

Минасян А.М., Дубровская М.В.

Беременность и гестоз (обзор литературы)

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского Государственного Медицинского Университета, г. Саратов

Minasyan A.M., Dubrovskaya M.V.

Pregnancy and gestosis (review)

Резюме

Проблема гестоза остается одной из актуальнейшей в акушерстве, что связано с его частотой, которая не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет. В основу патогенеза гестоза входят генерализованный спазм сосудов, гиповолемия, изменения реологических и коагуляционных свойств крови, нарушения микроциркуляции и водно-солевого обмена и он представляет собой осложнение физиологически протекающей беременности, характеризующееся глубоким расстройством функции жизненно важных органов и систем. Для классического гестоза характерна триада симптомов: отеки (явные или скрытые), артериальная гипертензия (АГ), протеинурия. Однако нередко отмечают только два симптома в разных сочетаниях. Состояние беременных и исход беременности определяются дополнительными факторами: длительностью заболевания, наличием плацентарной недостаточности, внутриутробной задержкой развития плода, экстрагенитальной патологией, на фоне которой развивается гестоз. Цель лечения гестоза - восстановление функций жизненно важных органов и фетоплацентарной системы, устранение симптомов и предотвращение тяжести гестоза, предупреждение судорог, оптимальное родоразрешение. «Золотым стандартом» является внутривенное введение магния сульфат в необходимых количествах в зависимости от степени тяжести заболевания, осмоонкотерапия с учетом дефицита белка и объема циркулирующей крови. Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах. Поскольку, в патогенезе системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции очень много общих черт. Недостаточная санация очагов инфекции препятствует эффективному лечебному воздействию на систему микроциркуляции.

Ключевые слова: спазм сосудов, эндотелиальная дисфункция, отеки, протеинурия, артериальная гипертензия

Summary

The problem of gestosis is still one of the most urgent in obstetrics. It is connected with its frequency which has not shown any tendency for decrease for the last 10 years. In the basis of the pathogenesis of gestosis there is a generalized vasospasm, hypovolemia, changes in rheological and coagulation properties of the blood, microcirculation and water-salt metabolism disturbances. It is a complication of the physiologically progressing pregnancy, characterized by a serious disfunction of vital organs and systems. A triad of symptoms is characteristic of a classical case of gestosis: edemas (obvious and latent), arterial hypertension (AH), proteinuria. However, only two symptoms in different combinations are often recorded. The state of pregnant women and the pregnancy termination are determined by the additional factors: duration of the disease, placental insufficiency, intrauterine fetal development delay, extragenital pathology, against the background of which gestosis develops. The aim of gestosis treatment is recovery of the functions of the vital organs and of the fetoplacental system, elimination of the symptoms and prevention of the gestosis severity, prevention of convulsions, and optimal delivery. "The gold standard" is intravenous introduction of magnesium sulphate in the amount determined by the severity of the disease, osmo-oncotherapy with regard to protein deficiency and the volume of blood circulation. It is especially important to bring a pregnant woman with gestosis into a stable remission of acute and chronic inflammatory processes, first of all in the kidneys, urinary and genital systems. That is because in the pathogenesis of the systemic inflammatory reaction and endothelial disfunction there are many similar characteristics. Insufficient sanitization of the nidus of infection prevents from effective therapeutic effect on the system of microcirculation.

Key words: vasospasm, endothelial disfunction, edemas, proteinuria, arterial hypertension

Этиопатогенез

Проблема гестоза остается одной из актуальнейшей в акушерстве, что связано с его частотой, которая не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет (16-17%), а также с осложнениями для матери и плода при данной патологии. Гестоз традиционно занимает 2-3-е место в структуре причин материнской смертности [1].

При физиологически протекающей беременности адаптивные возможности организма позволяют матери обеспечить питательными веществами развивающийся плод. Обычно материнские резервы являются адекватными, однако в некоторых случаях у пациенток во время беременности развиваются явные клинические признаки заболевания, в том числе гестоз или гестационный диабет [15, 39].

Значительное количество исследований посвящено выяснению причин развития гестоза [9, 10, 21, 28].

Исследователи выделяют очень большое количество фоновых состояний, наиболее часто способствующих возникновению гестоза: ранний и поздний возраст первородящих, профессиональные вредности, генетическая предрасположенность, недостаточность питания и неблагоприятные условия быта, неустойчивость и противоречия в семейной жизни [3, 10, 30].

Значительно чаще гестоз развивается на фоне экстрагенитальных заболеваний, которые, осложняя течение беременности, могут приводить к ее преждевременному прерыванию, перинатальной смертности и рождению ослабленных, функционально незрелых новорожденных. Значительное увеличение в последнее десятилетие экстрагенитальной патологии среди беременных, высокие показатели материнской и перинатальной заболеваемости вызывают пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей к проблеме гестоза [2, 27, 32, 46].

Норвежские ученые провели широкомасштабное исследование с целью проверки гипотезы о том, что склонность к развитию гестоза передается по наследству, как по женской, так и по мужской линии (через плод, беременность которым осложняется гестозом). Данное исследование, проведенное на большой популяционной когорте со сроком наблюдения 37 лет, показало выраженную связь риска развития гестоза с семейным анамнезом, как со стороны матери, так и со стороны отца [56].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных патогенезу развития гестоза, причины его развития до настоящего времени не известны. Однако, анализируя современные данные отечественной и зарубежной литературы, можно полагать, что в развитии этого осложнения ведущую роль играют иммунологические нарушения, возникающие в стенках сосудов при проникновении антигенов плода через микроканалы плаценты в кровотоки матери [25, 36, 37, 41, 52].

Таким образом, главная сущность гестоза заклю-

чается в нарушении барьерного механизма защиты плаценты. [25, 30].

С 20-22 недели беременности у плода образуются свои особые, специфические антигены, способные проникнуть через микроканалы плаценты в кровотоки матери [13]. Система гистосовместимости HLA вырабатывает защитные антитела, прикрывающие пути проникновения. На грани трофобласта и децидуальной оболочки образуется защитный барьер в виде фибриноидного слоя. Образование иммунных комплексов запускает механизм развития гестоза [21, 24].

Главной мишенью для иммунологической агрессии является пораженная сосудистая система плаценты [30].

Процесс из регионарного может перейти в генерализованный. Образуются циркулирующие иммунные комплексы, которые откладываются в эндотелии сосудов почек, печени, мозга, легких [11]. В жизненно важных органах и в плаценте усугубляется нарушение синтеза и баланса простаноидов [38, 40]. Повышается периферическое сосудистое сопротивление, нарушается водовыделительная функция почек, снижается микроциркуляция, развивается тканевая гипоксия [12].

За две-три недели до клинических проявлений гестоза развивается «простациклиновая недостаточность» в результате воздействия иммунных комплексов на продукцию простациклина-простагландинов, поскольку иммунные комплексы недостаточно разрушаются ретикуло-эндотелиальной системой печени [44, 47, 48]. Клиника и тяжесть гестоза зависят от способности печени разрушать эти иммунные комплексы [14, 21].

Несмотря на безусловный приоритет иммунологических нарушений в генезе гестоза, развитие последнего во многом обусловлено состоянием ЦНС, вегетативной нервной системы (ВНС), функционированием антистрессовой системы, которые способны блокировать антигенную агрессию [31, 50, 58].

В последние годы основную роль в развитии гестоза отводят нарушению синтеза и дисбаланса простаноидов материнского и плодового происхождения в сочетании с отсутствием должных иммунологических изменений, необходимых для развития плода (иммунологическая агрессия со стороны плода, отсутствие иммунологической толерантности со стороны матери) [36, 37, 38, 41].

Нарушение динамического равновесия в содержании простаноидов со стороны матери или плодово-плацентарной системы (что имеет место при исходных заболеваниях беременной или нарушении инвазии трофобласта в спиральные артерии субплацентарной зоны матки), приводят к дезадаптации состояния организмов матери и плода [8].

Недостаточная продукция простациклина и ПГ E или гиперпродукция ПГ F 2a и тромбоксана, нарушение их баланса сопровождается их возникновением вазоконстрикции прекапилляров, артериол, арте-

рий, патологической гиперкоагуляцией (поражение сосудисто-тромбоцитарного звена), а при длительном нарушении происходит формирование хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [12, 20]. В следствие этих изменений снижается микроциркуляция в плаценте, ухудшается состояние плода (гипоксия, задержка внутриутробного развития) [17, 18]. При наличии у женщины заболеваний почек, печени, легких, эндокринопатий, гипертонической болезни, артериальной гипотонии плацента сама становится причиной дисбаланса про-останойдов [23].

В настоящее время также считают, что основы гестоза закладываются в момент миграции цитотрофобласта. Происходит торможение миграции трофобласта в спиральные артерии матки, т.е. недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта. Механизмы этого сложного процесса, при нарушении которого переплетаются иммунологические, генетические, гемостатические факторы, известны не до конца [7].

При неполноценной инвазии цитотрофобласта маточные артерии не подвергаются морфологическим изменениям, характерным для беременности, т.е. не происходит трансформации их мышечного слоя. Указание морфологические особенности спиральных сосудов матки по мере прогрессирования беременности predisполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. [34, 36]. Развивающаяся в плацентарной ткани гипоксия способствует активации факторов, приводящих к нарушению структуры и функции эндотелия или снижению соединений, защищающих эндотелий от повреждений [42, 44]. Изменения эндотелия при гестозе специфичны. Развивается своеобразный эндотелиоз, который выражается в набухании цитоплазмы с отложением фибрина вокруг базальной мембраны и внутри набухшей эндотелиальной цитоплазмы [7, 51].

В последнее время в развитии гестоза значительную роль придают гипергомоцистеинемии, которая приводит к развитию генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности [9, 43, 45, 57]. Тромбогенное действие гомотеина связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простациклина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, даун-регуляцией экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками [53, 59]. Кроме того, высокие уровни гомотеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. Свободное проникновение гомотеиновой кислоты и гомотеина через фетоплацентарный барьер может приводить к развитию вторичных аутоиммунных реакций и вызывать различные осложнения беременности, приводящие к таким тяжелым последствиям для плода, как анэнцефалия, незараше-

ние спинномозгового канала. [9, 43, 59].

Начальные проявления гестоза связаны с развитием отечного и отечно-протеинурического синдромов. В основе развития отечно-протеинурического синдрома при гестозе лежит сложная совокупность взаимопотенцирующих этиопатогенетических механизмов, характеризующаяся выраженной динамичностью в процессе развития патологии. Последняя обуславливает трансформацию отечно-протеинурического синдрома в гипертензивный в случае развития системного эндотелиоза аутоиммунной природы, когда к сдвигам гормонального баланса присоединяется избыточная продукция вазопрессорных и дефицит дилатирующих субстанций эндотелиального происхождения [13].

В ряде случаев гипертензия является доминирующим синдромом, приводит к развитию системной циркуляторной гипоксии с последующим нарушением структуры и функции различных органов и тканей [13].

Патогенез гипертензивного синдрома при гестозе многокомпонентен. Ряд авторов связывают повышение базального сосудистого тонуса с активацией системы ренин-ангиотензин-минералокортикоиды [26].

Однако Роберт Тейлор и Дэн Лебович опровергают данную теорию, опираясь на следующие данные: увеличение ренина и альдостерона может быть просто адекватным ответом на высокие гестационные концентрации прогестерона. Сопутствующее повышение содержания ангиотензина II, как результат повышения активности ренина, обычно не приводит к повышению артериального давления, так как чувствительность материнской сосудистой системы к ангиотензину снижена. Уже во время первого триместра беременности в ответ на введение экзогенного ангиотензина отмечается сниженный по сравнению с состоянием вне беременности подъем артериального давления [15].

Известно, что у беременных женщин высокие концентрации ренина, ангиотензина и альдостерона находятся под обычным регулирующим контролем. Наконец, у пациенток с преэклампсией – наиболее распространенным видом повышения артериального давления, связанного с беременностью- концентрации в крови ренина, альдостерона и ангиотензина не изменены или даже ниже по сравнению с нормальной беременностью, что исключает ведущую роль ренин-ангиотензиновой системы в формировании этого нарушения [15, 49, 54].

В.В.Абрамченко отмечает, что проведенные в последнее время исследования показывают, что причиной повышения артериального давления является увеличение выше нормы содержание Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов [1].

В настоящее время у большинства исследователей не вызывает сомнений, что основные проявления преэклампсии/эклампсии связаны со спазмом, задержкой воды и натрия в организме, а также с после-

дующим развитием гипоксии, резким расстройством функции ЦНС, желез внутренней секреции, почек, печени и других органов, глубоким нарушением обмена веществ [29].

Клиника

Для классического гестоза характерна триада симптомов: отеки (явные или скрытые), артериальная гипертензия (АГ), протеинурия. Однако нередко отмечают только два симптома в разных сочетаниях. При тяжелом гестозе классическую триаду наблюдают в 95,1% случаев [7].

Самый ранний симптом гестоза - отеки. Необходимо проводить грань между отеками как физиологическим явлением при беременности и нормальном диурезе и отеками как симптомом гестоза, которые развиваются при снижении диуреза и не исчезают после ночного сна. Такое сочетание симптомов, как отеки скрытые или явные, никтурия и снижение диуреза, по-прежнему считают начальными симптомами заболевания [7].

АГ – важный клинический признак гестоза, отражающий тяжесть ангиоспазма. Большое значение имеют исходные данные АД. Об АГ беременных свидетельствует повышение систолического АД на 30 мм рт.ст. от исходного и диастолического – на 15 мм рт.ст. и выше. Особое значение имеет нарастание диастолического АД и уменьшение пульсового. Значительное уменьшение последнего свидетельствует о выраженном спазме артериол и в прогностическом плане является неблагоприятным симптомом. Увеличение диастолического АД прямо пропорционально снижению плацентарного кровотока и повышению прениатальной заболеваемости и смертности. Даже незначительное повышение систолического АД при высоком диастолическом и низком пульсовом следует рассматривать как прогностически неблагоприятный показатель. Тяжелые последствия при гестозе, такие как кровотечение, ПОНРП, антенатальная гибель плода, иногда обуславливаются не высоким АД, а его резкими колебаниями [1, 7].

Выделяют осложненную и не осложненную формы АГ. Дифференциальная диагностика форм АГ отличается значительной трудностью, поскольку сам по себе уровень АД (особенно на фоне гипотензивной терапии) не может быть диагностическим критерием еще и потому, что не существует прямой связи между уровнем АД и поражением органов - мишеней, в частности сосудов мозга, а также нарушением функции ЦНС [29].

Протеинурия - важный диагностический и прогностический признак гестоза. Прогрессирующее нарастание протеинурии свидетельствует об ухудшении течения заболевания. Потеря белка свыше 4 г/сут. представляет непосредственную угрозу для жизни плода [4, 7].

Одновременно с развитием триады симптомов у беременных уменьшается диурез. Суточное количе-

ство мочи снижается до 400-600 мл и ниже. Чем меньше выделяется мочи, тем хуже прогноз заболевания. Нехоррегируемая олигурия может свидетельствовать о почечной недостаточности [7].

При гестозе очень часто отмечается повышение коагуляционного потенциала. Айламазян Э.К. отмечает, 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 сахарного диабета 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 [6].

Кроме указанных симптомов, состояние беременных и исход беременности определяются дополнительными факторами: длительностью заболевания, наличием плацентарной недостаточности, ЗРП, экстрагенитальной патологией, на фоне которой развивается гестоз [7].

Лечение

Цель лечения гестоза - восстановление функций жизненно важных органов и фетоплацентарной системы, устранение симптомов и предотвращение тяжести гестоза, предупреждение судорог, оптимальное родоразрешение.

Медикаментозная терапия гестоза должна носить целенаправленный и патогенетически обоснованный характер. Прежде всего следует применять антиагрегантные препараты, улучшающие маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и почечный кровотоки, а также средства восполняющие ОЦК, коррегирующие гиповолемию и гипопротейнемию. Важно использовать средства, предупреждающие патологическую гиперкоагуляцию [31].

«Золотым стандартом» является внутривенное введение магнезии в необходимых количествах в зависимости от степени тяжести заболевания, осмоонкотерапия с учетом дефицита белка и ОЦК [7].

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 [6].

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 [6, 31].

Нормализации микроциркуляции у беременных с гестозом достигают назначением гипотензивных препаратов. В настоящее время не существует четких критериев как для начала гипотензивной терапии, так и выбора ее вида. Следует придерживаться дифференцированного подхода к гипотензивной терапии в зависимости от характера гипертонии (гипертоническая болезнь, гестоз) [7, 55].

При гестозе гипотензивные препараты назначают при систолическом АД, превышающем исходное до беременности на 30 мм рт.ст., и при диастолическом, превышающем исходное на 15 мм рт.ст. [7].

При гестозе легкой и средней степени проводят монотерапию, при тяжелой степени – комплексную.

При недостаточном гипотензивном эффекте терапии сульфатом магния целесообразно назначение стимуляторов центральных адренорецепторов (клонидин, метилдопа), кардиоселективных бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, небиволол) или блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипин) [7].

Шифман Е.М. (2002) 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 нормокINETическим типом гемодинамики и гипертензионным синдромом целесообразно назначать допегит (12,3 мг/кг в сутки). Пациенткам с гипокINETическим типом гемодинамики и гипертензионным синдромом рекомендуется клофелин (0,00075 мг/кг в сутки) [35].

Атенолол длительное время оставался своеобразным «золотым стандартом» в лечении АГ, и многие современные исследования использовали его в качестве препарата сравнения. Современный арсенал бета-блокаторов включает большой выбор препаратов, которые существенно различаются по длительности эффекта, селективности в отношении бета-рецепторов, липофильности и другим фармакологическим характеристикам. В частности, ряд современных бета-блокаторов существенно превосходит атенолол и даже метопролол по степени селективности, например бетаксолол, что делает вероятность развития негативных метаболических последствий при их применении меньше, а также снижает возможности побочных эффектов, в частности бронхоспазма. Хорошо известно, что селективность бета-блокаторов является дозозависимой и при больших дозах исчезает [1, 33].

Большие перспективы для успешного использования в терапии АГ беременных имеет высокоселективный бета 1-блокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами небиволол. Применение небиволола предупреждает развитие гестоза, внутриутробной задержке 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 [19].

К препаратам, которые используются для быстрого снижения АД, относится лабетолол, который представляет собой комбинированный альфа- и бета-блокатор, оказывающий одновременно «гибридное», или «бинарное», действие. Сочетание бета-адреноблокирующего и периферического вазодилататорного действия обеспечивает надежный антигипертензивный эффект. Применяют лабетолол для снижения АД при гипертензии разной степени. В отличие от обычных бета-адреноблокаторов он дает быстрый антигипертензивный эффект [6].

При назначении гипотензивных средств следует помнить о том, что они, благоприятно влияя на мать, могут не приводить к существенному улучшению состояния плода, поскольку в условиях чрезмерного снижения АД возможно уменьшения маточно-плацентарного кровотока. Пока еще недостаточно данных для суждения о том, на каком уровне гипертензии польза от применения антигипертензивных препаратов превосходит их неблагоприятное влияние [1, 7].

При тяжелом прогрессирующем гестозе нарушение синтеза и баланса простаноидов распространяется и на головной мозг. Высокая критическая гипертензия (АД 170/110 и выше мм рт.ст.) способна вызвать срыв ауторегуляции мозгового кровотока, особенно на фоне хронической гипоксии и нарушения метаболизма мозговой ткани. Так как мозг не располагает энергетическими ресурсами, его молниеносная реакция на гипоксическую, чем в других органах. Иногда срыв ауторегуляции и перераспределение кровотока между серым и белым веществом мозга происходит независимо от степени повышения системного артериального давления (эклампсия при сравнительно невысокой гипертензии). Чаще всего это имеет место при сочетанном и длительно текущем гестозе, а также у беременных с сосудистыми заболеваниями. У них исходно подавлен биосинтез простаглицлина, поэтому хроническая гипоксия, изменение барометрического давления, колебания системного АД, стресс родоразрешения и другие провоцирующие факторы могут вызвать тяжелые дисциркуляторные расстройства с нарушением гемодинамики, включающей и спинной мозг [31].

К основным лекарственным средствам, применяемым для лечения недостаточности мозгового кровообращения при гестозе легкой и средней степени тяжести, относится кавинтон (винпоцетин) и пирацетам. Кавинтон сочетает в себе сосудистое, антиагрегантное и метаболическое действие. Пирацетам нормализует соотношения АТФ и АДФ, активизирует фосфолипазу; стимулирует пластические и биоэнергетические процессы в нервной ткани; повышает устойчивость мозга к гипоксии и интоксикации, а также блокирует агрегацию тромбоцитов. В более

тяжелых случаях используют церебролизин [31].

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. Для снятия спазма периферических сосудов, увеличения почечного кровотока и стимуляции диуреза используют фузиллин в виде 2.4% раствора в количестве 10 мл внутривенно [6].

По мнению Сидоровой И.С. (1996) основными (базовыми) препаратами в лечении гестоза являются препараты антиагрегантного и антикоагулянтного действия [31].

Мозговая Е.В. и соавт.(2003) провели сравнительную оценку клинической эффективности различных низкомолекулярных гепаринов 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 Фраксиларин, а также гепариноид сулодексид. При оценке результатов, характеризующих исход беременности для матери и плода при добавлении к терапии антикоагулянтов, отмечены достоверное увеличение сроков беременности при досрочном родоразрешении и достоверно более высокая оценка состояния новорожденного по шкале Апгар [22].

Одним из современных патогенетических направлений терапии гестоза является применение донаторов оксида азота (мономак, нитросорбид, изосорбид динитрат), вовлеченность которого в патогенез гестоза широко изучается. Нитраты являются пролекарствами. Активными они становятся после целого

ряда метаболических превращений, в результате которых высвобождается оксид азота (NO)- вещество, структурно идентичное эндотелийзависимому фактору релаксации [6, 16].

С целью пренатальной охраны плода для профилактики гипоксии целесообразно использовать антиоксиданты и антигипоксанты. Одновременное применение в комплексной терапии антиоксидантов и мембраностабилизаторов считают оптимальным вариантом. При гестозе легкой и средней степени тяжести и нормальном состоянии плода назначают один из антиоксидантов: витамин Е, актовегин, глутаминовая кислота, аскорбиновая кислота с липостабилом [5, 7].

Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах. Поскольку, в патогенезе системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции очень много общих черт, недостаточная санация очагов инфекции препятствует эффективному лечебному воздействию на систему микроциркуляции [6].■

А.М. Минасян— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, аспирант; М.В. Дубровская — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний доцент, кандидат медицинских наук, г. Саратов; Автор, ответственный за переписку – Минасян Анжелика Мартиросовна, 410054, Саратов, ул. Клиническая, 3 кв.185, Тел.: +79093330808, E-mail: sps7777@mail.ru

Литература:

1. Абрамченко В.В. Классическое акушерство.-Санкт-Петербург: «Нордмедиздат», 2008.- 77с
2. Дэвид Гарднер, Долорес Шобек Базисная и клиническая эндокринология. Москва, из-во БИНОМ. 2011. с 274-298
3. Burrow GN, Duffy TP (editors): Medical Complications During Pregnancy, 6th ed. Saunders, 2004.; [Haig D: Evolutionary conflicts in pregnancy and calcium metabolism- a review. Placenta 2004;25 (suppl A):S10
4. Ахмедова Е.А. Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия и параметры гемостаза у женщин с гестозом. Е.А. Ахмедова, Л.Е. Мурашко, Ф.С. Бадоева и др. Тромбоз, гемостаз и реология.-2002.-№2 -С.58-61.
5. Бакулев А.В. Влияние типов гемодинамики на тяжесть гестоза у беременных женщин, А.В. Бакулев, Д.В. Хусаинова. «Ключи к диагностике и лечению заболеваний сердца и сосудов»: Материалы 6-го Российского научного форума.-М., 2004.-С.8-9.
6. Мозговая Е.В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: Автореф. дис. ... д-ра мед наук, Е.В. Мозговая.-СПб, 2004.-40с.
7. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов, В.Н.Серов. Рус. мед. журн.-2003.-т. 11 (16).- С.889-892.
8. Адашева Т.В. Артериальная гипертензия беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева. лечающий врач.-2004.-№2. С.43-47.
9. Сидорова И.С. Гестоз: Учебное пособие, И.С. Сидорова.- М.: Медицина, 2003.-416с.
10. Абрамченко В.В. Шкала бальной оценки степени тяжести гестоза, В.В. Абрамченко. Журнал акушерства и женских болезней.- 2002.-Т.2.№11. - С. 95-97.
11. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика, В.Н. Серов. Фарматека.-2004.-№1.-С.67-71.
12. Стрижаков А.Н. Прогнозирование развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности, А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, И.В. Игнатко. Рос. Вестн. акуш.-гин.-2001.-№1.-С.39-42.
13. Lindqvist P. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss-is based on solid evidence, P. Lindqvist, J.Merlo. Thromb. Haemost.-2005.-V.3.-P.221-223.
14. Rolv Skjerve et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic

- components in a population based cohort. *BMJ* -Oct.16, 2005.-331-877.
15. Савельева Г.М. Гестоз в современном акушерстве, Г.М. Савельева, Р.И. Шалина. *Русский медицинский журнал*.-2000.-№6.-С.50-53.
16. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women, T.A. Moore Simas, S.L. Crawford, M.J. Solitro et. al. *Am J Obstet Gynecol*.-2007.-V.197.-P.244-248.
17. Benigni A. Prostaglyclin and thromboxane and the development of preeclampsia, A. Benigni, G. Remuzzi. *JAMA*-2000.-v/283, iss.12.-P.1568.
18. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic intervention? S. Hahn, A.K. Gupta, C. Troeger, C. Rusterholz, W. Holzgreve. *Springer Semin Immunopathol*.-2006.-V.27.-P.477-493.
19. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia, E.B. Taber, L. Tan, C.R. Chao et al. *Am J Obstet Gynecol*.-2002.-186(5).-P.1017-1021.
20. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования и комплексной терапии гестоза. Учебно-методическое пособие. Саратов. 2005. 62 с
21. Роль нейроспецифических белков плода в развитии гестоза, И.С. Сидорова, Т.Б. Дмитриева, В.П. Чехонин и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*.-2005.-Т.4 №3.-С.24-30.
22. Глухова Т.Н. О состоянии почечного и мозгового кровотока у беременных с гестозом, Т.Н. Глухова, И.А. Салов, Н.П. Чеснокова. Механизмы функционирования висцеральных систем: Материалы 111 Всерос. конф.-СПб., 2003.-С.134.
23. Brockelsby J.C. The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia. *Am Obstet. Gynecol*.-2000.-V.(182) (1Pt1).-P.176.
24. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease, A.E. Caballero. *Obes. Res*.-2003-№11.-P.1278-1289.
25. Глухова Т.Н. Особенности изменения реологических свойств крови у беременных с гестозом различной степени тяжести, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина, Н.П. Чеснокова. *Успехи совр. естествознания*.-2003.-№12.-С.15-20.
26. Huppertz V. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis./V. Huppertz/ *Hypertension*.-2008.-V.51.-P.970-975.
27. Lower rate of preeclampsia after antioxidant status/ D.Rumiris, Y.Purwosunu, N.Wibowo et al/ *Hypertens Pregnancy*.-2006.-V.25.-P.241-253.
28. Madazli R. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia/ R. Madazli, A.Benian, H. Uzun // *Eur. Y. Obstet. Gynecol. a Reprod.Biology*.-1999.-Vol.85.-P.205-208.
29. Гутикова Л.В. Клинико-биохимическая оценка эффективности применения липорастворимых антиоксидантов при гестозе/ Л.В. Гутикова// акушерство и гинекология.-2005.-№1.-С.10-13.
30. Сидорова И.С. Поздний гестоз. М., 1996. 222 с.
31. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort/ Morris C.D., Jacobson S-L., Ewell M.G. et al// *Am J Obstet Gynec*.- 2001.-№184.-С.643-651
32. The role of the immune system in preeclampsia/ S.Saito, A.Shiozaki, A.Nakashima, M.Sakai et al// *Mol Aspects Med*.-2007.-V.28.-P.192-209.
33. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести// Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*.-2004.-Т.3, №2.-С.7.
34. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии, А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе.-М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006.-с.17.
35. Игнатко И.В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода, И.В. Игнатко, А.И. Давыдов, М.В. Рыбин. *Вопросы гин., акуш. и перинатологии*.-2006.-Т.5.-№6.-С.2-7
36. Илюхина Л.И. Гипотензивная терапия при нефропатии II и III степени тяжести, Л.И. Илюхина, Н.В. Стрижова, А.Д. Подтенов. *Мать и дитя: Материалы VII Рос. форума*.-М., 2005.-С.81.
37. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности при гестозе, Е.В. Радзинский.-М.: Издательство РУДН, 2001.-273с.
38. Акушерство. Национальное руководство, Москва, «Геотар-Медиа» 2009г.- с.443-462
39. Функциональное состояние сосудистого кровотока фетоплацентарной системы у беременных с гестозом, В.И. Краснопольский, Л.И. Титченко, В.А. Туманова и др. *Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области*. М.: МЕДпресс-информ., 2003.-С.48-55
40. Geirsson R. Hypertension in pregnancy: a danger for now and later/R. Geirsson. *J of obstet.gynecol.women's diseases*.-1999.-Vol.XL VIII.-P.67.
41. Parra M., Rodrigo R., Bardja P. et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol*.-2005.- Vol.193. - N 4. - P. 1486-1491
42. Guba S.C. Hyperhomocysteinemia and thrombosis/ S.C.Guba, V.Fonseca, L.M.Fink. *Seminars in thrombosis and haemostasis*.-1999.-vol.25.-№3.
43. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? M.T.M.Rajmakers, P.L.M.Zusterzeel, E.A.P.Steegers et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.-2001.-vol.95.-p.226-228.
44. Sibai B. Pre-eclampsia, B.Sibai, G.Dekker, M.Kupferminc. *Lancet*.-2005.-V.365.-P.785-799.
45. Picciano M.F. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? M.F.Picciano. *Am.J.Clin. Nitrition*.-2000.-vol.71.-№4.-p.857-858
46. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis /E.Rey, S.R.Kahn, M.David, I.Shrier. *Lancet*.-2003.-V.362.-P.901-908
47. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Довгалевский П.Л. Механизмы развития гипертензии при гестозе различной степени тяжести. *Рос. вестник акушера-гинеколога*.-2003.-№6.-С. 8-13
48. Mesiano S, Jaffe RB: The endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. In : Strauss JF, Barbieri RL (editors): *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th ed. Saunders, 2004
49. Red-Horse K et al: Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744
50. Серов В.Н., Маркин С.А., Любнин А.Ю. Эклампсия, МИА Москва. 2002, с.121-408
51. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Санкт-Петербург. 2007. С.275-284
52. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М., 2008. 271 с.
53. Roberts JM: Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnick R (editors): *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 5th ed. Saunders, 2005.
54. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. - Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2002.

- 432 с.
55. 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.
56. Леонова М.В., Еремина Ю.Н., Намсараев Ж.Н., Тарасов А.В. Дисфункция эндотелия и небиволол. Трудный пациент - 2006.- №3.- С.14-18
57. 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.
58. 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. акушерства и женских болезней.- 2004.- Т. L I I I. – Вып.4.- С.42-47
59. 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.- 63с.