действие прогестерона на уровне рецепторов, стимулирует освобождение IL-8 децидуальной тканью, оказывает выраженное расслабляющее влияние на состояние шейки матки, повышает чувствительность миометрия к утеротоническим средствам, потенцирует действие эндогенных и экзогенных простагландинов.

Т.У.Кузьминых (2007) провела большое исследование по сравнительной оценке эффективности различных методов подготовки к родам. Мифепристон, в частности, применялся для интенсивной подготовки к родам у беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести. Было отмечено, что эффективность антигестагенов (развязывание родовой деятельности) составила 87,5%, тогда как эффективность преиндукции родов PGE_2 – только 57,8%.

Мифепристон назначается беременным в дозе 200 мг (1 таблетка) один раз в сутки (утром) перорально, с интервалом 24 ч, в течение 2 дней. При отсутствии родовой деятельности или недостаточном

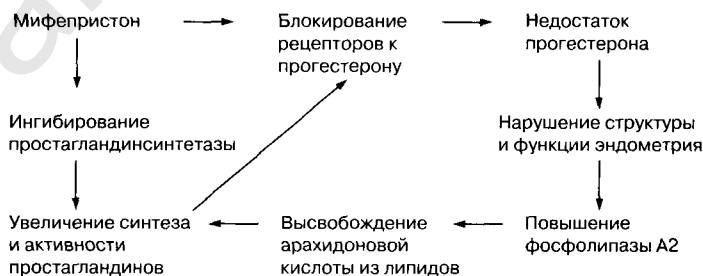


Рис. 25. Механизм действия мифепристона.

эффекте от применения мифепристона через 48–72 ч после последнего приема в зависимости от акушерской ситуации и степени зрелости шейки матки назначаются РГ. Противопоказания для применения – тяжелые формы гестоза (преэклампсия, эклампсия), нарушение свертывающей системы крови, острая и хроническая (поли)органная недостаточность, наличие тяжелых форм экстрагенитальной патологии.

Методы анестезиологического пособия

Роды у женщин, страдающих тяжелыми формами гестоза, целесообразно проводить в специально оборудованной палате, где интенсивную терапию можно осуществлять в полной мере с обязательным участием опытного акушера и анестезиолога. Надо учитывать, что у таких женщин имеется тенденция к быстрому или даже стремительному течению родового акта. Об этом следует особенно хорошо помнить во избежание травматизма матери и плода. Вместе с тем современная терапия тяжелых форм гестоза, требующая включения нейролептических, наркотических и анальгетических средств, может способствовать ослаблению родовой деятельности и увеличению продолжительности родового акта. В таких случаях требуется своевременное назначение родостимулирующей терапии.

Чтобы избежать ослабления родовой деятельности, возможной при применении вышеперечисленных методов обезболивания, а также, в первую очередь, с целью достижения максимального анальгетического эффекта и усиления гипотензивного в настоящее время методом выбора при родоразрешении больных с гестозом является *эпидуральная анестезия*. При отсутствии противопоказаний (высокий риск развития ДВС, тяжелая патология ЦНС и позвоночника, наличие восходящей инфекции) роды у беременных с гестозом должны проводиться в условиях эпидуральной анестезии. Отсутствие отрицательного воздействия на системы жизнеобеспечения матери и плода, полная сегментарная анестезия, сохранение релаксации, управляемости на протяжении всего родового акта и в ближайшем послеродовом периоде – основные достоинства этого метода обезболивания. Эпидуральная анестезия оказывает специфическое воздействие на сердечно-сосудистую систему роженицы, блокируя констрикторную импульсацию из вазомоторного центра, уменьшая активность медиаторного звена симпатoadреналовой системы, что обеспечивает создание относительной гипотонии в результате уменьшения ударного и минутного объема кровообращения и снижение общего периферического сопротивления.

Дозу анестетика для каждой роженицы определяют индивидуально. Предварительно вводят пробную дозу, а затем, в соответствии с ростом и массой тела пациентки, основную дозу, объем которой варьирует от 6 до 12 мл. Интервалы между введением в начале родов –

60–90 мин, на высоте схваток – 30–40 мин. В настоящее время используются методики постоянного введения анестетика в эпидуральное пространство с помощью перфузора. Манипуляцию желательно выполнять при постоянном мониторинге жизненных функций роженицы. При достижении полного раскрытия шейки матки вливание анестетика в эпидуральное пространство прекращают, однако когда тяжесть гестоза обуславливает необходимость исключения потуг, весь второй период родов проводится на фоне полной анальгезии.

Показания для оперативного родоразрешения

В зависимости от степени тяжести гестоза и состояния плода уменьшение длительности второго периода родов проводят с помощью перинеотомии или наложения акушерских щипцов.

Родоразрешение беременной путем кесарева сечения должно производиться только при достаточных и строго обоснованных показаниях.

Показания к родоразрешению операцией кесарева сечения:

- Эклампсия при беременности и в родах при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути.
- Отсутствие эффекта от лечения, проводимого в течение 4–12 ч при тяжелых формах преэклампсии.
- Тяжелые осложнения гестоза (кровоизлияние в мозг, в глазное дно, прогрессирующая ретинопатия, олигурия, почечная недостаточность).
- Отсутствие эффекта от интенсивной терапии тяжелых форм гестоза в течение 3 дней и неподготовленные родовые пути.
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
- Ухудшение состояния роженицы в процессе родовой деятельности (нарастание АД, тахикардия, одышка, появление неврологических жалоб) и жизнеспособного плода при отсутствии условий для быстрого завершения родов через естественные родовые пути.
- Сочетание тяжелых форм гестоза с акушерской патологией (тазовое предлежание, многоплодие, крупный плод).
- Аномалии родовой деятельности (слабость, дискоординация).
- Отсутствие эффекта от родовозбуждения.
- Острая гипоксия плода в родах.

Несвоевременная диагностика, неправильная оценка степени тяжести гестоза приводят к развитию преэклампсии и эклампсии – тяжелых форм, представляющих реальную опасность для жизни больной. Диагностика этих состояний не представляет больших затруднений, однако прогнозировать благоприятный исход для матери и плода, даже при использовании всего арсенала современных лечебных средств, не только трудно, но практически невозможно.

При тяжелых формах гестоза необходимо:

1. Госпитализировать пациенток только в отделение интенсивной терапии для оказания полного объема реанимационной помощи.
2. Все манипуляции производить под нейролептанальгезией (пре-эклампсия) или под наркозом (эклампсия). Обезболивание всех манипуляций является составной частью комплекса лечения.
3. Произвести катетеризацию подключичной вены для обеспечения длительной инфузионной терапии.
4. Осуществлять постоянный мониторный контроль за функциями жизненно важных органов.
5. Проводить комплексную патогенетически обоснованную терапию.
6. Лечение беременной (роженицы) осуществлять совместно акушером и анестезиологом-реаниматологом.
7. При крайней тяжести гестоза — срочное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение входит в комплекс мер, определяемых как интенсивное лечение гестоза).

Важное значение в снижении частоты и тяжести позднего гестоза имеют: выделение групп риска; своевременная диагностика; проведение профилактических и лечебных мероприятий; преэмптентность в работе женской консультации и стационара, направленная на предупреждение развития особо тяжелых форм этой патологии.

Послеродовая реабилитация родильниц

Изучение клинико-физиологических особенностей послеродового периода у женщин, перенесших гестоз в различных стадиях и формах, показало, что исчезновение отеков происходит, как правило, быстро, в течение 2–3 сут. Лишь в отдельных случаях, при тяжелых формах перенесенного гестоза, отечность тканей сохраняется до 5–8 дней. Суточный диурез становится положительным с первого дня послеродового периода. Быстрое исчезновение отеков можно объяснить нормализацией коллоидно-осмотического давления плазмы и восстановлением нарушенного при гестозе баланса осмотического давления, регулирующего распределение жидкости между внутри- и внесосудистым пространствами. У родильниц с сочетанными формами гестоза умеренная гипертония и протеинурия держатся продолжительнее, в течение нескольких недель. Нарушение концентрационной функции почек имеется обычно у лиц с хроническими заболеваниями почек, особенно при пиелонефрите.

Учитывая, что обратимость клинических, функциональных, биохимических и нефрологических изменений при тяжелых формах гестоза неодинакова, следует отказаться от ранней выписки таких родильниц. Настоятельно рекомендуется родильницам, перенесшим тяжелые формы гестоза, проводить комплексную интенсивную терапию в условиях стационара не менее 2 нед., начиная ее сразу после ро-

дов. Эта терапия должна осуществляться с учетом клинико-физиологических особенностей течения гестоза. Для разрешения капилляро-спазма, улучшения микроциркуляции и периферического кровообращения и с целью повышения коллоидно-осмотического давления следует переливать растворы альбумина, гемодеза. С целью нормализации нейродинамических процессов рекомендуется лечебно-охранительный режим, нейролептанальгезия (промедол, дроперидол), введение спазмолитических и ганглиоблокирующих препаратов, сульфата магния. Коррекция метаболического ацидоза должна осуществляться путем введения щелочных растворов, поливитаминов, кокарбоксилазы, ингаляций кислорода. Для улучшения функции почек вводят эуфиллин.

Всю терапию необходимо проводить под контролем АД, суточного диуреза и результатов лабораторных исследований. После выписки из стационара таких женщин наблюдают не только в женской консультации, они должны состоять на учете у терапевта, окулиста, невропатолога, нефролога. Подобная ранняя и длительная, целенаправленная медицинская реабилитация женщин, перенесших тяжелый гестоз, может способствовать их полному выздоровлению.

С учетом выявленного у рожениц с гестозом ухудшения качественного состава молока, сопровождающегося увеличенной частотой гипогалактии, необходимы меры, направленные на коррекцию лактационной функции у пациенток, перенесших при беременности гестоз. Весьма важным фактором для обеспечения полноценной лактации является сбалансированное питание, коррекция нутриентной недостаточности. Различные биологические добавки, витамины и микроэлементы, рекомендуемые для пациенток с гестозом, рассмотрены подробно в главе, посвященной профилактике гестоза. Однако, как правило, положительный результат от этих мер достигается только при их длительном применении. При уже состоявшемся нарушении лактационной функции требуются более быстрые и эффективные меры для коррекции этого состояния, а нутриентная поддержка в таких случаях необходима.

Одно из направлений лечения гипогалактии – применение лекарственных препаратов, преимущественно воздействующих на секрецию пролактина. С этой целью применяется антагонист дофамина – *мотилиум*. Фармакологическое действие этого препарата связано с его блокирующим влиянием на периферические дофаминовые рецепторы. В отличие от метоклопрамида (церукала) он не проникает через гематоэнцефалический барьер, не дает побочных центральных проявлений и практически не присутствует в грудном молоке. Препарат назначают в дозировке по 10 мг 3 раза в день за час до кормления, в течение 10–14 дней.

М.А.Кучеренко (1998) изучала эффективность лечения гипогалактии с помощью применения мотилиума. Результаты лечения показана-

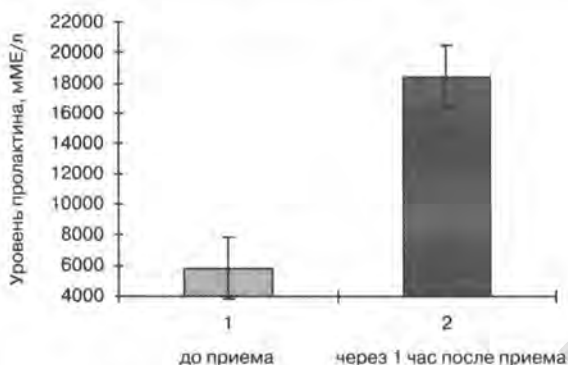


Рис. 26. Уровень пролактина в крови родильниц после приема мотилиума.

ли, что мотилиум обладает выраженным стимулирующим лактогенез действием: непрерывное увеличение суточного количества молока начинается со 2–3-го дня приема препарата. Если среднесуточное количество молока до начала лечения у родильниц с гипогалактией составляло 15–75% от суточной потребности новорожденного, то к 8–10-му дню приема препарата возрастало до 50–100%. Реакцию лактотрофов гипофиза на прием мотилиума определяют по изменению уровня пролактина в крови до приема и через один час после приема препарата. Установлено, что через час после приема мотилиума наблюдалось резкое повышение уровня пролактина в крови родильниц в 3–3,5 раза (с $5827,6 \pm 840,7$ до $18460 \pm 1121,2$ мМЕ/л у родильниц с нормальным уровнем лактации и с $2320,6 \pm 518,6$ до $8005,6 \pm 725,1$ мМЕ/л у матерей с гипогалактией, $p < 0,01$). Эти данные представлены на рисунке 26.

На фоне приема препарата происходило повышение уровня белка в молоке на 31% и лактозы на 13%, и их концентрация достигала уровня, определяемого в молоке женщин с нормальной лактацией (табл. 30). Нормализация качественного состава молока, вероятно, связана с повышением уровня пролактина в крови родильниц.

Продолжительность лактации у 72,5% матерей, получавших лечение гипогалактии мотилиумом, составила 5 мес. и более. На основании полученных данных можно сделать вывод, что применение мотилиума для стимуляции лактации является патогенетически обоснованным, эффективным методом лечения гипогалактии, приводящим к повышению уровня пролактина в крови, усилению лактационной функции и улучшению качественного состава грудного молока.

В связи с тем, что одним из важных патофизиологических механизмов развития гипогалактии является отсутствие адекватной стимуляции соска и ареолы молочных желез, для профилактики гипогалактии у родильниц с поздним прикладыванием новорожденного

Таблица 30

**Влияние мотилиума на содержание основных компонентов
молока у женщин с гипогалактией**

Состав молока, %	Гипогалактия		Контрольная группа 7–8-е сутки	p
	до лечения	на фоне лечения		
Белок	1,68±0,15	2,20±0,12**	2,19±0,15	<0,01
Жир	3,30±0,13	3,34±0,10	3,35±0,09	>0,05
Лактоза	5,50±0,10	6,23±0,08**	6,20±0,10	<0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (отличие от показателя в группе родильниц с гипогалактией до лечения).

к груди применяется устройство, в принцип работы которого положено совместное действие механических стимулов: вакуума, давления и сжатия. Предложенный метод профилактики гипогалактии с помощью аппарата «Лактопульс» показал, что в результате раздражения рецепторов соска и ареолы молочной железы происходит нормализация нарушенных механизмов секреции и выведения молока. Изучение базального уровня пролактина в крови родильниц в течение первых 5 дней послеродового периода показало, что при сцеживании с помощью аппарата «Лактопульс» уровень пролактина в крови нормализуется. Ручное сцеживание является менее эффективным, и изменение уровня пролактина в крови – заметно менее выраженным.

Представленные данные доказывают, что в патогенезе недостаточной лактации ведущая роль принадлежит гипопролактинемии, обусловленной предшествующим гестозом, а также теоретически обосновывают медикаментозные (антагонист дофамина) и немедикаментозные (физическое воздействие на молочные железы с помощью аппарата «Лактопульс») способы коррекции гипогалактии.

В тщательном наблюдении нуждаются и новорожденные, родившиеся недоношенными и с признаками гипотрофии. Таким детям необходимы повторные введения плазмы крови, γ -глобулина, витамина В₁₂, препаратов, улучшающих липидный обмен, оксигенотерапия. При выписке ребенка, рожденного больной женщиной, в детскую поликлинику должно быть передано извещение о необходимости особенно тщательного наблюдения.

Глава VIII. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТОЗА

Общая профилактика патологического процесса может иметь три фазы: первичную, вторичную и третичную. Первичная профилактика означает возможность избежать возникновения болезни. Вторичная профилактика подразумевает прерывание процесса болезни перед появлением клинических симптомов. Третичная профилактика означает профилактику осложнений, вызванных процессом, и, таким образом, более или менее синонимична с лечением заболевания.

Первичная профилактика гестоза

Лучший способ справиться с любой болезнью у человека — это предотвращать ее. Это достижимо, если ясна причина возникновения патологии и если возможно управление причинами ее развития. Неполное вторжение эндovasкулярного трофобласта в спиральные артерии, синдром системной воспалительной реакции и чрезмерная активация эндотелиальных клеток — ключевые особенности в патогенезе гестоза. До сих пор причина и инициация механизма возникновения этих особенностей до конца не известны. Таким образом, в настоящее время единственный способ первичной профилактики гестоза — это контрацепция.

Отцовский генотип и длительность контакта со спермой партнера являются потенциальными мерами первичной профилактической стратегии, потому что они могут быть управляемы. Частота развития гестоза у женщин, состоящих в браке больше чем 12 мес. по отношению к тем, кто находился в браке 0–4, 5–8 и 9–12 мес., равна соответственно 11:6, 9:5 и 4:2. Продолжительный контакт со спермой мужа более 1 года является оптимальной профилактической мерой.

Коррекцию имеющихся соматических заболеваний, снижение веса при ожирении, отказ от вредных привычек можно отнести к первичной профилактике. К первичной профилактике (но также и к вторичной) относится также профилактика гипергомоцистеинемии фолатами и витаминами группы В.

Вторичная профилактика возможна при выполнении следующих 3 условий: знание патофизиологических механизмов; возможности методов ранней, преclinical, диагностики патологических изменений; наличие средств вмешательства и исправления патофизиологических изменений. В настоящее время все стратегии нацелились на вторичную профилактику гестоза и сосредоточены на механизмах регресса патофизиологии процесса болезни. Именно воз-

возможности вторичной профилактики гестоза будут рассмотрены в данной главе.

Третичная профилактика — это патогенетическое лечение гестоза с целью пролонгирования беременности и недопущения осложнений (рассмотрена в главе VI).

Важнейшее значение в профилактике гестоза приобретают общие для всех беременных требования соблюдения соответствующего режима дня и неукоснительное выполнение других необходимых рекомендаций (достаточно продолжительный сон, прогулки, проведение физиопсихопрофилактической подготовки к родам, устранение источников отрицательных эмоций и др.).

Для профилактики гестоза важное значение имеют рациональное питание беременной и соблюдение соответствующего питьевого режима. Рацион женщины среднего роста и массы во вторую половину беременности должен содержать достаточное количество полноценного белка (до 120 г/сут), умеренное количество углеводов (до 350 г/сут) и жира (до 80 г/сут) при энергетической ценности 2800 ккал, большом содержании витаминов, кальция и пятиразовом приеме пищи. Некоторые авторы отмечают, что дозированный постельный режим способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов, увеличению ударного объема сердца и почечного кровотока, нормализации маточно-плацентарного кровообращения и является важным немедикаментозным мероприятием. Метод заключается в пребывании беременных в положении преимущественно на левом боку с 10 до 13 и с 14 до 17 ч, т.е. времени, которое соответствует повышенным пикам АД.

Как уже было сказано выше, профилактика гестоза должна основываться на современных представлениях об этиологии и патогенезе этого осложнения беременности. Исходя из данных, представленных во II и III главах книги, мы предлагаем целый комплекс профилактических мер, в основе которых лежит защита эндотелиальной выстилки сосудов от повреждения. Объем профилактических мер зависит от степени риска развития гестоза.

Первым этапом профилактики является выявление групп риска развития гестоза (рис. 27).

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:
 - СД;
 - ожирение;
 - АГ различного генеза;

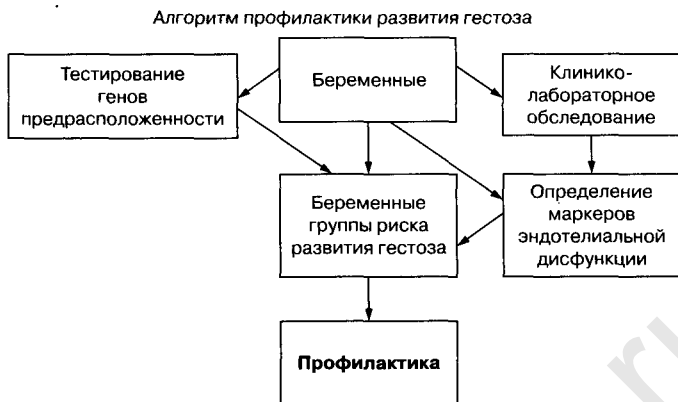


Рис. 27. Определение беременных группы риска развития гестоза.

- заболевания почек;
- заболевания сосудов;
- аутоиммунные заболевания.
- Юный возраст и старше 35 лет.
- Наличие АФА.
- Многоплодная беременность.
- Крупный плод.
- Наличие очагов инфекции.
- Наследственные тромбофилии.
- Приобретенные нарушения гемостаза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции. Осуществляются попытки создать генную сеть, в которую вовлечены все известные гены, могущие играть роль в развитии гестоза. Эти исследования в настоящее время доступны в крупных городах, где есть лаборатории пренатальной диагностики.

При клинико-лабораторном обследовании важную роль играют все параметры, представленные в главе V. 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. Тем не менее, некоторые из них, в первую очередь, количество десквамированных эндотелиоцитов и ФВ, вполне доступны для определения в большинстве стационаров.

К группе высокого риска развития гестоза, требующего 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;
- патологических изменений при клинико-лабораторном исследовании;
- клиники прегестоза.

Полный комплекс профилактики гестоза:

- Профилактика/коррекция микронутриентного дефицита.
- Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии.
- Коррекция простациклин-тромбоксанового соотношения.
- Гормональная поддержка процесса плацентации.
- Формирование нормального антиоксидантного резерва организма.
- Иммуномодулирующая терапия.
- Антиагрегантная терапия.
- Антикоагулянтная терапия.

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.

В качестве полноценного сбалансированного продукта хорошо зарекомендовал себя *Берламин-Модуляр*, который представляет собой полноценное сбалансированное лечебное питание, содержащее все необходимые для организма человека незаменимые аминокислоты, углеводы, жиры, витамины, минеральные вещества и микроэлементы (табл. 31 и 32). Этот питательный комплекс имеет оптимальное сочетание (50:50) животного (молочного) и растительного (соевого) белка; высокую биологическую ценность (оптимальный набор незаменимых аминокислот). Из жиров – 77% составляют полиненасыщенные жирные кислоты, 50% – линолевая кислота. Берламин-Модуляр не содержит холестерина, глютен, сахар, лактозу. Углеводная часть представлена, в основном, олигосахаридами – декстринами (82%) и дисахаридом – мальтозой (15%).

Из сухой смеси готовится напиток (30 г порошка в стакане теплой воды). Рекомендуемые дозы для беременных 1–6 стаканов в сутки в зависимости от срока беременности и наличия осложнений.

Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что частота гестоза обратно пропорциональна пищевому введению *кальция*.

Таблица 31

Элементный состав Берламина® Модуляра

Макро- и микроэлементы	Потребность организма, сут.	Берламин® Модуляр (2 л)
Калий, г	2,5–5	2
Кальций, г	0,8–1,0	1,2
Фосфор, г	1,2–1,5	0,8
Магний, г	0,4–0,45	0,3
Железо, мг	10–18	22
Цинк, мг	10–15	22
Медь, мг	2	2
Йод, мкг	0,1–0,2	0,26
Селен, мг	0,5	0,05

Кохрэйновская база данных представляет современную информацию о дополнении кальция в рацион беременных, включающую 9 исследований более чем 6000 женщин. Опубликованные данные показывают незначительное уменьшение риска гестоза. Самый большой эффект был у женщин при высоком риске АГ и у тех, кто имел пищевой дефицит кальция. Результаты при высоком риске гестоза остаются сомнительными, однако было проанализировано всего 225 случаев из этой группы. Очевидно, диетическое введение кальция наиболее важно в регионах и социальных группах с недостаточным нутриентным поступлением кальция, тогда как дополне-

Таблица 32

Витаминный состав Берламина® Модуляра

Витамины	Потребность организма, сут.	Берламин® Модуляр (2 л)
В ₁ (тиамин), мг	1,1–2	2,2
В ₂ (рибофлавин), мг	1,3–2,4	2,8
В ₆ (пиридоксин), мг	1,8–2	2,2
В ₁₂ (кобаламин), мг	0,003	0,005
РР (ниацин), мг	15–25	28
С (аскорбиновая кислота), мг	70–80	334
А (ретинол), мкг	0,8–1	1,2
Д (кальциферол), МЕ	100	571
Е (токоферол), мг	8–10	30

ние кальция в регионах и группах с высоким потреблением кальция не столь эффективно. Однако гестоз имеет место и в странах с высоким потреблением кальция (США, Нидерланды). Предотвращение дефицита кальция все-таки препятствует развитию АГ и протеинурии, хотя Кохрэйновский обзор показывает, что дополнение кальция не улучшает перинатальные результаты. Очевидно, даже если дополнение кальция в рацион беременных не будет улучшать перинатальные результаты, но уменьшит частоту гестоза, это приведет к уменьшению стоимости, связанной с лечением гестоза, в странах с ограниченными бюджетами.

Факторы, влияющие на улучшение усвоения кальция:

- витамин D, соляная кислота, фосфор, магний;
- продукты питания: масло, молоко, рыба, жир трески, капуста.

Факторы, влияющие на ухудшение усвоения кальция:

- строгое соблюдение вегетарианской диеты;
- соль;
- заболевания ЖКТ (гастрит, энтерит, колит, язвенная болезнь, панкреатит);
- СД;
- заболевания эндокринных органов.

Фармакокинетика препаратов кальция:

- из кишечника кальций абсорбируется в растворимой ионизированной форме;
- растворение препарата лучше происходит в кислой среде желудка;
- растворенный ионизированный кальций хорошо проникает во все ткани – проникает через плацентарный барьер, попадает в грудное молоко;
- выводится из организма в основном с калом, около 20% – с мочой.

Препараты кальция целесообразно принимать в обеденное время и вечером, что предотвращает ускоренную потерю кальция во второй половине ночи вследствие циркадного ускорения резорбтивных процессов в кости. Препараты кальция рекомендуется принимать несколько раз в день из-за отрицательного дозозависимого эффекта фармакотерапевтической активности кальция (в низких дозах кальций всасывается лучше, чем в высоких). Взрослым и детям старше 12 лет препараты кальция лучше принимать во время еды.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены 3 поколения препаратов кальция. Препараты I поколения – содержащие различные соли кальция (карбонат, глюконат, фосфат, лактат). II поколение – препараты, содержащие преимущественно карбонат кальция и витамин D (Кальций D₃ Никомед). III поколение – препараты, содержащие соли кальция (карбонат и цитрат), витамин D и микроэлементы (Витрум Остеомаг, Кальцемин). Цитратная форма

Таблица 33

Состав кальцемина

Действующее вещество	Количество
Кальция (цитрат + карбонат)	250 мг
Витамин D ₃	50 МЕ
Цинк (цинка оксид)	2 мг
Медь (меди оксид)	0,5 мг
Марганец (марганца сульфат)	0,5 мг
Бор (натрия борат)	50 мкг

препятствует образованию оксалатных камней и снижает риск развития мочекаменной болезни, обеспечивает нормальное всасывание кальция при заболеваниях ЖКТ, не блокирует всасывание железа, тогда как карбонатная форма является самым богатым источником элементарного кальция. Состав кальцемина представлен в таблице 33.

В период беременности прием кальцемина рекомендован с 20-й недели и на весь период грудного вскармливания по 1 таблетке 2 раза в день.

Очень важным компонентом в сбалансированной нутритивной поддержке при риске развития гестоза является *магний*. В настоящее время общеизвестно, что недостаток магния проявляется комплексом симптомов, характеризующих спазмофилию и включающих нервно-мышечные симптомы. Содержание магния в плазме между 12 и 17 мг/л (1–1,4 мЭкв./л или 0,5–0,7 ммоль/л) указывает на умеренный дефицит магния; содержание в плазме ниже 12 мг/л (1 мЭкв./л или 0,5 ммоль/л) указывает на выраженный дефицит магния. Дефицит может быть первичным из-за врожденного нарушения метаболизма магния или вторичным из-за недостатка его приема (тяжелое недоедание, алкоголизм, исключительно парентеральное питание), из-за плохой гастроинтестинальной абсорбции (диарея, гастроинтестинальные фистулы, гипопаратирозидизм), чрезмерного почечного выделения (тубулопатия, полиурия, злоупотребление диуретиками, пиелонефрит, гиперальдостеронизм первичный, лечение цисплатином).

Магний, составной элемент организма со средним содержанием 17 ммоль/кг, из которых 99% в клетках, избирательно абсорбируется на уровне слизистой оболочки тонкой кишки. Абсорбируется приблизительно 40–50% вводимого магния. Около 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани и остальная треть в гладкой или поперечнополосатой мускулатуре, а также в эритроцитах. Магний выделяется главным образом с мочой. После фильтрации в почечных

клубочках 70% плазматического магния, 95–97% магния повторно абсорбируются в почечных канальцах.

Магний проходит через плаценту путем активного транспорта и депонируется в ней. Он улучшает маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток и способствует росту плода.

Кроме того, магний положительно влияет на стабилизацию клеточных мембран: осуществляет блокаду медленных кальциевых каналов, нормализацию работы натриево-калиевого канала и поддержание необходимой концентрации калия в клетке, обеспечение потенциала покоя клетки.

В плаценте имеется аденилатциклазная система – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и гуанозинмонофосфат (цГМФ), которая функционирует в присутствии ионов магния (Mg^{2+}). цАМФ и цГМФ участвуют в передаче гормональных сигналов с мембран клеток внутрь клетки с помощью Mg^{2+} АТФ и Ca^{2+} АТФ.

Отмечена высокая корреляция между уровнем магния и прогестерона в сыворотке крови у здоровых женщин с нормальной массой тела во II фазу менструального цикла.

Магний оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза. Он имеет эндотелиопротекторное действие, проявляющееся в активации выработки простациклина и NO и подавлении тромбксана TxA_2 . 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.

Магний играет также важную роль в гемодинамике: снижает тонус сосудистой стенки, увеличивает УО и МОК, снижает ОПСС.

Весьма действенным при коррекции магниевых дефицита и профилактики гестоза является препарат *Магне В₆*, созданный в 1972 г. 1 таблетка *Магне В₆* содержит 470 мг лактата магния (48 мг Mg^{2+}) и 5 мг витамина В₆ (пиридоксин хлорида). Пиридоксин способствует проникновению магния внутрь клетки. Следует помнить, что *Магне В₆* нельзя сочетать с лечением препаратом Л-допа, поскольку витамин В₆ ингибирует его активность.

Для профилактики гестоза рекомендуется прием *Магне В₆* по 1 табл. 3 раза в день или 2 табл. 2 раза в день в течение 2 нед.

Возможна другая схема профилактики гестоза этим препаратом: с ранних сроков беременности прием *Магне В₆* по 1 табл. в день в свободном режиме всю беременность (по показаниям).

Е.В.Никологорская под руководством проф. Н.Г.Кошелевой (2005) изучила эффективность препарата *Магне В₆* для профилактики гестоза у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе. Отмечено, что частота гестоза коррелирует с длительностью приема *Магне В₆* (рис. 28).

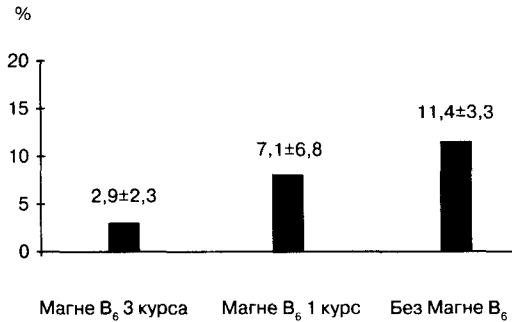


Рис. 28. Частота развития гестоза у беременных с невынашиванием в анамнезе.

Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии

Известно, что биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты (рис. 29).

Эффективность комплексного применения витаминов группы В зависит от их рационального количественного соотношения в препарате, что обеспечивает синергизм действия. При сочетанном применении витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты возникает выраженный синергический эффект, обеспечивающий естественный (без-

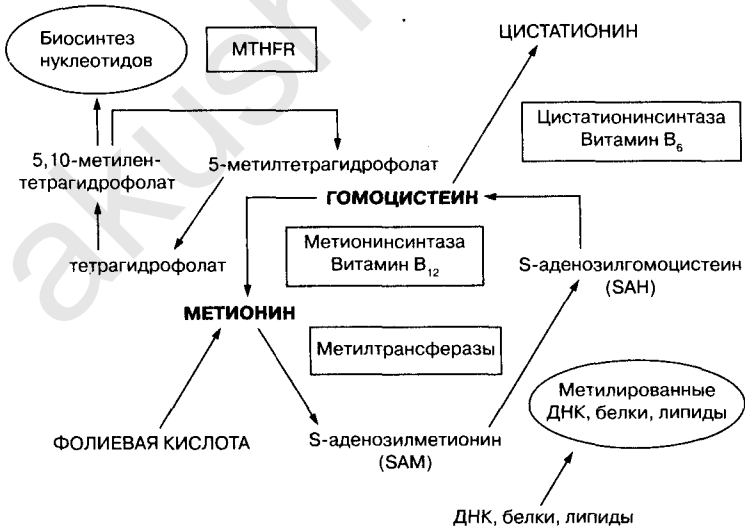


Рис. 29. Метаболизм гомоцистеина (МТНФР – метилентетрагидрофолатредуктаза).

опасный) 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.

В литературе имеются многочисленные данные об эффективности применения витаминов группы В и фолиевой кислоты при коррекции гипергомоцистеинемии. Так, в Великобритании (The Queen's University of Belfast) была проведена сравнительная оценка эффективности применения витаминов группы В и антиоксидантов при умеренной гипергомоцистеинемии. Пациенты были случайным образом разделены на 4 группы: с добавкой витаминов группы В (1 мг фолиевой кислоты, 7,2 мг В₆ и 0,02 мг В₁₂); с добавкой антиоксидантных витаминов (150 мг аскорбиновой кислоты, 67 мг RRR- α -токоферола и 9 мг β -каротина); с добавкой витаминов группы В+антиоксидантные витамины или плацебо. Существенное ($p < 0,001$) уменьшение гомоцистеина (на 32,0 и 30,0% соответственно) наблюдалось в обеих группах, получавших витамины группы В с антиоксидантами или без таковых. Эффективным результатом назначения витаминов группы В более 8 нед. является снижение концентрации гомоцистеина на 27,9% ($p < 0,001$), тогда как применение только антиоксидантов приводит даже к незначительному увеличению концентрации гомоцистеина – на 5,1% ($p = 0,21$). Соответственно комбинация витаминов группы В с антиоксидантами или без них у людей с умеренной гипергомоцистеинемией может быть эффективной в сокращении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Дефицит витаминов группы В развивается при недостаточном поступлении с пищей, недостаточном всасывании витаминов в кишечнике (все виды нарушенного всасывания), хронических заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем и других факторах. Имеются данные, подтверждающие, что дефицит фолатов ухудшает состав жирных кислот циркулирующих в крови клеток, и это влияет на баланс синтезируемых эйкозаноидов в тромбоцитах.

Создано большое количество поливитаминных и полиминеральных комплексов для беременных женщин, однако работы в этом направлении продолжаются, и главная задача – создание препарата, способного в минимальном объеме компенсировать суточную потребность в веществах, обладающего отличной переносимостью и безопасностью (так как прием препарата будет продолжаться 9–15 мес.). В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен целый ряд комплексных поливитаминов для беременных (табл. 34).

Особенно перспективным для коррекции/профилактики гипергомоцистеинемии является применение витаминных комплексов, содержащих весь ряд витаминов группы В и фолиевую кислоту, таких как *Мульти-табс® В-комплекс*.

Таблица 34

Комплексные поливитамины для беременных

Название	Количество витаминов	Количество минералов	Наличие йода
Алфавит	13	10	есть
Витрум Пренатал	10	3	—
Компливит «Мама»	11	7	—
Центрум Матерна	8	5	есть
М-Т Перинатал	11	9	есть
Мульти-табс В-комплекс	7	—	—
Прегнавит	11	3	—
Теравит Прегна	12	10	есть
Элевит Пронаталь	12	7	—

1 таблетка Мульти-табс® В-комплекса содержит:

- витамин В₁ — 15 мг;
- витамин В₂ — 15 мг;
- витамин В₆ — 15 мг;
- витамин В₁₂ — 5 мкг;
- Никотинамид — 60 мг;
- пантотеновая кислота — 30 мг;
- фолиевая кислота — 200 мкг

Преимущества препарата Мульти-табс® В-комплекс:

- Полноценный сбалансированный комплекс, включающий 7 витаминов — 6 группы В и фолиевую кислоту.
- Обеспечивает одновременное поступление всех необходимых организму витаминов группы В.
- Все витамины группы В, представленные в препарате, являются необходимыми для дотации (восполнения).
- Содержит оптимальную комбинацию ингредиентов.
- Способствует достижению высокого синергизма действия компонентов препарата (витамины группы В потенцируют действие друг друга).
- Гарантирует высокую степень усвоения всех компонентов.

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 мы рекомендуем прием комплексного препарата витаминов группы В и фолиевой кислоты как минимум в течение 2 мес.

Продолжительность приема препарата зависит также от уровня гомоцистеина в крови. Нормализация этого показателя при приеме Мульти-табс® В-комплекса происходит в течение 4–6 нед. лечения, если изначальное превышение уровня общего гомоцистеина в крови было не более 4 мкмоль/л. Особенно важно применение этого комплекса для больных СД I типа, поскольку он хорошо зарекомендовал себя при лечении и профилактике сосудистых диабетических осложнений.

В качестве комплексной профилактики/коррекции гипергомоцистеинемии представляет интерес поливитаминный препарат *Элевит Пронаталь*, который содержит витамины, макро- и микроэлементы в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве (А – 1,2 мг, В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг, кальций – 125 мг, магний – 100 мг, фосфор – 125 мг, железо – 60 мг, медь – 1 мг, марганец – 1 мг, цинк – 7,5 мг, фолиевую кислоту – 0,8 мг).

Эффективность препарата *Элевит Пронаталь* доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим испытанием, проведенным с 1984-го по 1991 г. с участием 5500 беременных женщин. Безопасность препарата подтверждается 15-летним опытом применения более чем у миллиона беременных в странах Европы. Это препарат с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов. Фолиевая кислота в количестве 0,8 мг предупреждает развитие дефектов нервной трубки практически на 100%, снижает риск развития других пороков развития на 47%. Железо в количестве 60 мг способствует нормальному развитию ребенка и предупреждает развитие анемии у матери, магний в количестве 100 мг предупреждает преждевременное прерывание беременности.

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 комплекс витаминов Теравит Прегна входит самый полный состав витаминов (12) и минералов (10). В его составе все антиоксиданты (включая важнейшие: витамин Е и селен). При этом нет превышения допустимых концентраций по таким легко кумулирующимся в организме витаминам, как витамин А и D₃ (табл. 35). Препарат имеет удобную форму применения – 1 таблетка в 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.

Таблица 35

Состав поливитаминного комплекса Теравит Прегна

Активные ингредиенты	Доза
Витамин А Ретинола пальмитат β -каротин	1500 МЕ 1500 МЕ
Витамин D ₃ (холекальциферол)	250 МЕ
Витамин Е (α токоферола ацетат)	30 МЕ
Витамин С (аскорбиновая кислота)	100 мг
Витамин В ₁ (тиамина мононитрат)	3 мг
Витамин В ₂ (рибофлавин)	3,4 мг
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	10 мг
Кислота фолиевая	1 мг
Ниацин (ниацинамид)	20 мг
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	12 мкг
Пантотеновая кислота (в виде кальция пантотената)	10 мг
Кальций (в виде кальция цитрата)	46 мг
Биотин	30 мкг
Железо (в виде железа fumarата)	60 мг
Йод (в виде калия йодида)	150 мкг
Магний (в виде магния оксида)	150 мг
Молибден (натрия молибдат)	25 мкг
Марганец (марганца сульфат)	5 мг
Селен (натрия селенат)	25 мкг
Хром (в виде хрома хлорида)	25 мкг
Цинк (в виде цинка оксида)	25 мг
Медь (в виде меди оксида)	2 мг

Изучение объема лактации у пациенток обследованных групп показало, что систематический прием комплекса Теравит Прегна способствовал увеличению объема секреции грудного молока на 1-м месяце лактации, а также способствовал поддержанию эффективной лактации на протяжении 6 мес.

Коррекция простаглицлин-тромбоксанового соотношения

Осуществляется с помощью терапии донаторами ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК).

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, вызываемые ω -3 ПНЖК, приводят к выраженному изменению баланса простаглицлин-тромбоксановой системы в сторону увеличения PGI_2 . Применение этих препаратов оказывает многостороннее воздействие на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, охватывающий биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания крови, фибринолиза и многих других систем организма, а также физиологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

Длинноцепочечные ω -3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – обладают рядом важных биологических эффектов. Свободные ЭПК и ДГК являются структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов, оказывая антиаритмогенное действие, повышая вариабельность сердечного ритма. Поэтому другое название препаратов, содержащих ω -3 ПНЖК, – мембраностабилизаторы. Потребление длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в дозах 3–4 г/сут. и выше приводит к снижению гипертриглицеридемии, тромбогенеза, воспалительных и иммунных процессов, тонуса сосудов.

В насыщенных ЖК (НЖК) все атомы углерода соединены одинарными ковалентными связями, остальные 2 связи замещены атомами водорода; мононенасыщенные ЖК (МНЖК) имеют одну двойную связь, а полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) несколько двойных связей.

Внимание исследователей к жирнокислотному составу потребляемого с пищей жира было впервые привлечено в середине 70-х годов прошлого века, когда в эпидемиологических исследованиях была показана низкая распространенность заболеваний, связанных с атеросклерозом, у эскимосов Гренландии и в 10 раз меньшая их смертность от инфаркта миокарда, чем у жителей Дании и Северной Америки, несмотря на то, что потребление жира и холестерина у всех этих популяций было одинаково высоким. Разница была в составе ЖК. У датчан потребление НЖК и ω -6 ПНЖК было в 2 раза выше, чем у эскимосов. Эскимосы потребляли в 5–10 раз больше длинноцепочечных ω -3 ПНЖК: эйкозапентаеновой (ЭПК; C20:5 ω -3) и докозагексаеновой (ДГК; C22:6 ω -3). Этими ПНЖК богат планктон, которым питаются рыбы, являющиеся кормом морских животных – основного продукта питания эскимосов. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования подтвердили потенциально антиатерогенный эффект ω -3 ПНЖК.

Ряд ПНЖК не могут быть синтезированы в организме человека. Основная ω -6 ПНЖК растительных жиров (подсолнечного, кукуруз-

ного, соевого масел) —линолевая кислота (C18:2 ω -6) является незаменимой. В организме человека она подвергается пролонгации (удлинению) и десатурации (уменьшению количества насыщенных связей) с образованием арахидоновой кислоты (АК; C20:4 ω -6). Арахидоновая кислота с участием ферментов циклоксигеназы и 5-липоксигеназы дает начало образованию тромбоксана A_2 (ТХ A_2), простагландинов (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂) и лейкотриенов серии 4, которые играют важную биологическую роль регуляторов тромбообразования и воспаления, усугубляя эти процессы. Другой незаменимой для организма человека ПНЖК является α -линоленовая кислота (C18:3 ω -3). Она образуется в зеленых листьях и водорослях из линолевой кислоты (C18:2 ω -6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла, содержат значительные количества α -линоленовой кислоты. В организме животных и человека α -линоленовая кислота (C18:3 ω -3) может превращаться в длинноцепочечные ω -3 ПНЖК: ЭПК (C20:5 ω -3) и ДГК (C22:6 ω -3), которым принадлежит большая роль в регуляции уровня липидов, тромбообразовании, вазодилатации и воспалении.

ЭПК и ДГК содержатся в большом количестве в планктоне и, соответственно, в рыбе и мясе морских животных, питающихся зоопланктоном и рыбой. Некоторые наземные растения — мхи, лишайники (ягель) и папоротники — содержат ω -3 ПНЖК, включая ЭПК и ДГК; эти длинноцепочечные ЖК содержатся и в мясе диких животных, поедающих такие растения. Синтез длинноцепочечных ω -3 ПНЖК у человека происходит очень медленно, а при старении и некоторых болезнях полностью теряется способность синтезировать ЭПК и ДГК из α -линоленовой кислоты (C18:3 ω -3), потребляемой с пищей. Химический состав ω -3 ПНЖК представлен на рисунке 30.

Необходимо учитывать, что ω -3 и ω -6 ПНЖК конкурируют в реакции за ферменты: десатуразы и элонгазы. Поэтому значительное количество ω -6 ПНЖК, потребляемых с растительными маслами, нарушает образование ЭПК и ДПК из ω -линоленовой кислоты.

В эпидемиологических исследованиях с участием гренландских эскимосов было обнаружено достоверно более низкое содержание ЛПНП и более высокий уровень ЛПВП, чем у жителей Дании того же пола и возраста. В ряде исследований, начиная с 1985 г., было показано, что прием рыбьего жира снижает гиперлипидемию преимущественно за счет уровня триглицеридов и, соответственно, ЛПОНП.

При потреблении ω -3 ЭПК и ДГК они конкурируют с арахидоновой кислотой (АК) в ряде метаболических превращений эйкозаноидов:

- ингибируют синтез АК из линолевой кислоты;
- конкурируют с АК за замещение молекулы ПНЖК во 2-й позиции фосфолипидов клеточных мембран;
- конкурируют с АК как субстрат реакции с участием фермента циклооксигеназы, ингибируя продукцию тромбоцитами тром-

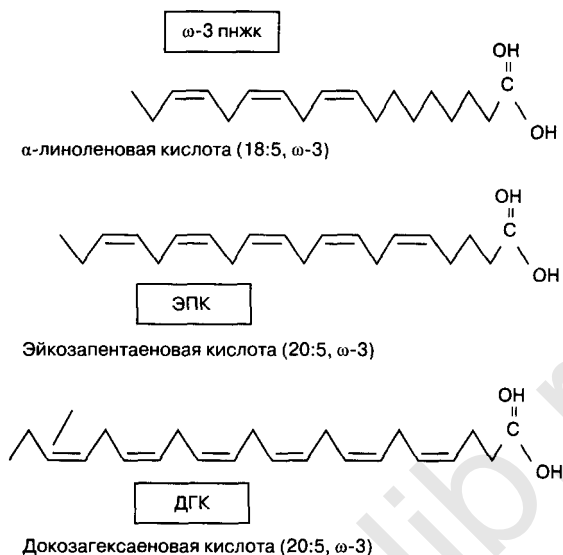


Рис. 30. Химический состав ω-3 ПНЖК.

богенного TX A_2 , а вместо него продуцируется физиологически неактивный TX A_3 ; это способствует меньшей агрегации тромбоцитов;

- в эндотелиальных клетках не снижается продукция простациклина (PGI_2), способствующего вазодилатации, но в дополнение к нему из ЭПК синтезируется PGI_3 , который также содействует вазодилатации. Результатом изменения баланса между АК и ω-3 ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Описан ряд других антиатеротромбогенных эффектов ω-3 ПНЖК:

- увеличение фибринолитической активности вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора;
- умеренное снижение АД при мягкой АГ;
- снижение вазоспастического ответа на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина;
- увеличение эндотелийзависимой релаксации коронарных артерий в ответ на действие брадикинина, серотонина, аденозиндифосфата и тромбина.

В литературе накоплены данные, позволяющие считать, что ЭПК и ДГК, входящие в структуру фосфолипидов клеточных мембран, влияют на биофизические свойства мембран, изменяют их проницаемость и модифицируют функции мембранно-связанных белков — ре-

цепторов, транспортных белков и ферментов посредством изменения микроокружения действия этих белков.

В ряде исследований, проведенных на случайных выборках популяций населения различных регионов мира в конце 80–90-х годов прошлого века, было продемонстрировано, что повышенное потребление рыбы сопряжено с более низкой смертностью от коронарной болезни сердца и острых эпизодов цереброваскулярной болезни. Было показано, что потребление, как минимум, 35 г рыбы в день сопряжено с 50% снижением смертности. Повышенное потребление рыбы снижает общую смертность от всех причин.

К хорошо известным эффектам ω -3 ПНЖК относятся множественные свойства, которые могут быть полезны для вторичной профилактики нарушений кровообращения, включая ингибирование продукции ТХ А₂ и лейкотриена В₄. Это уменьшает процесс образования тромбов, развитие воспалительного процесса, экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и хемотаксис лейкоцитов.

Метаболические эффекты ПНЖК зависят от их дозы. В дозе 2–4 г/сут. длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) через модуляцию системы простаноидов и лейкотриенов оказывают положительное действие на тромбогенез, иммунные процессы, воспаление, тонус сосудов; через влияние на синтез триглицеридов в печени снижают гипертриглицеридемию.

При использовании рыбьего жира в качестве источника ЭПК и ДГК надо учитывать, что рыбий жир, помимо ЭПК и ДГК, содержит много ω -6 ПНЖК, которые могут конкурировать с ω -3 ПНЖК в метаболических реакциях и значимо нивелировать положительные эффекты последних.

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 D, поэтому число принимаемых в день капсул с такими добавками следует ограничить, чтобы избежать передозировки этих витаминов.

Потребление большого количества капсул с рыбьим жиром, чтобы добиться приема требуемых количеств ω -3 ПНЖК, увеличивает общее количество потребляемых жиров, особенно полиненасыщенных. А все ПНЖК подвержены процессу переоксисления, и при недостатке естественных антиоксидантов это ведет к образованию свободных радикалов со сдвигами в сторону повышения атерогенности и канцерогенеза. Эффективность препаратов этой группы обусловлена доказанной зависимостью между соотношением ω -6/ ω -3 ПНЖК и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, показатель ω -6/ ω -3 у жителей Европы и США составляет 50, а смертность – 45%. Эти же показатели у жителей Гренландии составляют соответственно 1 и 7%.

Доказано, что чем ниже соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК в составе липидов диеты у больных, тем выше гипополипидемический эффект.

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/сут. Длительность лечения зависит от степени риска развития гестоза, но не менее 3 мес. Зарубежные препараты с аналогичным процентом содержания ω -3 ПНЖК – Омега-3 (Египет, Япония, США), РВ-1 ЕФА фирмы «En-gich». В последние годы в ряде стран стали производить препараты, содержащие высокий процент (не менее 90) очищенных ω -3 ПНЖК (К – 85, Омакор и др.), лишенных к тому же неприятного вкуса рыбьего жира.

Омакор® – первый и единственный в мире препарат, содержащий в однограммовой капсуле 90% высокоочищенных и концентрированных ω -3 ПНЖК. Почти все ПНЖК Омакора® (84%) представлены ЭПК и ДГК. При обследовании пациентов, принимавших Омакор® в среднем 3,5 года, суммарный показатель частоты осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях оказался ниже, чем в группе плацебо, на 15–16% ($p=0,02$), а риск смерти от этих заболеваний ниже, чем в группе плацебо, на 20–21% ($p=0,006$). Наибольшим было уменьшение риска внезапной смерти – 45% ($p=0,0006$), которое проявлялось уже через 4 мес. лечения. К сожалению, в аннотации отмечено, что этот препарат противопоказан при беременности, грудном вскармливании, требует осторожности в применении совместно с пероральными антикоагулянтами, фибратами, при выраженных нарушениях функции печени, тяжелых травмах, хирургических операциях (в связи с риском увеличения времени кровотечения), у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), у детей и подростков до 18 лет. 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 мес. у пациенток группы высокого риска развития гестоза.

Атероблок, производства Исландии, содержит жир из тушек морских рыб, обитающих в экологически чистых водах. В Атероблоке самое большое по сравнению с аналогами количество ω -3 ПНЖК (не менее 65%). Прием всего 1 капсулы в день обеспечивает около 70% суточной потребности организма человека в ω -3 ПНЖК. Атероблок с успехом применяется для профилактики атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также (в составе комплексной терапии) для их лечения. Атероблок хорошо переносится, безопасен в применении у беременных женщин и людей, ослабленных хроническими заболеваниями. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 14 лет – по 1–2 капсулы в день во время еды. Продол-

жительность курса – 2–3 мес. Противопоказание для применения только одно: индивидуальная непереносимость.

В центральном регионе России предпочтение отдается препарату *эйконол*. Эйконол, полученный по оригинальной технологии из тканевого жира глубоководных морских рыб, содержит до 30% ПНЖК класса ω -3. Добавление 6 г эйконола в сбалансированную по квотам и времени гипокалорийную гипонатриевую диету изменяет соотношение ω -6/ ω -3 с 20,3 до 3,0–6,0. В результате рекомендованного комплексного лечения значительно нормализуются структурно-функциональные свойства биомембран и механизмы поддержания внутриклеточного кальциевого гомеостаза.

На фоне применения Эйконола обогащение пищевого рациона ω -3 кислотами в комплексе с другими компонентами терапии наряду с уменьшением числа эпизодов спонтанного подъема АД и редукцией прироста массы тела обусловило отсрочку клинических проявлений гестоза после 30 нед. у половины пациенток, в то время как в группе с традиционной терапией – лишь у 12% беременных. Частота средне- и тяжелых клинических форм гестоза сокращена в 1,5 раза.

В Северо-Западном регионе России используется *Полиен* – натуральный рыбий жир, обогащенный содержанием 30% ω -3 ПНЖК; производится в Мурманске.

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

Современные исследования показали, что употребление льняного масла в пищу снижает риск инсульта на 37%. По содержанию ненасыщенных жирных кислот льняное масло в 2 раза превосходит рыбий жир. Диетологи обычно рекомендуют льняное масло как самое легкоусвояемое и самое полезное, особенно для людей с нарушением жирового обмена. Ненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в льняном масле, обязательно должны присутствовать в рационе беременных для правильного формирования головного мозга будущего ребенка. Льняное масло помогает нормализовать жировой обмен.

Особенно полезно использовать льняное масло для заправки свежих салатов и винегретов. Его можно смешивать со сметаной, майонезом и другими составляющими для приготовления соусов. Льняным маслом можно заправить любую кашу, вареный картофель, добавлять в первые и вторые блюда. Вкусно и полезно смешивать льняное масло с творогом и зеленью. Льняное масло, полученное холодным прессованием, является незаменимым продуктом в рационе, участвующим во многих обменных процессах организма, необходи-

мым для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Гормональная поддержка процесса плацентации

Как упоминалось в главе II, 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.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA), металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморагий при инвазии трофобласта.

И эстрогены, и прогестерон непосредственно и через простагландины оказывают заметное иммунодепрессивное действие, подавляют продукцию интерферона, дифференцировку и киллерные, т.е. цитотоксические, свойства лимфоцитов, активность плазматических клеток, продуцирующих специфические иммуноглобулины (иммунодепрессивный эффект прогестерона используется в трансплантологии в целях задержки отторжения биотрансплантата). Биологическая целесообразность этих эффектов очевидна, особенно на ранних стадиях беременности, когда еще не сформировались (до 17–20-й недели) преимущественно механические разделительные функции плаценты в отношении двух самостоятельных в иммунном отношении систем. Так же и в последнем триместре, когда и трофические, и разделительные возможности плаценты оказываются недостаточными. Соответственно и пики продукции прогестерона приходятся именно на эти периоды, в то время как для эстрогенов — на 17–20-ю неделю.

В целом, благодаря полноценной плаценте и угнетению специфических иммунных функций достигается состояние взаимной «иммунотерпимости», спасающее плод от преждевременного отторжения.

Обеспечиваемая прогестероном периферическая вазоплегия создает условия для тотального дренирования материнских тканей. Она является фактором, способствующим мобилизации энергетических

ресурсов и пластического материала женщины в центральный кровоток, непрерывно опустошаемый растущим и развивающимся плодом. Чем выраженнее дефицит белка, тем выше концентрация свободного прогестерона, тем выраженнее вазоплегия и дренирование материнских тканей.

При плацентации благодаря активированию прогестероном достигается мобилизация клеточных энергетических ресурсов. Одновременно снижается тонус не только гладкой мускулатуры сосудов и миометрия (условие для продолжения беременности), но нарушается работа обширного рецепторного аппарата. Снижается чувствительность ренинобразующих миоэпителиальных клеток юкстагломерулярного аппарата почек к деполяризующим влияниям натрия первичной мочи. Параллельно изменяется работа натрийсохраняющих механизмов, что в совокупности с вышеописанным действием эстрогенов на катион- и водоадсорбционную способность соединительной ткани ведет к уменьшению концентрации натрия в плазме, гипоосмии (матери и новорожденного), гиповолемии. Эти состояния являются активизирующими стимулами в отношении эндокринных аппаратов щитовидной железы, надпочечников и, наконец, задней доли гипофиза. Активируется ренин-ангиотензин-альдостероновое звено в системе стабилизации водного состояния организма женщины, усиливается продукция глюкокортикоидов. Главное в том, что эндокринная регуляция переводится на более напряженный, высокий и неустойчивый уровень, требующий, как и любое другое функционирование, усиленного энергетического и пластического обеспечения.

Вазоплегический, релаксирующий и сдерживающий анаболизм эффекты прогестерона в организме матери противоположны анаболическому и вазопрессивному действию эстрогенов. Это позволяет считать эстрогены и прогестерон антагонистической, а следовательно, и регулирующей парой в отношении разных сторон обмена веществ. Присутствие плода, интенсивно поглощающего питательные вещества, минералы, микроэлементы и витамины из материнского кровотока, ведет к диссоциации точек приложения анаболического и катаболического эффектов этих гормонов: первые смещаются к плоду, а вторые — к матери.

Неблагополучное развитие беременности на ранних сроках может быть обусловлено не только недостаточной продукцией прогестерона, но и снижением количества и нарушением синтеза рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии. Недостаточность рецепторного аппарата возникает на фоне хронических воспалительных процессов, изменений в матке после внутриматочных манипуляций, тяжелых соматических заболеваний, анатомических изменений внутренних половых органов.

Нарушение развития и инвазии плодного яйца приводит к различным осложнениям беременности, в том числе к гестозу. Было отмечено

но, что среди пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре у 46% впоследствии развился гестоз различной степени тяжести.

Беременность у этих пациенток развивается изначально на неблагоприятном фоне и часто сопровождается нарушением формирования плаценты и плацентарной недостаточностью. При отсутствии своевременного лечения прогрессирование плацентарной недостаточности приводит к стойкому и в ряде случаев необратимому снижению концентрации прогестерона, что, по мнению некоторых исследователей, является основной причиной прерывания беременности во второй половине.

К натуральным прогестагенам относится лишь прогестерон. В России он выпускается в масляном растворе (1%, 2,5%) для внутримышечного применения. В 1999 г. в России зарегистрированы препараты прогестерона для орального и вагинального применения. Поскольку натуральный прогестерон плохо всасывается в ЖКТ, создание микронизированного прогестерона позволило улучшить его всасывание как в ЖКТ, так и во влагалище.

Утрожестан — микронизированный натуральный прогестерон для орального и вагинального применения, выпускается в мягких желатиновых капсулах по 100 мг. Он создан французскими учеными и применяется в клинической практике с 1980 г. во многих странах мира. Он обладает всеми свойствами природного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, АД и систему гемостаза, имеющегося в той или иной степени у синтетических аналогов.

Прогестерон, входящий в состав Утрожестана, получают из растения *Dioscorea sp.* Это единственный в мире прогестерон, произведенный из растительного сырья. Его химическое строение идентично химической структуре прогестерона, секретируемого желтым телом, а растительное происхождение позволяет избежать развития побочных эффектов, связанных с применением химически синтезированного прогестерона. Арахисовое масло, которым окружены молекулы прогестерона, улучшает абсорбцию препарата в пищеварительном тракте, микронизированная форма способствует большей биодоступности прогестерона, а желатиновая капсула позволяет применять препарат интравагинально и перорально.

Утрожестан в полной мере обладает свойствами эндогенного прогестерона. Он является аналогом натурального прогестерона, имеет те же метаболиты, что и натуральный прогестерон, действует как на уровне матки, так и на системном уровне. Препарат имеет прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый, антиандрогенный, токолитический, седативный, положительный нейротропный и термогенный эффекты. Системные эффекты Утрожестана включают также протекцию в отношении эндотелия, регуляцию апоптоза и ингибцию реакции отторжения плода. Он способствует наступлению

беременности, подготавливает эндометрий к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Как и эндогенный прогестерон, Утрожестан повышает температуру тела и оказывает седативное действие, больше выраженное при пероральном применении.

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 нед. беременности. Назначение поддерживающей дозы утрожестана в 200–300 мг/сут. в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпа, магне В₆) способствует благоприятному течению беременности без терапии β-миметиками. При отсутствии клинических симптомов угрозы прерывания беременности с целью профилактики гестоза Утрожестан назначается в минимальных дозировках (1–2 капсулы в сутки).

Антиоксиданты

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, антиоксиданты ингибируют модификацию ЛПНП, уменьшают их поступление в артериальную стенку и, таким образом, препятствуют развитию атеросклероза. Понижение концентрации липидов в крови влечет за собой и снижение продуктов перекисного окисления липидов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий. Антиоксиданты защищают ЛПНП от перекисного окисления, а значит, и от интенсивного захвата ЛПНП макрофагами, уменьшая, таким образом, образование пенистых клеток, повреждение эндотелия и возможность инфльтрации интими липидами.

Свободные перекисные радикалы инактивируют NO-синтазу. Этот эффект лежит в основе положительного влияния антиоксидантов на тонус-регулирующую функцию эндотелия.

Одним из наиболее известных антиоксидантов является витамин E (α-токоферол). Проведен целый ряд исследований, в которых продемонстрировано, что витамин E 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 C), которая также значительно уменьшает чувствительность ЛПНП к окислению. Аналогичный эффект в отношении ЛПНП оказывает и β-каротин (провитамин A), так что он тоже может рассматриваться как одно из средств профилактики атеросклероза. Длительное использование комбинации витаминов C и E в профилактических целях снижает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии на 53%.

В главе VI обсуждался вопрос о принципах проведения антиоксидантной терапии, о необходимости комплексного и комбинированного применения препаратов. К таким антиоксидантным препаратам можно отнести многие комплексы поливитаминов.

К комплексным природным антиоксидантам, безопасным для применения с I триместра беременности, относятся некоторые растительные препараты.

Хофитол – экстракт листьев артишока. Широко применяется в Европе и во всем мире с 1924 г., а в России – с 1960 г. Лекарственное средство растительного происхождения. Фармакологическое действие обусловлено комплексом биологически активных веществ, содержащихся в листьях артишока. Хиеронимус Бок опубликовал в 1630 г. подробное описание артишока и указал на силу и действие экстракта: «Служит для излечения засоренной печени и почек, а также водянки». Майер и Фрелих: «Цветочная верхушка этого растения (артишока) приводит в движение пищеварительные соки. Это растение было пищей королей и богатых людей».

Активные компоненты, обуславливающие системное действие хофитола:

- каффеолихиновые кислоты;
- флавоноиды;
- секвитерпенлактон;
- инулин;
- ферменты цинараз;
- витамины группы А, В, С, макро- и микроэлементы, включая Fe, P, Mn.

Содержащиеся в артишоке (*Cynara scolymus*) цинарин с каффеолихиновыми кислотами оказывают желчегонное и гепатопротективное действие; флавоноиды, Se и Mn улучшают окислительно-восстановительные процессы в клетках; инулин, аскорбиновая кислота, каротин, витамины В₁ и В₂ способствуют нормализации обменных процессов; секвитерпенлактон улучшает фильтрационную способность почек.

Хофитол увеличивает выработку коферментов гепатоцитами и оказывает влияние на метаболизм липидов, холестерина и кетонных тел. Обладает детоксицирующим действием на паренхиму печени или почек при терапии антибиотиками. Способствует выделению из организма токсинов (в том числе нитросоединений, алкалоидов, солей тяжелых металлов).

Хофитол способствует образованию НАДФ 2 – энзима, играющего одну из основных ролей в белковом, жировом, углеводном обмене. Имеет выраженное холеретическое действие (увеличение объема выделяемой желчи на 30% и увеличение секреции солей желчных кислот на 15%) и холекинетический эффект (стимуляция моторики желчевыводящих путей); рекомендуется для лечения диспепсии в тех случаях,



Рис. 31. Механизм антиоксидантного действия хофитола.

когда в основе ее лежат дискинезия желчевыводящих путей и нарушения усвоения жиров.

Известно свойство артишока снижать уровень холестерина в крови. В целой серии работ, выполненных в Германии, Голландии и Италии, было продемонстрировано снижение уровня сывороточного холестерина на 31–59% (у больных с гиперхолестеринемией различных типов) и триглицеридов – на 82%. Одним из основных механизмов гипохолестеринемического действия хофитола считается сдерживание синтеза холестерина.

Защитное полиорганное действие хофитола обусловлено антиоксидантным воздействием препарата (рис. 31).

Хофитол способствует элиминации токсических веществ медикаментозного и алиментарного происхождения путем связывания глюкуроновых и сульфогрупп. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об ускорении выведения с мочой токсических продуктов метаболизма барбитуратов и алкоголя.

Эффективность противозотемического действия хофитола изучалась российскими врачами у больных с хронической почечной недостаточностью, вызванной хроническими формами гломерулонефрита и пиелонефрита. Выявлено благоприятное влияние препарата как на клинические, так и на биохимические показатели: отмечено снижение мочевины крови на 32,2%, креатинина – на 29%.

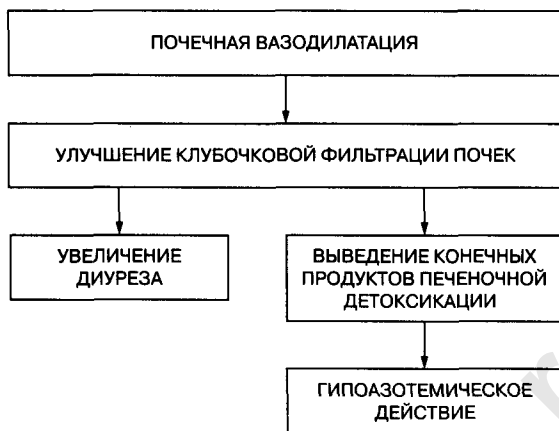


Рис. 32. Механизм лечебного воздействия хофитола на почки.

Действие хофитола на выделительную функцию почек (рис. 32):

- 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.

Все вышеперечисленное обуславливает эффективность хофитола для профилактики гестоза и включение его в комплекс терапевтических средств. Опубликованы многочисленные работы об успешном применении хофитола для профилактики и лечения гестоза.

С целью профилактики гестоза рекомендуется применение хофитола по 2–3 таблетки 3 раза в день в течение 20–30 дней в I, II и III триместрах беременности.

При лечении гестоза: 5–10 мл внутривенно капельно в течение 5–10 дней (в зависимости от тяжести состояния) с одновременным приемом 2 таблеток 3 раза в день в течение 20 дней.

Канефрон®Н – комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий экстракты травы золототысячника, корня любистока лекарственного и листьев розмарина. Все три лекарственных растения содержат фенолкарбоновые кислоты, любисток и розмарин – эфирные масла, золототысячник – горечи, любисток – фталиды, розмарин – флавоноиды. Комплекс этих биологиче-

Таблица 36

Фармакологические свойства Канефрона®Н

	Золототысячник (Herba Centaurii)	Любисток (Radix Levistici)	Розмарин (Folia Rosmarini)
Активные вещества	Фенолкарбоно- вые кислоты Горечи	Фенолкарбоно- вые кислоты Эфирные масла Фталиды	Фенолкарбоно- вые кислоты Эфирные масла Флавоноиды
Действие			
Диуретическое	X	X	X
Спазмолитическое		X	X
Антибактериальное	X	X	X
Вазодилататорное	X	X	
Противовоспалительное			X

ски активных веществ определяет фармакологические эффекты препарата (табл. 36).

Как доказано многочисленными наблюдениями, Канефрон оказывает достаточно выраженное спазмолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное, антибактериальное и диуретическое действие. Следует, кроме того, отметить, что Канефрон повышает рН мочи, поддерживая его 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 антипротенирующее действие.

Отмечено, что Канефрон:

- Потенцирует эффект терапии антибиотиками.
- Не имеет противопоказаний.
- Применяется для лечения гестоза у беременных женщин.
- Уменьшает проницаемость капилляров канальцевой системы и гломерулярного аппарата почек.

Диуретическое действие Канефрона представлено на рисунке 33.

Е.В.Мозговая и Л.В.Печерина (2000) провели исследование эффективности применения препарата Канефрон®Н для лечения и профилактики гестоза в сравнении с традиционной терапией (эуфиллином по 0,15 г *per os* 3 раза в день в сочетании с инфузионной терапией мафусолом+эуфиллином и/или тренталом). С целью профилактики и лечения легких форм гестоза у беременных с заболеваниями почек Канефрон принимался внутрь по 50 капель 3 раза в день в течение 14–50 дней; длительность применения препарата зависела от времени проявления симптомов гестоза и патологического процесса в почках.

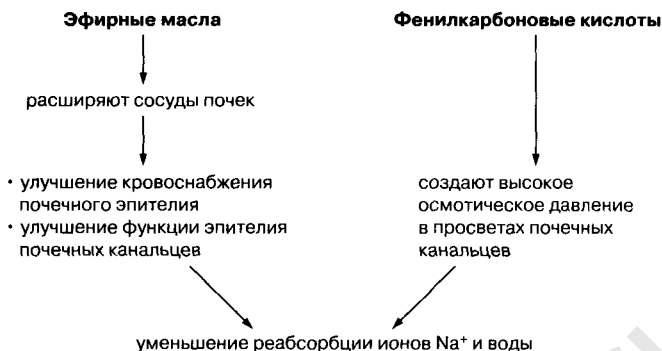


Рис. 33. Диуретическое действие Канефрона.

У всех беременных на фоне применения Канефрона наблюдалось улучшение общего самочувствия: исчезновение дизурических явлений и тянущих болей в пояснице. Объективно наблюдалось уменьшение отеков, увеличение суточного диуреза на $193,9 \pm 26$ мл. У 55% пациенток отмечено снижение массы тела на 200–300 г в неделю, у 25% пациенток масса тела не нарастала, у остальных 20% наблюдалась физиологическая прибавка веса. На фоне лечения Канефроном не выявлена протеинурия; отмечено снижение удельного веса мочи на $7,4 \pm 1,8$. Отмечалось полное исчезновение солей в мочевом осадке.

У 84% беременных применение Канефрона позволило не применять перорально эуфиллин и инфузионную дегидратационную терапию.

В 16% случаев у беременных с аномалией развития почек и имевшимся при поступлении обострением хронического пиелонефрита прием Канефрона был начат совместно с антибактериальной и инфузионной терапией. Только у одной беременной с гестозом легкой степени, развившемся на фоне аномалии развития почек и хронического пиелонефрита, для достижения эффективного результата лечения потребовалось проведение длительной инфузионной терапии тренталом, эуфиллином и мафусолом.

Ни у одной из пациенток, получавших Канефрон, не наблюдалось побочных эффектов от проводимой терапии. Беременные отмечали комфортность данного вида лечения.

У 70% пациенток, получавших Канефрон с целью профилактики с 14–16 нед. беременности повторными курсами вплоть до родоразрешения, не наблюдалось признаков гестоза. В трети случаев имел место кратковременный и не потребовавший инфузионной терапии гестоз легкой степени. Наблюдалось увеличение диуреза на $163,6 \pm 21$ мл и физиологическая прибавка веса. Протеинурия в данной группе беременных также отсутствовала; наблюдалось снижение удельного ве-

са мочи на $5,6 \pm 1,9$; в процессе лечения не отмечено существенного изменения количества солей в мочевом осадке.

Таким образом, было показано, что применение Канефрона при сочетанном гестозе на фоне почечной патологии способствует быстрому клиническому улучшению состояния беременной: купированию болевого синдрома со стороны мочевыводящих путей, уменьшению отеков, снижению патологической прибавки веса, снижению лейкоцитурии и исчезновению солей в мочевом осадке. В подавляющем большинстве случаев сочетанного гестоза на фоне почечной патологии Канефрон может использоваться в качестве монотерапии.

Канефрон имеет преимущество перед синтетическими препаратами в силу своего растительного происхождения, может длительно применяться при беременности без ущерба для матери и плода. Заблаговременное и длительное применение препарата у беременных с почечной патологией может способствовать профилактике развития гестоза.

Комплексное диуретическое, спазмолитическое и дезинфицирующее действие данного фитопрепарата, а также простота применения делают его комфортным и наиболее приемлемым для беременных.

По сравнению с традиционной терапией у данной категории больных применение Канефрона не уступает, а по целому ряду параметров является более эффективным. Высокая эффективность препарата позволяет считать его патогенетическим методом лечения гестоза при наличии заболеваний почек.

Иммуномодуляторы

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

В связи с тем, что практически во всех иммунных процессах участвуют ферменты, использование системной энзимотерапии открывает огромные возможности для профилактики (и даже лечения легких форм) гестоза.

Протеолитические энзимы:

- оказывают воздействие на отдельные компоненты системы иммунитета, включая иммунокомпетентные клетки, антитела, комплемент и др.;
- влияют на клетки мононуклеарной фагоцитарной системы, оказывая прямое стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов, естественных киллеров, других фагоцитов.

Модулирующее воздействие протеолитических энзимов, включая препараты системной энзимотерапии, проявляется в достижении не-

обходимой (оптимальной) 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.

Основными препаратами системной энзимотерапии, используемыми в медицинской практике в России, являются Вобэнзим и Флогэнзим (табл. 37).

Так как энзимы являются макромолекулами, резорбции в кишечнике подвергается лишь небольшая их часть (7–44%). Показано, что из кишечника резорбируется только 26% трипсина, 14% химотрипсина, 18% панкреатина, 6% папаина. Поэтому для достижения необходимой дозы энзимов на разовый прием назначают 5 и более таблеток.

Энзимы, содержащиеся в названных препаратах, как и другие высокомолекулярные комплексы, дольше задерживаются и накапливаются в опухолях, в областях воспаления и тромбоза, что связано с гиперваскуляризацией этих участков за счет ангиогенеза, замедления кровотока, повышения сосудистой проницаемости. Это обеспечивает пролонгированный эффект системной энзимотерапии.

Таблица 37

Состав ферментных препаратов

Состав	Вобэнзим	Флогэнзим
Панкреатин	100 мг	—
Папаин	60 мг	—
Бромелаин	45 мг	90 мг
Липаза	10 мг	—
Амилаза	10 мг	—
Трипсин	24 мг	48 мг
Химотрипсин	1 мг	—
Рутозид	50 мг	100 мг

Представляя собой смеси гидролитических ферментов растительного и животного происхождения, полиферментные препараты благодаря эффективному иммуномодулирующему, противовоспалительному, фибринолитическому и противоотечному действиям зарекомендовали себя как весьма действенное средство для профилактики и лечения гестоза. Важным свойством протеолитических энзимов является их воздействие на систему гемокоагуляции, и в первую очередь – способность растворять отложения фибрина в сосудах, тем самым восстанавливая периферический кровоток (в случаях синдрома ДВС), облегчая разрушение тромбов (в случаях тромбоза, тромбоэмболических осложнений). Известно, что полиферментные препараты нормализуют агрегационную активность тромбоцитов путем снижения продукции тромбксана или прямого блокирования АДФ-индуцированной агрегации, уменьшают влияние молекул адгезии, а также повышают способность эритроцитов изменять свою форму. Понижая вязкость крови, энзимы способствуют улучшению кровоснабжения органов и тканей и, соответственно, их трофики. Природное происхождение и безопасность метода системной энзимотерапии открывают широкие возможности для его использования при коррекции нарушений гемостаза у беременных с гестозом.

К.А.Габелова (2002) исследовала эффективность применения Вобэнзима у беременных с гестозом. Энзимотерапию проводили на фоне общепринятого лечения гестоза (спазмолитики, гипотензивные препараты, магнезиальная терапия, солевые растворы, седативные средства). Вобэнзим назначали в течение 2–3 нед. в дозе 15 драже в сутки. Группу сравнения составили 28 беременных с гестозом легкой степени тяжести, получавших только обычную терапию. Срок гестации, при котором была начата терапия, в обеих группах составлял 35–37 нед.

В последах женщин, родивших после курса терапии Вобэнзимом, в 1,5 раза реже обнаруживались Ig классов А и G и почти в 2 раза реже встречались IgM. В периферических отделах плаценты и внеплацентарных оболочках у пациенток, получавших Вобэнзим, наблюдалось снижение частоты обнаружения Ig всех трех классов в отличие от частоты их обнаружения в группе сравнения. Частота обнаружения фиксированных ИК в последах женщин основной группы была в 2,5 раза меньше ($p < 0,01$), чем в последах женщин группы сравнения. При этом на фоне лечения Вобэнзимом наименьшая частота обнаружения ИК наблюдалась во внеплацентарных оболочках, тогда как в группе сравнения, напротив, ИК чаще обнаруживали во внеплацентарных оболочках и периферических отделах плаценты (см. табл. 38).

Более выраженное влияние системной энзимотерапии наблюдалось в периферических отделах плацент и во внеплацентарных оболочках, т.е. именно в тех участках, которые подвержены при гестозе наибольшим патологическим изменениям.

Таблица 38

Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последах обследованных женщин

Локализация иммунных комплексов в плаценте и оболочках	Группа сравнения (общепринятое лечение), n=28		Основная группа (лечение в комбинации с Вобэнзимом), n=17	
	абс. число	%	абс.	%
Центральная часть	5	17,8±7,2	5	29,4±11,0
Периферическая часть	18	64,3±9,1	4	23,5±10,3*
Внеплацентарные оболочки	19	67,9±8,8	3	17,6±9,2*
Всего	23	82,1±7,2	5	29,4±11,0*

Примечание: * – отличие от показателя в группе сравнения при $p < 0,01$.

При гистологическом исследовании плацент женщин основной группы выявлено значительное уменьшение инволютивно-дистрофических процессов в отличие от плацент женщин группы сравнения. Реже, чем в группе сравнения, в плацентах женщин с гестозом встречались массивные отложения фибриноида с ворсинами, замурованными в фибриноид, дистрофия синцитиотрофобласта (29,4 и 42,9% соответственно), очаговые разрушения синцития ($p < 0,05$). В основной группе патологическая незрелость ворсин хориона имела только в одном случае, тогда как в группе сравнения – в четверти наблюдений. Плацентарная недостаточность, по результатам клинико-морфологического исследования, была выявлена в 58,8% случаев в основной группе и в 42,9% в группе сравнения. В основной группе несколько чаще встречалась компенсированная плацентарная недостаточность в отличие от группы сравнения, где компенсированная и субкомпенсированная плацентарная недостаточность была представлена с одинаковой частотой.

Применение системной энзимотерапии при гестозе дало положительный клинический эффект, проявляющийся в быстром уменьшении отечного синдрома, исчезновении или уменьшении протеинурии у большинства беременных. В родах у этих женщин значительно реже отмечалось ухудшение течения гестоза с повышением АД. Применение Вобэнзима привело к уменьшению частоты гипоксии плода в родах и, как следствие, к улучшению состояния новорожденных.

Клиническая эффективность Вобэнзима сочетается со значительным снижением частоты выявления фиксированных иммунных комплексов в тканях последа и уменьшением инволютивно-дистрофических процессов в плаценте. Последнее, по-видимому, и приводит к улучшению состояния плода и новорожденного у матерей с гестозом. Эти данные позволяют патогенетически обосновать применение

системной энзимотерапии в комплексной профилактике гестоза и рекомендовать ее женщинам с хроническими воспалительными заболеваниями и прегестозом.

Курс терапии Вобэнзимом — 5 таблеток 3 раза в день, начиная с 20 нед. беременности; продолжительность — не менее 2–3 нед. Необходимость повторного курса зависит от активности очагов инфекции в организме и частоты рецидивов. Так, при пиелонефрите, осложняющем беременность, рекомендуется назначать Вобэнзим (в дозе 5 таблеток 3 раза в день) в течение 3–4 нед. в сочетании с антибактериальной терапией. Для лечения хронического пиелонефрита можно рекомендовать проведение повторных месячных курсов приема Вобэнзима (используются те же дозы).

В литературе имеются положительные отзывы о препарате *Имунофан*. Это и иммуномодулятор, и одновременно индуктор интерферона. Его особенность в том, что сниженные параметры он активизирует, а повышенные — снижает.

Имунофан обладает и детоксикационным, гепатопротективным действием, инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения. Различают 3 фазы его действия: быструю — в первые 2–3 часа и длительностью 2–3 сут. после введения; среднюю — с 3 до 10 сут.; медленную — с 10 сут. до 4 мес. В первые часы проявляется детоксикационный эффект препарата, усиливается антиоксидантная защита, нормализуется перекисное окисление липидов, ингибируется распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты. В течение средней фазы усиливается фагоцитоз и происходит гибель внутриклеточных бактерий и вирусов: В результате активации фагоцитоза возможно незначительное обострение хронического воспаления, поддерживаемого за счет персистенции вирусных или бактериальных антигенов. При медленной фазе проявляется иммунорегуляторное действие препарата — восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Имунофан назначают внутримышечно или подкожно по 1 мл 0,005% раствора 1 раз в день через 2 дня — всего 10–15 инъекций. Препарат можно вводить по другой схеме — во II и III триместрах курсами внутримышечно по 1 мл ежедневно, всего 5–10 инъекций, в зависимости от клинической ситуации: при обострении вирусно-бактериальной инфекции, осложненной пролабированием плодного пузыря, при истмико-цервикальной недостаточности, подозрении на хориоамнионит, повышении содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови и/или в слизи цервикального канала, при острых респираторных вирусных инфекциях.

Препарат противопоказан только при резус-конфликтной беременности.

Ряд разрешенных при беременности иммуномодуляторов ограничен и в основном представлен вагинальными и ректальными свечами.

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.

Препарат давно и хорошо известен акушерам, применяется широко, в том числе для повышения эффективности антибактериальной терапии. Виферон продемонстрировал высокую эффективность в комплексном лечении гестационного пиелонефрита. Так, положительное действие его проявилось, в частности, в снижении вдвое частоты гестозов.

Препарат «*Киферон, суппозитории*» (действующее начало — рекомбинантный человеческий интерферон и комплексный иммуноглобулиновый препарат). Его назначают интравагинально в суточной дозе 2–4 суппозитория в 2 приема с интервалом 10–12 ч в течение 10 дней. Отмечается достоверное снижение количества и выраженности клинических проявлений по сравнению с больными, получающими стандартное лечение.

Свечи *Генферон* содержат в одном суппозитории: интерферон человеческий рекомбинантный α -2 (250 000, 500 000 и 1 000 000 МЕ); таурин — 0,01 г; анестезин 0,055 г.

Используются в составе комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта: генитальный герпес, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, рецидивирующий вагинальный кандидоз, гарднереллез, трихомониаз, папилломавирусные инфекции, бактериальный вагиноз, эрозия шейки матки, цервицит, вульвовагинит, бартолинит, аднексит, простатит, уретрит, баланит, баланопостит.

Способ применения и дозы: по 1 суппозиторию (250 000 или 500 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) 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 мес.

Допускается применение во второй половине беременности.

Дезагреганты

Кохрэйновская база данных опубликовала систематический обзор эффективности и безопасности антитромбоцитарных средств (в основном аспирина) для профилактики гестоза. Было показано, что использование аспирина связано с уменьшением на 15% риска гестоза (32 исследования с участием 29 331 женщины). Уменьшение частоты гестоза возрастало еще больше в исследованиях (без плацебо-контроля) при увеличении дозы аспирина и при начале лечения на более раннем сроке беременности. Также было отмечено уменьшение на 7% частоты родоразрешения до 37 нед. беременности (23 испытания —

28 268 женщин) и уменьшение на 14% перинатальной смертности (30 исследований — 30 093 женщины). Однако профилактика аспирином не привела к значительным изменениям частоты рождения маловесных детей, случаев досрочного прерывания беременности и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Рецензенты Кохрэйновской базы данных заключили, что, несмотря на потенциальные благоприятные тенденции при применении аспирина в целом, невозможно дать ясные рекомендации по дозам и показаниям при профилактике гестоза.

Аспирин в низкой дозировке исправляет соотношение простаглицлин/тромбоксан А₂. Однако это соотношение — не единственный, и, конечно, не главный патогенетический биохимический путь развития гестоза. Другие исследователи подчеркнули, что доза аспирина должна быть достаточно высока, чтобы ингибировать плацентарную синтазу и, таким образом, главную часть плацентарной продукции липидных пероксидов. Следует также учитывать другие противовоспалительные эффекты аспирина. Необходимость более высокой дозы аспирина поддерживается несколькими исследованиями, использующими биохимический или клинический аспекты. Таким образом, неясно, является ли применение аспирина в ранние сроки беременности в адекватной дозе эффективным способом профилактики гестоза. Мультицентровое исследование этого вопроса происходило также во Франции. Аспирин в низкой дозе применялся в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами. Дополнение кетансерина к аспирину привело к существенному уменьшению частоты развития гестоза и регрессии умеренно выраженной гипертензии во II триместре беременности.

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 имеют место управляемая инактивация тромбоцитов, сбалансированное влияние на соотношение простаглицлин/тромбоксан. Курсы приема курантила могут быть более длительными, чем курсы других дезагрегантов — до 1 мес., и повторяться 2–3 раза во время беременности (см. главу VI).

Антикоагулянты

Патогенетическое действие антикоагулянтов, представляющих по химическому строению гликозаминогликаны и защищающих эндотелий от повреждения в естественных условиях, подробно освещено в главе VI. Клексан, фраксипарин и фраксипарин для профилактики гестоза у беременных в группе высокого риска используют в минимальной дозировке — по 2500 МЕ подкожно 1 раз в день в течение 5–10 дней. Тем не менее, несмотря на отсутствие необходимости по-

стоянного контроля показателей коагулограммы при терапии НМГ, амбулаторное применение этих препаратов затруднено в связи с общепринятыми необходимыми условиями, требуемыми для проведения инъекций.

Данные, представленные в главе VI, позволили нам сделать вывод, что максимальные защитные для эндотелия свойства проявляют антикоагулянты с достаточно большой молекулярной массой (а НМГ с наиболее короткой цепью гепариновой фракции лучше проявляют себя в циркулирующей крови). В качестве эндотелиопротектора наиболее оптимальным сочетанием достоинств НФГ и НМГ при минимуме побочных эффектов обладает гепариноид сулодексид. Кроме того, в связи с сульфатированием его фракций этот препарат в отличие от классических НМГ имеет пероральную, капсульную, форму применения. Широкие возможности для амбулаторного применения ставят сулодексид вне конкуренции в качестве патогенетического профилактического средства коррекции эндотелиальной дисфункции.

Исходя из собственных данных об успешном применении сулодексида в комплексном лечении различных форм гестоза, нами была изучена эффективность применения этого комплексного гликозаминогликана с целью профилактики развития гестоза. С этой целью была отобрана группа беременных (40 пациенток) с высоким риском развития гестоза ввиду существующей соматической патологии: СД I типа (15), ГБ I–II стадии (15), хронического пиелонефрита (10). Терапия сулодексидом начиналась во II триместре беременности (с $23 \pm 3,4$ нед.), когда еще не диагностировались клинические проявления гестоза. Все пациентки получали сулодексид в пероральной форме по 250 ЛЕ дважды в день с минимальной длительностью 30 дней. При необходимости терапия продолжалась до 3 курсов непосредственно до момента родоразрешения. Группу сравнения составили 87 пациенток с соматической патологией (28 – с СД I типа, 30 – с хроническим пиелонефритом и 29 – с ГБ I–II степени тяжести), не получавших специальной терапии.

В результате проведенного лечения в конце III триместра беременности у 6 пациенток, получавших сулодексид, клинических проявлений гестоза не было выявлено, еще у 10 беременных наблюдались отеки, у 24 развился гестоз легкой степени. При этом среди пациенток с ГБ легкий гестоз развился у 100% беременных, среди пациенток с СД у 4 (26,7%) симптомов гестоза не отмечено, у 5 (33,3%) – отмечено присоединение отеков и у 6 (40%) развились симптомы гестоза легкой степени. Среди пациенток с хроническим пиелонефритом у 2 (20%) симптомов гестоза не отмечено, у 5 (50%) наблюдались отеки беременных, у 3 (30%) легкий гестоз (рис. 34).

В группе беременных, получавших сулодексид, у 40% не развился гестоз по сравнению с 32% у пациенток без патогенетической профилактики. Частота развития легкого гестоза наблюдалась даже чаще,

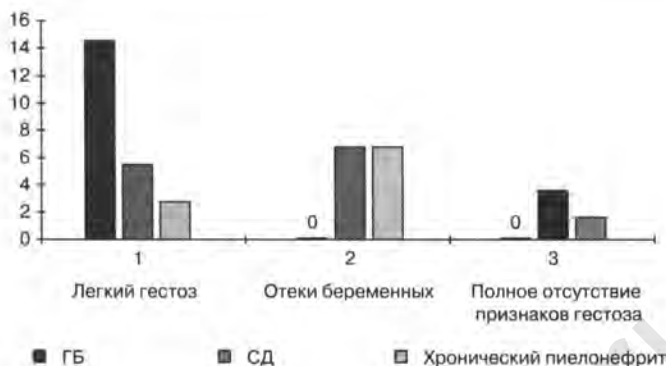


Рис. 34. Частота развития гестоза (%) у беременных с различной соматической патологией при профилактическом назначении сулодексиде.

чем в группе сравнения, однако отмечено полное отсутствие развития его тяжелых форм (гестоза средней и тяжелой степени, преэклампсии) по сравнению с пациентками, которым сулодексид не назначался. Данные представлены на рисунке 35.

При изучении лабораторных показателей состава крови, ее биохимических параметров у беременных группы профилактики с развившимся легким гестозом не было выявлено различий по сравнению с беременными, не получавшими антикоагулянты. Однако по данным показателей свертывающей системы крови, при легком гестозе отме-



Рис. 35. Частота развития гестоза у беременных группы риска.

чалась тенденция к более низкому уровню фибриногена в крови у пациенток, получавших сулодексид. Интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была достоверно ниже у беременных, принимавших сулодексид, в подгруппе с СД. Изменение интенсивности агрегации при другой соматической патологии в обеих группах не происходило.

Исследование показателей функциональной системы мать–плацента–плод показало, что среди 24 беременных с гестозом, получавших профилактически сулодексид, только у 2 (8,3%) беременных с ГБ Па стадии диагностирована хроническая плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода I степени. А у беременных с гестозом, не получавших специального лечения, хроническая плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода I и II степени была диагностирована в 6 случаях (20,7%) у беременных с ГБ и в 5 случаях (17,9%) у беременных с гестозом на фоне СД I типа.

Более благоприятные показатели состояния плода сопровождались и более благополучным исходом родов для новорожденного, что представлено в таблице 39.

Положительные клинические результаты профилактики гестоза подтверждались значительно более низким уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции в основной группе, что представлено в таблице 40.

Приведенные результаты нашего исследования убедительно показывают, что профилактическое назначение сулодексида беременным с соматической патологией, предрасполагающей к развитию гестоза, вследствие коррекции эндотелиальной дисфункции приводит к сни-

Таблица 39

Исходы беременности для матери и плода у беременных с легким гестозом без профилактики и получавших сулодексид

Клинический показатель	Без профилактики, n=59	С применением сулодексида, n=24
Досрочно родоразрешено	22%	12,5%
Срок беременности, нед.	33,0±2,0	35,1±1,3
Оценка по шкале Апгар	5,5±0,9	7,3±0,5
Масса тела новорожденного, г	2075,0±556,4	2456,7±428,3
Длина тела, см	44,4±4,4	47,3±0,5
Интенсивная терапия, %/число суток	22	12,5
	5,8±0,9	3,5±0,7*
ИВЛ, % детей	12	0

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой без профилактики гестоза.

Таблица 40

Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных с легким гестозом и соматической патологией без профилактики и получавших сулодексид

Маркеры эндотелиальной дисфункции		СД (n=4/6)	Пиелонефрит (n=8/10)	АГ (n=15/15)
Фактор Виллебранда, %	без лечения	160,0±14,0	159,0±23,1	149,0±27,2
	сулодексид	121,1±9,6*	108,5±10,7*	144,5±26,8
Количество эндотелиоцитов, ·10 ⁴ /л	без лечения	26,3±6,8	11,2±4,5	14,3±4,2
	сулодексид	18,2±3,0	11,5±2,1	9,7±4,0

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой без профилактики гестоза.

жению частоты развития тяжелых форм гестоза и более благополучным перинатальным показателям.

Препарат показал абсолютную безопасность в плане геморрагических осложнений и отсутствие побочных эффектов, таких как гепарининдуцированная тромбоцитопения, токсическое воздействие на функцию печени и геморрагические осложнения.

Сулодексид, имеющий наибольшую молекулярную массу среди НМГ и проявляющий себя как наиболее сильный эндотелиопротектор, показал эффективность при гестозе легкой и средней степени тяжести, а также при профилактике гестоза, а дополнительная фракция дерматан-сульфата обусловила его нефропротекторный эффект и эффективность в лечении и профилактике гестоза на фоне СД и заболеваний почек.

* * *

Снижение рождаемости, наблюдающееся в России в последние десятилетия, является серьезной национальной проблемой. В связи с этим первостепенной задачей акушерства является уменьшение частоты невынашивания беременности, снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

Выявление пациентов группы риска по развитию гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза помогут пролонгировать беременность и снизить частоту тяжелых форм гестоза и тем самым – досрочных прерываний беременности, производимых в связи с нарастанием тяжести гестоза.

Мы надеемся, что представленная в этом издании информация, призывающая к современным методам диагностики гестоза, правильной постановке диагноза, выбору рациональной тактики ведения и медикаментозной терапии, позволит существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

Рекомендуемая литература

- Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О., Абдуллаев Д.Н.* Ведение беременности и родов высокого риска. – СПб., 1995. – 190 с.
- Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство. – СПб.: Н.-Л, 2002. – 432 с.
- Айламазян Э.К., Костюшов Е.В., Джанашия М.М., Омелянюк Е.В.* Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма // СПб.: Изд-во «Петрополис», 2001. – 63 с.
- Алиханова З.М.* Патогенетическое обоснование применения гепарина в комплексном лечении позднего токсикоза беременных // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1984.
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.* Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Рос. кард. журн. – 2005. – №1. – С. 47–54.
- Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А.* Артериальная гипертония. Справочное руководство для врачей «Р-ВРАЧ». – М.: Ремедиум, 1999. – 139 с.
- Аржанова О.Н., Минин Н.Б., Абрамченко В.В.* Катехоламинергический статус при беременности и родах с поздним токсикозом // Сб. труд. XXII междунар. конгр. по патофизиологии беременности. – Будапешт, 1990. – С. 36–41.
- Аржанова О.Н.* Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // Вестн. росс. ассоциации акуш.-гин. – 1998. – №4. – С. 48–51.
- Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Тышкевич О.В.* Комплексная терапия плацентарной недостаточности у беременных с наличием в крови антифосфолипидных антител // Акуш. и гин. – 2004. – №6. – С. 50–51.
- Астахова А.В., Лепяхин В.К.* Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
- Балахонова Т.В.* Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. ... докт. мед. наук. – М., НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, РКНПК МЗ РФ, 2002. – 161 с.
- Барабашкина А.В., Верткин А.Л., Ткачева О.Н. и др.* Лечение артериальной гипертонии беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – №4. – С. 51–56.
- Баркаган З.С., Sanson B., Lensing A. et al.* Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности // Клин. фармакол. тер. – 1998. – №4. – С. 21–24.
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В.* Клиническая эффективность нового β -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертонией (результаты многоцентрового исследования) // Кардиология. – 2000. – №9. – С. 27–32.
- Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н.* Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2004. – №6. – С. 62–72.

- Бицадзе В.О., Макацария А.Д.* Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1999. – №2. – С. 37–41.
- Бокарев И.Н.* Современные достижения и проблемы противотромботической терапии // Тер. архив. – 1993. – №10. – С. 101–105.
- Болотова Н.В., Поляков В.К., Курмачева Н.А.* Опыт применения препарата Вессел Дуэ Ф в лечении поздних осложнений сахарного диабета у детей // Тез. докл. I Росс. диабет. конгресса. – М., 1998. – С. 58.
- Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др.* Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией // Клиническая медицина. – 2003. – №7. – С. 51–55.
- Валленберг Х.С.С.* Профилактика преэклампсии: возможно ли это? // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С. 52–54.
- Васильева А.В.* Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период беременности: Дис. ... канд. мед. наук. – М.: МГМСУ, 2005. – 122 с.
- Венцовский Б.М., Ходак А.А.* Поздние гестозы беременных // Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 155–190.
- Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В.* Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Рос. кард. журн. – 2003. – №6. – С. 59–65.
- Ветров В.В.* Гестоз и эфферентная терапия. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 104 с.
- Воронцов А.В., Шестакова М.В., Миленькая Т.М.* Гликозоаминогликаны в терапии диабетической нефропатии // III Всероссийский съезд эндокринологов «Актуальные проблемы эндокринологии»: Тезисы докл. – М., 1996. – С. 40–41.
- Габелова К.А.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении гестоза, осложненного плацентарной недостаточностью / В сб. «Системная энзимотерапия» под ред. М.А.Репиной. – СПб.: изд-во «Человек», 2002. – С. 29–35.
- Гавришева Н.А., Тверева Е.К.* Влияние гепарина на агрегацию тромбоцитов // Патологическая физиология системы гемостаза: Сб. науч. тр. – Л., 1990. – С. 66–72.
- Гиляревский С.З.* Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика // Сердце. – 2004. – №3. – С. 150–155.
- Гипертензивные нарушения при беременности. Доклад Исследовательской группы ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 1989. – 121 с.
- Голиков П.П.* Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: ИД Мед-практика-М, 2004. – 180 с.
- Громыко Г.Л.* Актотегин: Опыт применения в акушерской практике / Под ред. Э.К.Айламазяна. – СПб., 2000. – С. 33–41.
- Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А.* Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // РМЖ. – 2003. – №4. – С. 197–200.
- Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А., Егорова Н.А.* Применение нитратов в медицине // Фарматека. – 2002. – №5. – С. 56–62.

- Демидов Б.С., Воронкова М.А. Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности // Ультразвук. диагност. в акуш., гинек. и педиатр. – 1994. – №3. – С. 48–53.
- Демидов В.С. Допплерометрия во втором триместре беременности // Акуш. и гинек. – 1993. – №6. – С. 14–18.
- Демин А.А. Артериальная гипертензия: новая парадигма лечения // В мире лекарств. – 2001. – №1. – С. 8–16.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. – М., 2004.
- Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности. – М., 2006. – 55 с.
- Древаль А.В. Профилактика и лечение диабетической макроангиопатии // Пробл. эндокр. – 1995. – Т. 41, №6. – С. 29–34.
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. – СПб.: Спец. лит.-ра, 1996. – 269 с.
- Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию // Фарматека. – 2003. – №12. – С. 1–5.
- Зайнулина М.С. Особенности действия клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – СПб., 1995.
- Зайнулина М.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика // Автореф. ... дис. докт. мед. наук. – СПб., 2005.
- Зайнулина М.С., Малаховская Е.А. Доноры оксида азота в терапии гестоза: влияние на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной системе мать–плацента–плод // Журн. акуш.-ва и женск. болезней. – 2004. – Т. LIII. – Вып. 4. – С. 42–47.
- Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис. ... докт. мед. наук. // М., ММА им. И.М.Сеченова. – 1997. – 345 с.
- Калашников С.А. Особенности гемодинамики матери и плода при ОПГ-гестозах // Акуш. и гин. – 1993. – №6. – С. 18–21.
- Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Под ред. Моисеева В.С. – М., 2000. – 208 с.
- Кузьмин В.П., Мартынов К.А., Серобян А.Г. Клинические варианты острого жирового гепатоза беременных и вопросы диагностики // Мед. помощь. – 2004. – №6. – С. 32.
- Кузьминых Т.У. Подготовка беременных к родам // Метод. рекоменд. Под ред. Э.К.Айламазяна. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2007. – 31 с.
- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Акушерство и гинекология. – 2002. – №2. – С. 4–7.

- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е.* Введение // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: Материалы междунар. симп. – М., 1998. – С. 5–7.
- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е.* Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С. 3–6.
- Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М.* Анестезия + реанимация в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада, 2000. – 384 с.
- Кучеренко М.А.* Медикаментозная и немедикаментозная коррекция гипогалактии у женщин в послеродовом периоде // Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 19 с.
- Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. – М., Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – С. 66.
- Леонова М.В., Еремина Ю.Н., Намсараев Ж.Н., Тарасов А.В.* Дисфункция эндотелия и небиволол // Трудный пациент. – 2006. – №3. – С. 14–18.
- Литвин А.Ю.* Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение // Consilium medicum. – 2001. – №13.
- Мазур Н.А.* Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению // Кардиология. – 2005. – №8. – С. 92–96.
- Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Т.А. и др.* Ведение беременности и родов при венозных тромбоэмболических осложнениях // Вестник. – 1998. – №2. – С. 115–122.
- Макаров О.В., Озолина Л.А., Пархоменко Т.В. и др.* Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике // Российский медицинский журнал. – 1998. – №1. – С. 28–32.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: РУССО, 2001. – 704 с.
- Макацария А.Д., Мухитдинова Т.К., Мищенко А.Л., Алеев С.Н.* Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатии в акушерской практике (клиническая лекция) // Акуш. и гинекол. – 1990. – №6. – С. 11–16.
- Маколкин В.И.* Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов // Кардиология. – 2000. – №1. – С. 69–71.
- Маколкин В.И.* Принципы и пути органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Consilium medicum. – 2003. – №11. – С. 649–651.
- Манухин И.Б., Шехтман М.М., Невзоров О.Б.* Изменения в системе кровообращения при физиологически протекающей беременности. – С. 5–10 / В кн.: Беременность и роды у больных митральными пороками сердца. – М.: Триада-Х, 2001. – 144 с.
- Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутищенко Н.П.* Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм – обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата пролонгированного дей-

- ствия – у больных стабильной стенокардией напряжения // Кардиоваск. тер. и проф. – 2003. – №2. – С. 53–57.
- Медведев М.В.* Изучение особенностей кровотока в аорте плода и артерии пуповины во втором триместре беременности // Акуш. и гин. – 1989. – №1. – С. 17–21.
- Медведев М.В.* Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности // Акуш. и гин. – 1991. – №10. – С. 3–6.
- Медведева М.В., Медведев О.С.* Фармакология эндотелийзависимых сосудистых реакций // Фармакол. и токсикол. – 1988. – №5. – С. 92–101.
- Меллина И.М.* Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложнений беременности при гипертонической болезни. Автореф. ... дис. док. мед. наук. – К., 1992. – 32 с.
- Минкин Р.И.* Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией и ее коррекция: Дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, Башкирский мед. ин-т МЗ РФ, 1993.
- Митьков В.В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – «ВИДАР», 1996. – Т. 2 – С. 257–275.
- Мозговая Е.В., Печерина Л.В.* Профилактика позднего гестоза // Русск. мед. журн. – 2000. – №3. – С. 142–143.
- Мозговая Е.В., Печерина Л.В., Сепиашвили Л.А.* Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе. – С. 83–97 / В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищева Н.Н. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
- Мурашко А.В., Кумыкова З.Х.* Роль антиагрегантов в акушерской практике // Consilium medicum. – 2006. – №6. – С. 23–27.
- Назаров Г.Ф.* Гепарин и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Механизмы нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза: Сб. науч. тр. под ред. Аркадьевой Г.Е., Петрищева Н.Н. – Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П.Павлова, 1988. – С. 38–44.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г.* Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. – М.: Универсум Паблишинг, 2005. – 104 с.
- Никологорская Е.В.* Профилактика гипертензивных форм гестоза с помощью MgB6 при невынашивании беременности в анамнезе // Росс. вестник акуш-гин. – 2005. – Т. 5. – №1. – С. 40–42.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В.* Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности ее коррекции изосорбид-5-монитратом // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 29–32.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Белоусова Ю.Б., Леоновой М.В. – М.: Бионика, 2002. – 357 с.

- Охапкин М.Б. и др.* Прогноз позднего гестоза и задержки роста плода по данным доплерометрии // Ультразвук. диагн. в акуш., гинек. и педиатрии. — 1993. — Т. 1. — С. 42–45.
- Охапкин М.Б., Серов В.Н., Лопухин В.О.* Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ-инфо. — 2002. — №3. — С. 9–12.
- Павлова Н.Г., Кривцова Е.И., Константинова Н.Н.* Применение препарата милдронат в акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней. — СПб, 2001. — Выпуск 4, том L. — С. 29–32.
- Перова Н.В.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — №4(4). — С. 112–118.
- Пикин Б.* Определение преэклампсии — проблемы и «ловушки» // Акушерство и гинекология. — 1998. — №5. — С. 12–13.
- Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. и др.* Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) // Рос. кард. журнал. — 2000. — №3. — С. 79–86.
- Протопопова Н.В.* Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложнений беременности при артериальной гипертензии: Дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 1999.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). — М., 2004. — 20 с.
- Пустотина О.А.* Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3. — №9. — С. 12–15.
- Пишеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др.* Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небивалола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // Кардиология. — 2001. — №3. — С. 36–40.
- Радзинский В.Е., Ордяниц И.М.* Плацентарная недостаточность при гестозе // Акушерство и гинекология. — 1999. — №1. — С. 11–16.
- Расовский Б.Л., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю. и др.* Сулодексид в лечении диабетической нефропатии // Клин. мед. — 1998 — №7. — С. 40–41.
- Репина М.А.* Гестоз как причина материнской смертности // Журнал акуш. и женск. бол. — 2000. — Т. XLIX (В. 3). — С. 2–6.
- Репина М.С., Корзо Т.М., Папаян Л.П. и др.* Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом // Акуш. и гин. — 1998. — №5. — С. 38–45.
- Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др.* Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методич. реком. №99/80. — М., 1999. — 23 с.
- Савельева Г.М.* Современные принципы диагностики, лечения и профилактики ОПГ-гестозов // Проблемы ОПГ-гестозов: Сб. научных трудов. — Чебоксары, 1996. — С. 80.
- Савельева Г.М., Ефимов В.С., Гришин В.Л., Дживелегова Г.Д.* Современные понятия о возможностях коррекции нарушений гемокоагуляции при позднем токсикозе // Акуш. и гинекол. — 1989. — №5. — С. 14–17.

- Серов В.Н.* Гестоз: современная лечебная тактика // Фарматека. – 2004. – №1. – С. 67–71.
- Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н.* Гестоз – болезнь адаптации. – Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. – 208 с.
- Серов В.Н., Фролова О.Г., Токова З.З.* Основные причины материнской смертности в последние 5 лет // Проблемы беременности. – 2001. – №3. – С. 15–19.
- Сидельникова В.М.* Актуальные проблемы невынашивания беременности. – М., 1999. – 138 с.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 1996. – №2. – С. 76–86.
- Системная энзимотерапия в гинекологии. Сборник / Под ред. М.А.Репиной, Г.Ю.Кнорринга. – СПб.: Человек, 2002. – 112 с.
- Скрыпник Н.Н.* Сравнительный анализ эффективности методов комплексного лечения беременных с гестозами в сочетании с сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991.
- Стрижаков А.Н. и др.* Допплерометрическое и доплероэхокардиографическое изучение характера и этапности нарушения гемодинамики плода при внутриутробной задержке его развития // Акуш. и гин. – 1992. – №1. – С. 22–26.
- Стрижаков А.Н. и др.* Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и метода родоразрешения // Акуш. и гин. – 1989. – №3. – С. 24–27.
- Стрижаков А.Н. и др.* Информативность доплерометрии в прогнозировании возникновения гестозов и синдрома задержки развития плода // Акуш. и гин. – 1990. – №7. – С. 12–15.
- Стрижаков А.Н.* Сравнительный анализ доплерометрии и морфологического исследования плаценты и спиральных артерий в оценке гемодинамических нарушений в системе мать–плацента–плод // Акуш. и гин. – 1991. – №3. – С. 24–29.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонов З.А., Дуболазов В.Д.* Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – №1. – С. 7–15.
- Стрижаков А.Н., Мусаев З.М.* Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С. 13–18.
- Стрижаков А.Н.* Клинико-диагностическое значение оценки кровотока в системе мать–плацента–плод при ОПГ гестозе // Акуш. и гин. – 1993. – №3. – С. 12–14.
- Стрижаков А.Н., Бунин М.В., Медведев А.Н.* Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. – М.: «Медицина», 1990. – С. 80–102.

- Супряга О.М.* Антигипертензивная лекарственная терапия у беременных // Рос. мед. журнал. – 1999. – №5. – С. 41–43.
- Супряга О.М.* Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М.: НЦ АГиП, 1997. – 35 с.
- Супряга О.М., Елохина Т.Б.* Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности // Акушерство и гинекология. – 1995. – №1. – С. 8–12.
- Качева О.Н. и др.* Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у женщин с артериальной гипертонией в период беременности и после родов // Тер. архив. – 2006. – №10. – С. 56–61.
- Качева О.Н., Мурашко Л.Е., Верткин А.Л., Тумбаев И.В.* Антигипертензивная терапия бета-блокаторами при артериальной гипертонии беременных: за и против // Кардиоваск. тер. проф. – 2003. – №6. – С. 77–83.
- Тхостова Е.Б.* Гипертония при беременности // В мире лекарств. – 2001. – №1. – С. 32–35.
- Ушкалова Е.А.* Лечение артериальной гипертензии во время беременности // Фарматека. – 2003. – №11. – С. 27–32.
- Хирманов В.Н.* Факторы риска: микроальбуминурия // Тер. архив. – 2004. – №9. – С. 78–84.
- Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.–Х.: Триада, 1999. – 816 с.
- Шехтман М.М., Бурдули Г.М.* Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. – М.: Триада-Х, 2002. – 232 с.
- Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. – Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2001. – 304 с.
- Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2002. – 432 с.
- Aali B.S., Nejad S.S.* Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2002. – Vol. 81(1). – P. 25–30.
- Abdelwahab W., Frishman W., Landau A.* Management of hypertensive urgencies and emergencies // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 35(8). – P. 747–762.
- Abrams J.* How to use nitrates // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2002. – Vol. 16:6. – P. 511–514.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. No. 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 159–167.
- Ajfi Y., Churchill D.* Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1745–1753.
- Ariyuki F.* Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats, and rabbits // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* – 1975. – Vol. 52. – P. 103–117.

- Asplund K.* Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // *Journal of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 251(5). – P. 372–392.
- Atallah A.N., Hofmeyr G.J., Duley L.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000;(3): CD001059; 10908483.
- 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.
- Barrowcliffe T.W., Johnson E.A., Thomas D.P.* Low molecular weight heparin. – Chichester, U.K.: John Wiley, 1992. – 92 p.
- Bayliss H., Chuchill D., Beevers M., Beevers D.G.* Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for «pharmacological programming» in the first trimester? // *Hypertens. Pregnancy*. – 2002. – Vol. 21. – P. 161–174.
- Beaufils M., Donsimoni R., Uzan S., Colau J.C.* Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy // *Lancet*. – Vol. 1. – 1985. – P. 840–842.
- Begum M.R., Akhter S., Begum A. et al.* Conservative management of eclampsia and severe pre-eclampsia—A Bangladesh experience // *Medscape Womens Health*. – 2002. – Vol. 7(1). – P. 1.
- Belizan J.M., Villar J., Gonzalez L., Campodonico L., Bergel E.* Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1399–1405.
- Belizan J.M., Villar J., Repke J.* The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 898–902.
- Bendayan P., Boccalon H., Dupouy D., Boneu B.* Dermatan sulfate is a more potent inhibitor of clot-bound thrombin than unfractionated and low molecular weight heparins // *Thromb. Haemost.* – 1994. – Vol. 71, №5. – P. 576–580.
- Beving H., Eksborg S., Hordlander R., Olsson P.* Effects on cyclo-oxygenase of low and high dose aspirin // *Thromb. Research*. – 1990. – Vol. 59. – P. 224–235.
- Blackwell S.C., Hallak M., Hassan S. et al.* The effects of intrapartum magnesium sulfate therapy on fetal serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α at delivery: A randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1320–1324.
- Blomback M., Bremme K., Hellgren M. et al.* Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, «Fragmin» (dalteparin), during pregnancy – a longitudinal safety study // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1998. – №9. – Vol. 1. – P. 1–9.
- Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Parazzini F.* Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // *B.J.O.G.* – 2000. – Vol. 107(6). – P. 792–794.
- Boruin M.C., Lindahl U.* Glucosaminoglycans and regulation of blood coagulation // *Biochem. J.* – 1993. – Vol. 289. – P. 313–330.
- Bower S.J., Harrington K.F., Schuchter K., McGirr C., Campbell S.* Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103(1). – P. 625–629.

- Brown M.A., Hague W.M., Higgins J. et al.* The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. Consensus statement from the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 133–138.
- Buckley M.M., Sorkin E.M.* Enoxaparin: a review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders // *Drugs.* – 1992. – Vol. 44. – P. 465–497.
- Bulstra-Ramakers M.T.E.W., Huisjes H.J., Visser G.H.A.* The effects of 3 g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 102. – P. 123–126.
- Buttar H.S.* An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal placental circulation and perinatal development // *Mol. Cell. Biol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 61–71.
- Butters L., Kennedy S., Rubin P.C.* Atenolol in essential hypertension during pregnancy // *B.M.J.* – 1990. – Vol. 301. – P. 587–589.
- Carelton H., Forsythe A., Flores R.* Remote prognosis of pre-eclampsia in women 25 years old and younger // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 159. – P. 156–160.
- Caritis S.N., Sibai B.M., Hauth J., Lindheimer M.D., Klebanoff M., Thom E. et al.* Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia in high-risk women // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 701–705.
- Chesley L.C., Annitto J.E., Cosgrove R.A.* The remote prognosis of eclamptic women: sixth periodic report // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1976. – Vol. 124. – P. 446–459.
- Clark C.M., Lee D.A.* Drug therapy: prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus // *New Eng. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, №18. – P. 1210–1217.
- 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.
- Cleaver A.E., Faraji B., Swendseid M.E., Coulson A.H. et al.* Zinc supplementation during pregnancy: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy in low-income women of Mexican descent // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984 – Vol. 40. – P. 508–521.
- Cockburn J., Moar V.A., Ounsted M., Redman C.W.* Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1. – P. 647–649.
- Collins R., Yusuf S., Peto R.* Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy // *B.M.J.* – 1985. – Vol. 29. – P. 17–23.
- Dahlman T., Lindvall N., Helgren M.* Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 221–228.
- De Agostini A.I., Watkins S.C., Slayter H.S. et al.* Localisation of anticoagulant active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin bind-

- ing on cultured endothelial cells and perfused rat aorta // *J. Cell Biol.* – 1990. – Vol. III. – P. 1293–1304.
- De Boer K., Heyboer H., ten-Cate S.W., Born J.J., van Ginkel C.J.* Low molecular weight heparin treatment in a pregnant women with allergy to standart heparins and heparinoid // *Tromb. Haemost.* – 1989. – Vol. 61. – P. 148.
- De Swiet M., Fryers G.* The use of aspirin in pregnancy. Possible adverse effects during pregnancy parturition and the puerperium? // *J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 467–482.
- Dekker G., Sibai B.* Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia // *Lancet.* – 2001 – Vol. 357/9251. – P. 209–215.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* Early detection of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 160–172.
- Dekker G.A., Sibai B.M.* Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 168. – P. 214–217.
- Duley L.* Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africe, Asia, Latin America and Caribbean // *B.J.O.G.* – 1992. – Vol. 99. – P. 547–553.
- Duley L.* Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy // *British Medical Bulletin.* – 2003. – Vol. 67. – P. 161–176.
- Durand P., Prost M., Blache D.* 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 // *Atherosclerosis.* – 1996. – Vol. 121. – №2. – P. 231–243.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report number 8 // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98. – P. 757–765.
- ECPPA (Estudo Collaborative Para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. Randomised trial of low-dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 39–47.
- En Anderson D.R., Ginsberg J.S., Burrows R., Brill-Edwards P.* // Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery // *Tromb. Haemost.* – 1991. – Vol. 65. – P. 248–256.
- Ensom M., Stephenson M.* Low-molecular-weight heparins in pregnancy // *Pharmacotherapy.* – 1999. – Vol. 19 (9). – P. 1013–1025.
- Evans M., Anderson R.A., Graham J. et al.* Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1773–1779.
- Fernandez F., van Ryn S., Ofosn F.A., Hirsh S., Buchanam M.R.* The haemorrhagic and antithrombotic effects of dermatan sulfate // *Br. J. Haematol.* – 1986. – Vol. 64. – P. 309–317.
- Fisher K.A., Luger A., Spargo B.H., Lindheimer M.D.* Hyprtension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis // *Medicine.* – 1981. – Vol. 60. – P. 267–276.

- Freedman J.E., Adelman B.* Pharmacology of heparin and oral anticoagulants // Thrombosis and Hemorrhage: ed. by J.Loscalzo. – Blackwell: Sci. publ., 1994. – P. 1155–1172.
- Gazzolo D., Visser G.Y., Russo A. et al.* Pregnancy-induced hypertension, anti-hypertensive drugs and the development of fetal behavioural states // Early Hum. Development. – 1998. – Vol. 50(2). – P. 149–157.
- Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al.* Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183. – №1. – P. 1–22.
- Gilbert W.M., Danielsen B.* Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 1596–1599.
- Gillis S., Shushan A., Eldor A.* Use of low molecular weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1992. – Vol. 39. – P. 297–301.
- Ginsberg J.S., Hirsh J.* Anticoagulants during pregnancy // Am. Rev. Med. – 1989. – Vol. 40. – P. 79–86.
- Golding J.* On behalf of the Jamaica Low-Dose Aspirin Study Group. A randomized trial of low-dose aspirin for primiparae in pregnancy // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol. 105. – P. 293–299.
- Goldstein D.P., Berkowitz R.S.* Current management of complete and partial molar pregnancy // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol. 39. – P. 39–46.
- Goodwin J.S., Ceuppens J.* Regulation of the immune response by prostaglandins // J. Clin. Immunol. – 1983. – Vol. 3. – P. 295–315.
- Grase R., Hunt B.J.* Thromboprophylaxis // Br. J. Hosp. Med. – 1993. – Vol. 49. – P. 720–726.
- Greene M.F.* Magnesium Sulfate for Preeclampsia // New Eng. J. Medic. – 2003. – Vol. 348. – P. 275–276.
- Greer I.A., de Swiet M.* Thrombosis prophylaxis in obstetrics and gynaecology // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1993. – Vol. 100. – P. 37–40.
- 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 // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 134, №4. – P. 164–171.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – №6. – P. 1011–1053.
- Hall D.R., Odendaal H.J., Steyn D.M., Smith M.* Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial // B.J.O.G. – 2000. – Vol. 107(6). – P. 759–765.
- Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., Van Assche F.A.* Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 78. – P. 128–135.
- Harake B., Gilbert R.D., Ashwal S., Power G.G.* Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157(4). – P. 1003–1008.

- Harenberg J.* Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of Sulodexide // John Wiley&Sons, inc. Med. Res. Rev 18(1). – 1998. – №1. – P. 1–20.
- Hauth J.C., Goldenberg R.L., Parker C.R. Jr, Phillips J.B. 3d, Copper R.L., DuBard M.B. et al.* Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168. – P. 1083–1093.
- Heyborne K.* Preeclampsia prevention: Lessons from the low-dose aspirin therapy trials // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2000. – Vol. 183(3). – P. 523–528.
- Hubel C.A., Snaedal S., Ness R.B. et al.* Dyslipoproteinaemia in postmenopausal women with a history of eclampsia // B.J.O.G. – 2000. – Vol. 107. – P. 776–784.
- Imbimpo B.P., Sie P., Agnelli G.* Intramuscular dermatan sulfate in patients with hip fracture: relationship between pharmacokinetics and antithrombotic efficacy // Tromb. Haemost. – 1994. – Vol. 71, №5. – P. 553–557.
- Impey L.* Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks // B.J.O.G. – 1993. – Vol. 100. – P. 956–961.
- Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T.* Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study // B.M.J. – 2001. – Vol. 323 (24). – P. 1213–1217.
- Italian Study of Aspirin in Pregnancy Group. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 396–400.
- Kandrotas R.J.* Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin.Pharmacokinet. – 1992. – Vol. 22. – P. 359–374.
- Katsadze Y.L., Repina M.A., Krasovskaya G.A., Nicolaeva N.K.* Prevention of obstetrical thrombotic and haemorrhagic complications // XV congress of the international society on thrombosis and haemostasis in Jerusalem, Israel: abstracts. – Tromb. Haemost. – 1995. – Vol. 73, №6. – abst. 1530.
- Kazachkina S., Balakhonova T., Lupanov V. et al.* Improvement of endothelial dysfunction by isocorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 6: Suppl: Issue. – P. 1–14.
- Kessels H., Beguin S., Andree H., Hemku H.C.* Measurements of trombin generation in whole blood – the effect of heparin and aspirin // Tromb.Haemost. – 1994. – Vol. 72, №1. – P. 78–83.
- Kincaid-Smith P., Bullen M., Mills J.* Prolonged use of methyldopa in severe hypertension in pregnancy // B.M.J. – 1966. – Vol. 1. – P. 274–276.
- Knedun S.M., Maharaj B., Moodley J.* Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? // Paediatr. Drugs. – 2000. – Vol. 2. – P. 419–436.
- Lain K.Y., Roberts M.* Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia // J.A.M.A. – 2002. – Vol. 287. – P. 3183–3186.
- Laiyuori H., Tikkanen M.J., Ylikorkala O.* Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 2908–2911.

- Langford E.J., de Belder A., Lees C. et al.* S-Nitrosoglutathione reduces platelet activation and hypertension in severe pre-eclampsia // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17(10). – P. 153.
- Lazebrik N., Kuhnert B.R., Kuhnert P.M.* Zinc, cadmium and hypertension in par-turient women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – P. 437–440.
- Lenfant C.* Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире // *Артериальная гипертензия.* – 2005. – №2. – С. 86–90.
- Levin A.C., Doering P.L., Hatton R.C.* Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy // *Ann. Pharmacotherapy.* – 1994. – Vol. 28(12). – P. 1371–1378.
- Levine R.J., Esterlitz J.R., Raymond E.G., DerSimonian R., Hauth J.C., Ben Curet L. et al.* Trial of Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP): rationale, design, and methods // *Control Clin. Trials.* – 1996. – Vol. 17. – P. 442–469.
- Levine R.J., Hauth J.C., Curet L.B., Sibai B.M., Catalano P.M., Morris C.D. et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 69–76.
- Lindeberg S., Axelsson O., Jorner U. et al.* Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1998. – Vol. 67. – P. 605–609.
- Lindheimer M.D., Akbari A.* Hypertension in pregnant women. In: Oparil S., Weber M.S., ed. *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's: The kidney* Philadelphia: W.B.Saunders Co. – 2000. – P. 688–701.
- Lip G.Y.H., Beevers M., Churchill D. et al.* Effect of atenolol on birth weight // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1436–1438.
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Felix C., Lopez A.* Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension [letter] // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 293.
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Weigel R.M., Yopez R.* Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol. 96. – P. 648–655.
- Magee L.A.* Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy // *Drug Safety.* – 2001. – Vol. 24. – P. 457–474.
- Magee L.A., Cham C., Waterman E.J. et al.* Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // *B.M.J.* – 2003. – Vol. 327. – P. 955.
- Magee L.A., Duley L.* Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – 3: CD002863.
- Magee L.A., Koren G.* The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry // *Reprod. Toxicol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 419–424.
- Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P.* Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy // *B.M.J.* – 1999. – Vol. 318. – P. 1332–1336.
- Magee L.A., Schick B., Donnenfeld A.E. et al.* The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 823–828.
- Mahomed K., James D.K., Golding J., McCabe R.* Zinc supplementation during pregnancy: a double-blind randomised controlled trial // *B.M.J.* – 1989. – Vol. 299. – P. 826–829.

- Malhotra M., Sharma J.B. et al.* Eclampsia is not a sign of latent hypertension // *B.M.J.* – 2003. – Vol. 20. – P. 989–1000.
- Manninen A.* Nifedipine reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy // *Pharmac. Toxicol.* – 1996. – Vol. 78(6). – P. 387–391.
- Many A., Pauzner R., Carp H., Langeritz P., Martinowitz U.* Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1992. – Vol. 28. – P. 216–218.
- Montan S., Anandakumar C., Arulkumaran S. et al.* Effects of methyldopa on utero-placental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 168. – P. 152–156.
- Morris C.D., Jacobson S-L., Ewell M.G. et al.* Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 643–651.
- Mulrow C.D., Chiquette E., Ferrer R.L. et al.* Management of chronic hypertension during pregnancy // USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Tech. – 2000. – P. 201–208.
- Mushambi M.C., Halligan A.W., Williamson K.* Recent achievements in pathogenesis of preeclampsia // *British Journ. of Anaesthesia.* – 1996. – Vol. 76. – P. 133–148.
- Novelli G.P., Valensise H., Vasapollo B. et al.* Left Ventricular Concentric Geometry as a Risk Factor in Gestational Hypertension // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 469.
- Olsen S.F., Secher N.J.* A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial // *Br. J. Nutr.* – 1990. – Vol. 64. – P. 599–609.
- Omri A., Delaloye J.F., Andersen H., Bachmann F.* Low molecular weight heparin novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy // *Tromb. Haemost.* – 1989. – Vol. 61. – P. 55–56.
- Onwude J.L., Lilford R.J., Hjartardottir H., Staines A., Tuffnell D.* A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 109. – P. 95–100.
- Page R.L.* Treatment of arrhythmias during pregnancy // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 130. – P. 871–876.
- Parker J.D.* Potential problems with intermittent nitrate therapy // *Can. J. Cardiol.* – 1996. – Suppl C. – 22C–24C.
- Patrignani P., Filabozzi P., Patrono C.* Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects // *J. Clin. Invest.* – 1982. – Vol. 69. – P. 1366–1372.
- Patrono C.* Aspirin as an antiplatelet drug // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, №18. – P. 1287–1294.
- Patrono C.* Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back // *Trends Pharmacol. sci.* – 1989. – Vol. 10. – P. 453–458.
- Pettila V., Kaaja R., Leinonen P. et al.* Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy // *Thromb Res.* – 1999. – №96. – Vol. 4. – P. 275–282.

- Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al.* Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43(4). – P. 825–831.
- Pruyn S.C., Phelan J.P., Buchanan G.C.* Long-term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 135. – P. 485–489.
- Riyazi N., Leeda M., deVries J.I. et al.* Low-molecular weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: A preliminary study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 80. – P. 49–54.
- Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M.* Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 437.
- Roberts J.M., Redman C.W.* Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1447–1451.
- Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A.* Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 175(2). – P. 189–202.
- Ross-McGill H., Hewison J., Hirst J. et al.* Antenatal home blood pressure monitoring: a pilot randomised controlled trial // *B.J.O.G.* – 2000. – Vol. 107. – P. 217–221.
- Rudnicki M., Frolich A., Pilsgaard K. et al.* Comparison of magnesium and methyl-dopa for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension // *Gynecol. Obstet. Investig.* – 2000. – Vol. 49(4). – P. 231–235.
- Sala C., Campise M., Ambroso G.* Atrial Natriuretic Peptide and Hemodynamic Changes During Normal Human Pregnancy // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 631–636.
- Salvig J.D., Olsen S.F., Secher N.J.* Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 529–533.
- Sanchez-Ramos L., Briones D.K., Kaunitz A.M., Delvalle G.O., Gaudier F.L., Walker C.D.* Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 349–353.
- Sattar N., Greer I.A.* Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? // *B.M.J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 157–160.
- Savvidou M.D., Donald A.E., Nicolaides K.H.* Assessment of endothelial function in normal twin pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 17 (3). – P. 220–223.
- Schannwell C.M., Zimmermann T., Schneppenheim M. et al.* Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women // *Cardiology*. – 2002. – Vol. 97 (2). – P. 73–78.
- Scharfstein J.S., Gold H.K., Loscalzo J.* New antithrombotic strategies // *Thrombosis and Hemorrhage*: ed. by J. Loscalzo. – Blackwell: Sci. publ., 1994. – P. 1207–1223.
- Seely E.W., Solomon C.G.* Insulin Resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2003. – Vol. 88 (3). – P. 2393–2398.

- Serra-Serra V., Kyle P.M., Chandran R., Redman C.W.* The effect of nifedipine and methyldopa on maternal cerebral circulation // *B.J.O.G.* – 1997. – Vol. 104 (5). – P. 532–537.
- Sibai B.M.* Prevention of preeclampsia: A big disappointment // *Am. Journal Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179 (5). – P. 1275–1278.
- Sibai B.M.* Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102. – P. 181–192.
- Sibai B.M.* Treatment of hypertension in pregnant women // *New Eng. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 257–265.
- Sibai B.M., el-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A. et al.* Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155 (5). – P. 1011–1016.
- Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E., Klebanoff M., McNellis D., Rocco L. et al.* Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous, pregnant women // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1213–1218.
- Sibai B.M., Villar M.A., Bray E.* Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – P. 115–119.
- Sibai B.M.* Treatment of hypertension in pregnant women // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 257–65.
- Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W.* Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283 (4). – P. 1627–1633.
- Simons L.A., Sullivan D., Simons J., Celermajer D.S.* Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 137. – P. 197–203.
- Smith G.C., Pell J.P., Walsh D.* Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 2002–2006.
- Sorensen T.K., Hendricks S., Easterling T.R. et al.* Effect of orthostatic stress on umbilical Doppler waveforms in normal and hypertensive pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1992. – Vol. 167(3). – P. 643–647.
- Spaanderman M.E.A., Meertens M., van Bussel M. et al.* Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278 (5). – P. 1585–1588.
- Spatling L., Spatling G.* Magnesium supplementation in pregnancy: a double-blind study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 950. – P. 120–125.
- Sturridge M., de Swiet M., Letsky E.* The use of Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 101, №1. – P. 69–71.
- Tannenbaum S.H., Chao E.S., Gralnick H.R.* Heparin enhances endothelial cell growth factor dependent mechanisms // *Tromb. Haemost.* – 1994. – Vol. 72. – P. 770–776.

- Ten-Cate H., Herry C.P., ten-Cate J.W., Buller H.L.* Clinical studies with low molecular weight heparin (oid) s: an interim analysis // *Am. J. Haematol.* – 1988. – Vol. 27. – P. 146–153.
- Tenhola S., Rahiala E., Martikainen A. et al.* Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88(3). – P. 1217–1222.
- Thaler I., Amit A., Kamil D., Itskovitz-Eldor J.* The effect of isosorbide dinitrate on placental blood flow and maternal blood pressure in women with pregnancy induced hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12(4). – P. 341–347.
- Thaler I., Weiner Z., Itskovitz J.* Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypertensive pregnant woman // *Am. J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 6(1). – P. 402–405.
- The MAGPIE Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The MAGPIE Trial: a randomized placebo controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1877–1889.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1256.
- The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.
- Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M.* Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104(5). – P. 511–514.
- Valensise H., Novelli G.P., Vasapollo B. et al.* Maternal Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Geometry in Gestational Hypertension // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1209.
- Vedernikov Y., Saade G.R., Garfield R.E.* Vascular reactivity in preeclampsia // *Semin. Perinatol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 34–44.
- Veille J.C., Bissonette J.M., Hohimer A.R.* The effect of a calcium channel blocker (nifedipin) of uterine blood flow in the pregnant goat // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 154(5). – P. 1160–1163.
- Vermillion S.T., Scardo J.A., Newman R.B., Chauhan S.P.* A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 181(4). – P. 858–861.
- Villar J., Repke J., Belizan J.M., Pareja G.* Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results from a randomized clinical trial // *Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 70. – P. 317–322.
- Villar J., Repke J.* Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 163. – P. 1124–1131.
- Von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al.* Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 87–92.

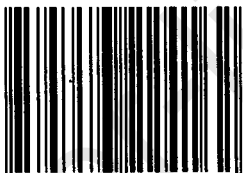
- Wagner L.K.* Diagnosis and Management of Preeclampsia // *J. Am. Fam. Physic.* – 2004. – V. 70(12). – P. 2317–2324.
- Walker A.B., Chattington P.D., Buckingham R.E., Williams G.* The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1448–1453.
- Walker J.J., Mathers A., Bjornssons.* The effect of acute and chronic antihypertensive therapy on maternal and fetoplacental Doppler velocimetry // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1992. – Vol. 43 (3). – P. 193–199.
- Warren B.B., Durieux M.E.* Hydroxyethyl starch: safe or not? // *J. Anest. Analg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 206–212.
- Weitz C., Khouzami V., Maxwell K., Johnson J.W.C.* Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 1987. – Vol. 25. – P. 35–40.
- Wichman K., Ryulden G., Karberg B.E.* A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1984. – Vol. 169. – P. 90–94.
- Williams D.* Pregnancy: a stress test for life // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 15 (6). – P. 465–471.
- Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al.* Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // *B.M.J.* – 2003. – Vol. 326. – P. 845.
- Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. et al.* Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 2002–2006.
- Yeo S., Steele N.M., Chang M.C. et al.* Effect of exercise on blood pressure in pregnant women with a high risk of gestational hypertensive disorders // *J. Reprod. Med.* – 2000. – Vol. 45. – P. 293–298.
- Zhang J., Meikle S., Trumble A.* Sever maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States // *Hypertens. Pregnancy.* – 2003. – Vol. 22. – P. 203–212.

**Эдуард Карпович Айламазян,
Елена Витальевна Мозговая**

**ГЕСТОЗ:
теория и практика**

Главный редактор: *В. Ю. Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е. Г. Чернышова*
Редактор: *Н. Л. Пиганова*
Корректор: *Е. А. Бакаева*
Компьютерный набор и верстка: *С. В. Шацкая, А. Ю. Кишканов*

ISBN 5-98322-416-6



9 785983 224162

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 13.05.08. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 17 п.л.
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №1318

Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46