



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

23 СЕН 2013

№ 15-4/10/2-438

На № _____ от _____

Руководителям органов
управления здравоохранением
субъектов Российской Федерации

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений) при организации медицинской помощи женщинам во время беременности, родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.

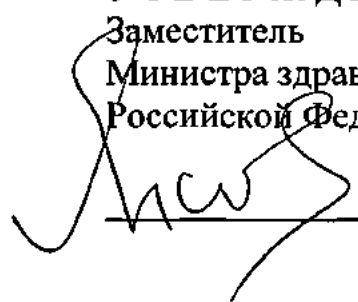
Приложение: 61 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель
Министра здравоохранения
Российской Федерации



Т.В. Яковлева

№ _____ от _____ 2013 г.

**ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.
ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ.**

Клинические рекомендации

Организации-разработчики:

ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Московский Областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коллектив авторов:

Сухих Геннадий Тихонович - директор ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАМН, профессор, д.м.н.

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна - главный научный сотрудник ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Филиппов Олег Семенович - заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО I МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н.

Адамян Лейла Владимировна - заместитель директора ФГБУ

«Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России, академик РАМН, профессор, д.м.н.

Краснопольский Владислав Иванович - директор Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, академик РАМН, профессор

Серов Владимир Николаевич - президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАМН, профессор

Сидорова Ираида Степановна - профессор кафедры акушерства и гинекологии I МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н.

Баев Олег Радомирович - заведующий I акушерским отделением ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Башмакова Надежда Васильевна - директор Уральского НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России, профессор, д.м.н.

Кан Наталья Енkyновна - заведующая II акушерским отделением ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Клименченко Наталья Ивановна - заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.

Макаров Олег Васильевич - заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Российского национального государственного исследовательского медицинского университета им Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор, д.м.н.

Никитина Наталья Александровна - доцент кафедры акушерства и гинекологии I МГМУ им.И.М. Сеченова, к.м.н.

Петрухин Василий Алексеевич - руководитель акушерского физиологического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, профессор, д.м.н.

Пырегов Алексей Викторович - ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Рунихина Надежда Константиновна - заведующая терапевтическим отделением ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Тетруашвили Нана Картлосовна - заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Научный Центр

акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Тютюнник Виктор Леонидович – главный врач ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Холин Алексей Михайлович - заведующий отделом информационных ресурсов и телемедицины ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Шмаков Роман Георгиевич - заведующий акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Шешко Елена Леонидовна - советник директора ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент, к.м.н.

Рецензенты:

Артымук Н.В. – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Минздрава России, д.м.н., профессор

Евтушенко И.Д. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, председатель Томского регионального отделения Российского общества акушеров-гинекологов, д.м.н., профессор

Малышкина А.И. – директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, д.м.н.

Линде В.А. – директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, д.м.н., профессор

Белокриницкая Т.Е. – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация.....	6
Список сокращений.....	7
Введение.....	8
Классификация.....	8
Дефиниции.....	10
Прогнозирование риска развития преэклампсии.....	11
Предикторы преэклампсии в ранние сроки беременности.....	11
Профилактика преэклампсии.....	13
Критерии диагностики преэклампсии.....	13
Лечебная тактика при преэклампсии и эклампсии.....	23
Родоразрешение при преэклампсии/эклампсии: сроки, время, метод.....	39
Профилактика послеродового кровотечения. Тромбопрофилактика.....	42
HELLP-синдром.....	43
Ведение послеродового периода.....	46
Профилактика отделенных последствий преэклампсии.....	48
Приложения.....	50
Приложение 1. Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций.....	50
Приложение 2. Категории риска приема препаратов во время беременности по степени риска для плода (Классификация FDA, США).....	51
Приложение 3. Лист мониторинга состояния пациентки и интенсивной терапии при тяжелой преэклампсии/эклампсии.....	52
Библиографический указатель.....	53

АННОТАЦИЯ

Рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» составлены на основе современных лучших доказательных практик и предназначены для врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, студентов-медиков. Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой) (приложение 1). Комментарии обсуждались коллегиально членами рабочей группы. Основная цель данных рекомендаций: Единая терминология – единые доказательные подходы к диагностике и лечению преэклампсии - единый язык с мировым сообществом акушеров.

Список сокращений:

АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
АЖ	амниотическая жидкость
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	аспартат аминотрансфераза
АФС	антифосфолипидный синдром
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВПР	врожденные пороки развития
ГАГ	гестационная артериальная гипертензия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЗРП	задержка роста плода
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМТ	индекс массы тела
КС	кесарево сечение
КТГ	кардиотокография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛС	лекарственное средство
МоМ	кратность медиане (от multiples of median — кратные медиане)
МКБ	международная классификация болезней
МНО	международное нормализованное отношение
ОАК	общий анализ крови
ОР	относительный риск (relative risk, RR)
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПВ	протромбиновое время
ПИТ	палата интенсивной терапии
ПР	преждевременные роды
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭ	преэклампсия
РАНО	отделение реанимации и анестезиологии
РДС	респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СЗП	свежезамороженная плазма
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЦНС	центральная нервная система
MgSO ₄	магния сульфат

ВВЕДЕНИЕ

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10% беременностей; частота преэклампсии составляет 2-8% [1,2]. Ежегодно во всем мире более 50000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ [3]. В развитых странах в 12-18% они являются второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20-25% случаях [4]. Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации составляет 5-30%. Распространенность артериальной гипертензии (АГ), отеков, протеинурии среди беременных в Российской Федерации в 2011 году составила 17,4% от закончивших беременность, в 2012 году – 16,7%; преэклампсии и эклампсии – 1,49% и 1,57% соответственно. По данным Минздравсоцразвития РФ, гипертензивные осложнения беременности занимают 4 место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия [5]. Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей [1,6]. Вместе с тем, при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми. Поскольку последствия тяжелых гипертензивных расстройств снижают качество последующей жизни женщины (высокая частота атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний), а частота нарушения физического, психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, так же как и риск развития в будущем у них соматических заболеваний, то эта проблема является значимой в социальном и медицинском плане [7,8,9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с приказом Минздрава России от 27.05.1997г. № 170 (с изменениями от 12 января 1998 г.) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (далее – МКБ X), для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания должна использоваться терминология МКБ X.

Классификация МКБ-10

МКБ-10		
Класс XV: беременность, роды и послеродовой период		
Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде		
Хроническая АГ	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10
Хроническая АГ (ГБ)	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.0
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.1
	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.2
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.3
Хроническая АГ (вторичная АГ)	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.4
Хроническая АГ (неуточненная)	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная	О 10.9
ПЭ на фоне Хронической АГ	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	О 11
	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	О 12
	Вызванные беременностью отеки	О 12.0
	Вызванная беременностью протеинурия	О 12.1
	Вызванные беременностью отеки с протеинурией	О 12.2
Гестационная АГ	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	О 13
Презкламсия (ПЭ)	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией	О 14
ПЭ умеренно выраженная	Презкламсия (нефропатия) средней тяжести	О 14.0
ПЭ тяжелая	Тяжелая презкламсия	О 14.1
	Презкламсия (нефропатия) неуточненная	О 14.9
Эклампсия	Эклампсия	О 15
Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности	О 15.0
Эклампсия в родах	Эклампсия в родах	О 15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде	О 15.2
Эклампсия неуточненная по срокам	Эклампсия неуточненная по срокам	О 15.9
	Гипертензия у матери неуточненная	О 16

Наряду со статистической используются клинические классификации.

Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности [10, 11]

- Презеклампсия и эклампсия
- Презеклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии
- Гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия
- Хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности)
 - Гипертоническая болезнь
 - Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия

ДЕФИНИЦИИ

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД).

Регистрация величины систолического давления крови выше 140 мм рт. ст., а диастолического давления крови выше 90 мм рт. ст. является достаточной для соответствия критериям артериальной гипертензии (Систолическое давление крови 140 мм рт. ст., диастолическое давление крови 90 мм рт. ст. является пограничным с нормой, указывающим на необходимость тщательного наблюдения за беременной).

Гестационная (индуцированная беременностью) АГ – это повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз «гестационная АГ» может быть выставлен только в период беременности. При сохранении повышенного АД к концу 12 недели после родов диагноз «гестационная АГ» меняется на диагноз «хроническая АГ» и уточняется после дополнительного обследования в соответствии с общепринятой классификацией АГ (ГБ или вторичная (симптоматическая) АГ) [12].

Хроническая АГ - АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности; АГ, возникшая после 20-й недели беременности, но не исчезнувшая после родов в течение 12-ти недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ).

Презеклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [11,13].

Преэклампсия/эклампсия на фоне ХАГ диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях:

1) появления после 20 недель впервые протеинурии (0,3 г белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;

2) прогрессирования АГ у женщин, АД у которых до 20 недели беременности контролировалось;

3) появления после 20 недель признаков полиорганной недостаточности.

ПЭ на фоне ХАГ с неблагоприятным прогнозом развивается почти в 22%, в 55% случаев гестационная артериальная гипертензия прогрессирует в ПЭ [14]. ПЭ осложняет течение 2-5% всех беременностей, осложняется эклампсией в 0,03-0,1% и HELLP-синдромом в 0,17-0,8% случаях [15].

Осложнения ПЭ: Эклампсия; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких; инсульт; отслойка плаценты; антенатальная гибель плода.

Эклампсия диагностируется в случае возникновения судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии, которые не могут быть объяснены другими причинами (эпилепсия, инсульт, опухоль и др.) [9,16]. Эклампсия развивается на фоне преэклампсии любой степени тяжести, а не является проявлением максимальной тяжести преэклампсии. Основными предвестниками эклампсии являются головная боль, артериальная гипертензия и судорожная готовность. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно без предвестников.

Классификация эклампсии:

- Эклампсия во время беременности и в родах
- Эклампсия в послеродовом периоде:
 - ранняя послеродовая (первые 48 ч)
 - поздняя послеродовая (в течение 28 суток после родов)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Предикторы ПЭ в ранние сроки беременности

На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику/ выявление риска развития ПЭ. Как дополнение к анамнестическим и данным наружного осмотра (среднее АД, ИМТ, первая беременность или ПЭ в анамнезе [17,18] рассматривается комбинация тестов, включающая: УЗ-доплерометрию маточных артерий, УЗ-оценку структуры плаценты, биохимические тесты. Имеется опыт использования следующих комбинаций тестов:

а) Пульсационный индекс в маточных артериях (отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической

скоростями к средней скорости кровотока) [17];

- Индекс резистентности [17];

- PAPP-A (связанный с беременностью плазменный протеин А) – снижение в первом триместре < 5-й перцентили [19];

- AFP (альфа фетопроtein) – необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре [20];

- hCG (хорионический гонадотропин) – повышение во втором триместре > 3 МоМ [21];

- Ингибин А – повышение в первом или втором триместре [18];

- sFlt-1 и PlGF. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 недель до клинических проявлений преэклампсии. Этим изменениям в свою очередь предшествует низкая плазменная концентрация свободного PlGF, отмечающаяся на 13-16 неделях беременности [22].

Таблица 1

Относительный риск развития ПЭ [23,24]

Фактор		ОР (95% ДИ)
Первая беременность		2.91 (1.28–6.61)
Повторнородящие	ПЭ в анамнезе	7.19 (5.85–8.83)
	Перерыв после последних родов 10 лет и более	повышен
Возраст >35 лет	Первобеременные	1.68 (1.23–2.29)
	Повторнородящие	1.96 (1.34–2.87)
Избыточный вес/ ожирение (ИМТ>25 кг/м ²)		1.55 (1.28–1.88)
Семейный анамнез (ПЭ у матери или сестры)		2.90 (1.70–4.93)
ДАД 80 мм рт. ст. и выше		повышен
Протеинурия при постановке на учет по беременности ($\geq 1+$ по тест-полоске (двукратное тестирование) или ≥ 300 мг/л в сут. порции)		повышен
Многоплодная беременность		2.93 (2.04–4.21)
Экстрагенитальные заболевания	Хроническая АГ	Повышен (10)
	Заболевания почек	Повышен (5)
	Коллагенозы	повышен
	Заболевания сосудов	повышен
	Сахарный диабет	3.56 (2.54–4.99)
	АФС	9.72 (4.34–21.75)

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Беременным группы высокого риска развития ПЭ рекомендовано:

- Низкие дозы аспирина (75 мг в день), начиная с 12 нед. до родов (А-1а) [25, 26]. При назначении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) необходимо письменное информированное согласие женщины, т.к. в соответствии с инструкцией по применению, прием ацетилсалициловой кислоты противопоказан в первые 3 месяца и после 36 нед беременности.

- Беременным с низким потреблением Са (< 600 мг в день) - назначение в виде препаратов Са – не менее 1г в день (А-1а) [27,28]. Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России – 500-750 мг/сутки. Согласно современным нормам, физиологическая потребность беременных составляет не менее 1000 мг кальция в сутки [29,30,31].

Не рекомендовано рутинное применение:

- режима bed-rest [32];
- диуретиков (А-1b) [33];
- препаратов группы гепарина, в т.ч. НМГ (А-1b) [34];
- витаминов Е и С (А-1а) [35];
- рыбьего жира (А-1а) [36];
- чеснока (в таблетках) (А-1b) [37];
- ограничения соли (А-1а) [38].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Критерии артериальной гипертензии во время беременности.

Критериями диагностики АГ являются: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. [39,40].

Правила измерения АД

- Наиболее точные показания дает ртутный сфигмоманометр (по нему должны быть откалиброваны все используемые аппараты).

- Положение сидя в удобной позе, рука находится на столе на уровне сердца. Нижний край стандартной манжеты (ширина 12-13 см, длина 35 см) должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки.

- Момент появления первых звуков соответствует I фазе тонов Короткова и показывает систолическое АД; диастолическое АД рекомендуют регистрировать в фазу V тонов Короткова (прекращение).

- АД измеряют в состоянии покоя (после 5 минутного отдыха) 2 раза с интервалом не менее минуты; при разнице равной или более 5 мм рт ст производят одно дополнительное измерение при этом два последних значения усредняются.

- АД измеряют на обеих руках, если оно разное, то ориентируются на более высокие значения.

- У пациенток, страдающих сахарным диабетом, АД необходимо измерять в положении сидя и лежа.

- Показатели должны быть зафиксированы с точностью до 2 мм рт.ст.

Таблица 2

Классификация степени повышения уровня АД у беременных [40].

Категории АД	САД		ДАД
Нормальное АД	< 140	и	< 90
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	160	и/или	110
• Классификация степени повышения уровня АД у беременных может использоваться для характеристики степени АГ при любой ее форме (хронической АГ, гестационной АГ, ПЭ). • Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения. • Уровень САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. при тяжелой АГ ассоциируется с высоким риском развития инсульта.			

Диагностировать АГ во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных значений АД. В сомнительной ситуации желательно проведение суточного мониторирования АД (СМАД).

АД 140/90 мм рт.ст. считается пограничным, при этом не является заболеванием, а лишь указывает на необходимость тщательного наблюдения за состоянием матери и плода.

Клинически значимая протеинурия

- Золотой стандарт для диагностики протеинурии – количественное определение белка в суточной порции. (С) [41].

- Граница нормы суточной протеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л (В-2b);

- Клинически значимая протеинурия во время беременности определена как наличие белка в моче $\geq 0,3$ г/л в суточной пробе (24 часа) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 часов (В-2b); при использовании тест-полоски (белок в моче) - показатель $\geq$ «1+» (В-2a) [42].

- Определение протеинурии с использованием тест-полоски может применяться в группе беременных низкого риска по развитию ПЭ как более быстрый и дешевый, а также достаточно чувствительный скрининговый метод,

по сравнению с количественным определением белка в 24-часовой порции (В-2b) [41, 43].

- Умеренная протеинурия - это уровень белка $>0,3\text{г}/24\text{ч}$ или $>0,3\text{ г/л}$, определяемый в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «1+» по тест-полоске

- Выраженная протеинурия – это уровень белка $>5\text{ г}/24\text{ч}$ или $>3\text{ г/л}$ в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.

- При подозрении на ПЭ, у женщин с артериальной гипертензией и у беременных с нормальным АД при наличии других симптомов преэклампсии необходимо использовать более чувствительные методы (определение белка в суточной моче (наиболее приемлемо) или отношение протеин/креатинин) (В-2a) [44, 23,45].

NB! Для оценки истинного уровня протеинурии необходимо исключить наличие инфекции мочевыделительной системы.

NB! Патологическая протеинурия у беременных является первым признаком полиорганных поражений

Отеки

При физиологически протекающей беременности умеренные отеки наблюдаются у 50-80% женщин. ПЭ, протекающая без генерализованных отеков, признана более опасной для матери и плода, чем ПЭ с отеками. Массивные, быстро нарастающие отеки (особенно в области поясницы), анасарка, скопление жидкости в полостях рассматриваются как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой преэклампсии [46].

NB! Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ [10, 20]. Однако опыт показывает, что отеки лица и рук нередко предшествуют развитию ПЭ, а генерализованные, рецидивирующие отеки нередко свидетельствуют о сочетанной ПЭ (часто на фоне патологии почек).

Клинические проявления преэклампсии

- Со стороны центральной нервной системы:
головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги
- Со стороны сердечно-сосудистой системы:
артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия.
- Со стороны мочевыделительной системы:
олигурия, анурия, протеинурия
- Со стороны желудочно-кишечного тракта:
боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота
- Со стороны системы крови:
тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия

• Со стороны плода:
задержка внутриутробного роста, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель

Таблица 3

Характерные изменения лабораторных и функциональных параметров при преэклампсии

Лабораторные показатели	Норма	Комментарии [34]
Гемоглобин и гематокрит	110 г/л 31-39 %	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации усугубляет вазоконстрикцию и снижает внутрисосудистый объем. Снижение гематокрита является возможным индикатором гемолиза
Тромбоциты	150-400 10^9 /л	Снижение (уровень менее 100×10^3 /л) свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Система гемостаза: Фибриноген ПВ АЧТВ МНО/ ПТИ	2,6-5,6 г/л 28-38 сек. 85-115 %	<u>Снижение показателей</u> – коагулопатия, свидетельствующая о степени тяжести ПЭ <u>Повышение показателей</u> , свидетельствующее об активации внутрисосудистого тромбогенеза (хронический синдром ДВС)
Мазок периферической крови		Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ
Биохимические показатели крови: Альбумин	28-40 г/л	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ)
Креатинин сыворотки	39,8-72,8 (90) мкмоль/л	Повышение (уровень более 90 мкмоль/л), особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ
Билирубин сыворотки	8,5-20,5 ммоль/л	Повышается вследствие гемолиза или поражения печени
Мочевая кислота	0,12-0,28 ммоль/л	Снижение

Клиренс креатинина		Повышение
Печеночные пробы: АСТ АЛТ ЛДГ	10-20 Ед/л 0,17-0,34 мкмоль/л 7-35 Ед/л 0,12-0,6 мкмоль/л 250 Ед/л	Повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ
Протеинурия	< 0/3 г/л	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ, пока не доказано противоположное
Микроальбуминурия		Является предиктором развития протеинурии
Оценка состояния плода:		
УЗИ (фетометрия, индекс АЖ)		Исключить синдром ЗВУР, маловодие
Нестрессовый тест и/или биофизический профиль плода		Оценка состояния фетоплацентарной системы
Допплерометрия артерий пуповины		Оценка состояния фетоплацентарной системы

Клинически целесообразно различать умеренную ПЭ (О13) и тяжелую ПЭ (О14).

Умеренная ПЭ встречается у 3-8% беременных; из них в 1-2% случаях приобретает тяжелое течение. Тяжелая форма ПЭ может вызвать серьезные нарушения здоровья матери и ребенка и даже привести к смерти. Тяжелая ПЭ влияет на качество последующей жизни женщины (см. раздел Профилактика отдаленных последствий ПЭ).

Тяжелая ПЭ – ПЭ с тяжелой гипертензией (с цифрами ДАД ≥ 110 мм рт ст, САД ≥ 160 мм рт ст) и/или с наличием специфических симптомов и/или биохимических и/или гематологических нарушений [11,13,47]. Уровень суточной протеинурии превышает 3 г/л. Консультация невролога необходима для оценки тяжести состояния беременной и уточнения диагноза. Перiorбитальная и транскраниальная доплерография сосудов основания головного мозга проводятся для исключения внутричерепной гипертензии и ангиоспазма.

Клинические критерии тяжелой ПЭ (в дополнение к гипертензии и протеинурии), свидетельствующие о развитии полиорганной недостаточности [11,43,48]:

- HELLP синдром;
- расстройство ЦНС (нарушение зрения, головная боль);
- нарушение функции почек (олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина);
- отек легких;

- внезапное возникновение отеков лица, рук, ног;
- отек зрительного диска;
- нарушение функции печени (повышение ферментов АлАТ, АсАТ);
- боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени вследствие нарушения кровообращения);
- тромбоцитопения (ниже $100 \times 10^6/\text{л}$);
- подтверждение страдания плода (синдром ЗРП, маловодие, отрицательный нестрессовый тест).

Диагностические критерии умеренной и тяжелой ПЭ, а также ПЭ на фоне ХАГ [9,16, 48]

•Презклампсия умеренная

- Артериальная гипертензия: САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности > 20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе

плюс

- Протеинурия $\geq 0,3$ г/л белка в 24 час пробе мочи

•Презклампсия тяжелая (наличие симптомов умеренной ПЭ и ≥ 1 из следующих критериев)

- Артериальная гипертензия: САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. при двухкратном измерении с интервалом в 6 часов в состоянии покоя

- Протеинурия $\geq 5,0$ г/л в 24 час пробе мочи или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске

- Олигурия < 500 мл за 24 часа
- Церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек и т.д.)
- Отек легких
- Цианоз
- Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте
- Нарушение функции печени (повышение АлАТ, АсАТ)
- Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^6/\text{л}$)
- Задержка внутриутробного роста плода.

•Презклампсия на фоне хронической АГ (наличие ≥ 1 из следующих критериев)

- возникновение протеинурии $\geq 0,3$ г/л до 20 недель беременности

■внезапное нарастание протеинурии в случае, если имеются гипертензия и протеинурия до 20 недель беременности

■внезапное нарастание гипертензии у женщины, АГ у которой первоначально хорошо контролировалась

- Тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 100 \times 10^6/\text{л}$)
- Подъем концентрации АлАТ или АсАТ выше нормы

Женщины с хронической АГ, у которых развилась головная боль, скотома (дефект поля зрения) или боль в эпигастрии, также могут быть отнесены в группу тяжелой ПЭ на фоне хронической АГ.

Диагноз тяжелой преэклампсии устанавливается при наличии:

- двух основных критериев тяжелой степени (АГ и протеинурия).
- одного основного критерия любой степени и дополнительного критерия

Таблица 4

Дифференциальная диагностика умеренной и тяжелой ПЭ

Показатель	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ
АГ (при двукратном измерении с перерывом 4-6 часов)	$\geq 140/90$ мм рт. ст., но $\leq 160/110$ мм рт. ст.	САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.
Протеинурия	$> 0,3$ но < 5 г/л (в сутки)	≥ 5 г/24ч или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час. или значение «3+» по тест-полоске
Неврологические (церебральные) симптомы: головные боли, нарушения зрения («мелькание мушек перед глазами») и др.	отсутствуют	+/-
Диспептические расстройства: тошнота, рвота	отсутствуют	+/-
Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте	отсутствуют	+
Олигурия	отсутствует	< 500 мл/сут. (менее 30 мл/ч);
Задержка роста плода	-/+	+/-
Аntenатальная гибель плода	-	+/-
Отек легких/ цианоз	-	+/-
Генерализованные отеки (особенно внезапно появившиеся);	-	+/-
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	$< 100 \times 10^3$
Гемолиз в периферической крови	отсутствует	+/-
Повышение уровня креатинина	отсутствует	+/-
HELLP-синдром	отсутствует	+/-
ЗРП	отсутствует	+/-

Клинические варианты осложнений тяжелой преэклампсии, определяющие неблагоприятный исход

- Нарушение функции ЦНС в результате кровоизлияния в мозг
- Нарушение дыхательной функции в результате КРДС, отека легких, пневмония
- Нарушение функции печени: HELLP-синдром, некроз, подкапсульная гематома
- Все формы синдрома ДВС (явный или неявный)
- Острая почечная недостаточность
- Отслойка плаценты, геморрагический шок

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации

- Боль в груди
- Одышка
- Отек легких
- Тромбоцитопения
- Повышение уровня печеночных трансаминаз
- HELLP-синдром
- Уровень креатинина более 90 мкмоль/л
- Диастолическое АД более 110 мм рт.ст.
- Влагалищное кровотечение (любой объем)

Угроза развития эклампсии. Об угрозе развития эклампсии у беременной с преэклампсией свидетельствует появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации, небольшие подергивания, преимущественно лицевой мускулатуры, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость, затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной [9,49,50].

Таблица 5

Основные симптомы, предшествующие эклампсии

Признаки	Частота
Головная боль	82-87%
Гиперрефлексия	80%
Артериальная гипертензия ($>140/90$ мм рт ст, или $> +30/+15$ от уровня нормы)	77%
Протеинурия (более 0,3 г/сутки)	55%
Отеки (умеренные отеки голеней)	49%
Зрительные расстройства	44%
Абдоминальная боль	9%

При развитии судорожного приступа во время беременности необходимо провести дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

- Сосудистые заболевания ЦНС
- Ишемический/геморрагический инсульт
- Внутримозговое кровоизлияние/аневризмы
- Тромбоз вен сосудов головного мозга
- Опухоли головного мозга
- Абсцессы головного мозга
- Артерио-венозные мальформации
- Инфекции (энцефалит, менингит)
- Эпилепсия
- Действие препаратов (амфетамин, кокаин, теофиллин, хлорзепин)
- Гипонатриемия, гипокалиемия
- Гипергликемия
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Постпункционный синдром

Судороги могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

• Почти половина всех случаев эклампсии встречается во время беременности, более 1/5 – до 31-й недели беременности.

• При доношенном сроке беременности эклампсия в 75% случаев возникает в родах или в течение 6 часов после родов.

• В 16% случаев эклампсия возникает в интервале от 48 час до 4 недель послеродового периода [51].

NB! До 44% случаев эклампсии возникают в послеродовом периоде, особенно при доношенной беременности. В этой связи женщины с симптомами и признаками, свидетельствующими о ПЭ, заслуживают особого наблюдения (С) [11,52]

Учитывая множество причин, способных вызвать судороги во время беременности помимо эклампсии, необходимо как можно раньше оценить неврологический статус пациентки – в первые часы после родоразрешения. Для оценки неврологического статуса у пациентки, находящейся на продленной ИВЛ, уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания. Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях назначением магния сульфата. Недопустимо планирование продленной ИВЛ на несколько суток в условиях глубокой седации, так как в этих условиях оценка состояния ЦНС без дополнительных методов исследования крайне затруднена.

Дополнительные лучевые методы диагностики.

Показания для проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга:

- судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов;
- эклампсия, резистентная к терапии магния сульфатом при наличии грубой очаговой неврологической симптоматики;
- гемипарез;
- кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 часов.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ

Общие принципы

Родоразрешение (самое эффективное лечение ПЭ).

1. При умеренной ПЭ необходима госпитализация для уточнения диагноза и тщательный мониторинг состояния беременной и плода, но при этом возможно пролонгирование беременности. Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и плода.

2. При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении после стабилизации состояния матери, при возможности, после проведения профилактики РДС плода при сроке беременности менее 34 нед и перевода матери в акушерский стационар 3-й группы.

Таблица 6

Ведение ПЭ в зависимости от тяжести состояния [53, 75]

Мероприятие	Состояние		
	ПЭ умеренная	ПЭ тяжелая	Эклампсия
Тактика	Обследование, тщательное наблюдение (возможно амбулаторно)	Активная	
Госпитализация	Для обследования (в отделение патологии беременности, учреждение 3-2 уровня)	Обязательная госпитализация в учреждение 3, в случае невозможности - 2 уровня)	(в ОРИТ, невозможности - 2)
Специфическая терапия	-	Профилактика и лечение судорог Антигипертензивная терапия	
Родоразрешение	-	В течение 6-24 час (экстренно - при прогрессировании симптомов или ухудшении состояния плода)	На фоне стабилизации состояния

Таблица 7

Ведение ПЭ в зависимости от срока беременности [29,47,48, 53]

Состояние	Срок беременности, нед		
	32	36	38
ПЭ умеренная	Наблюдение	Возможно	плановое родоразрешение
ПЭ тяжелая	Родоразрешение с профилактикой РДС плода	Экстренное родоразрешение в течение 6-24 часов	

Тактика ведения тяжелой ПЭ в зависимости от срока беременности согласно рекомендациям ВОЗ [32]:

22-24 нед → прекращение жизнеугрожающей беременности.

25-27 нед → пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода.

28-33 нед → пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода, подготовка к возможному родоразрешению.

≥ 34 нед → лечение, подготовка, родоразрешение.

Показания к экстренному родоразрешению (минуты):

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты
- острая гипоксия плода, в сроке беременности более 22 недель

Показания к срочному родоразрешению (часы^{1,2}):

- постоянная головная боль и зрительные проявления
- постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек
- эклампсия
- артериальная гипертензия не поддающаяся медикаментозной коррекции
- количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение
- нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ, выраженное маловодие

Антигипертензивная терапия

Возможности антигипертензивной терапии при ПЭ

• В связи с тем, что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности должна способствовать максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых и церебрально-сосудистых заболеваний в будущем [40].

Тактика антигипертензивной терапии при ПЭ

• Антигипертензивная терапия проводится под постоянным контролем состояния плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию функциональных нарушений у плода.

• При развитии умеренной ПЭ до 34 недель беременности может быть использована консервативная медикаментозная терапия, которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением и завершается подготовкой родов и их проведением. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность до двух недель. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано немедленное родоразрешение [48].

• ПЭ может развиваться внезапно, поэтому профилактика сердечно-сосудистых осложнений, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата [54,55,56].

Тактика лечения ПЭ на фоне хронической АГ

• Принципы терапии аналогичны таковым при ПЭ без предварительного гипертензивного синдрома.

¹ Пролонгирование беременности более суток возможно только при отсутствии диагноза тяжелая преэклампсия или эклампсия

² При сроке беременности 37 недель и более пролонгирование беременности является нецелесообразным и служит самостоятельным фактором риска

- У пациенток с хронической АГ при присоединении ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного АД.

- В этой группе чаще применяется сочетанная антигипертензивная терапия с применением комбинаций из двух-трех препаратов.

NB!

- ***Критерии начала антигипертензивной терапии при ПЭ:***

АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

- ***Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии (С-4) [12]:***

- САД 130-150 мм рт. ст.

- ДАД 80-95 мм рт.ст.

Антигипертензивные лекарственные средства

Основными лекарственными средствами (ЛС), используемыми в настоящее время для лечения АГ в период беременности, являются:

- **Метилдопа**, антигипертензивный препарат центрального действия, альфа2-адреномиметик (препарат первой линии);

- **Нифедипин**, блокатор кальциевых каналов (I-A), (препарат второй линии);

- **β -адреноблокаторы**: метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол.

При наличии показаний возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина.

При беременности противопоказаны: ингибиторы АПФ (II-2E), антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин [40,55].

При беременности не рекомендованы (I-D): атенолол, празозин

ЛС для быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	Дозы, способ применения	Время наступления гипотензивного эффекта	Примечание
Нифедипин	10 мг в табл., внутрь	30-45 мин, повторить через 45 мин	Не рекомендовано сублингвальное применение. Возможна тахикардия у матери. С осторожностью применять одновременно с сульфатом магния.
Клонидин	0,075 – 0,15 мг внутрь. Возможно в/в введение.	2-15 мин	0,075 мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза - 0,15 мг, максимальная суточная доза - 0,6 мг
Нитроглицерин	в/в капельно 10-20 мг в 100-200 мл 5% раствора глюкозы, скорость введения 1-2 мг/час, максимально 8-10 мг/час	1-2 мин	Является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100-110 мм рт. ст. Нежелательно применение более 4 часов, в связи с риском отрицательного воздействия на плод и риском развития отека мозга у матери
Нитропруссид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2-5 мин	Используется редко, в том случае, если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом и развитие преходящей брадикардии у плода может наступить при использовании в течение более 4 часов
При проведении активной антигипертензивной терапии следует опасаться чрезмерного снижения уровня АД, способного вызвать нарушение перфузии плаценты и вызвать ухудшение состояния плода.			

Магния сульфат не является собственно гипотензивным препаратом (I-E). При тяжелой ПЭ, его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома.

Одновременно с мероприятиями по оказанию неотложной помощи начинается плановая антигипертензивная терапия пролонгированными препаратами с целью предотвращения повторного повышения АД.

***Справка.** В мировой практике используются следующие препараты, не зарегистрированные для использования на территории Российской Федерации:*

*• **Лабеталол**, α - β -адреноблокатор (по данным многоцентровых исследований, парентеральная форма - препарат выбора) (I-A),*

*• **Гидралазин**, вазодилататор миотропного действия(I-A)(по данным многоцентровых исследований, парентеральная форма – препарат выбора).*

В случае регистрации в установленном порядке указанных лекарственных средств, они могут быть использованы в соответствии с инструкцией по применению.

Таблица 9

Основные ЛС для плановой терапии АГ у беременных

Препарат	Форма выпуска; дозы, способ применения	FDA	Примечание
Метилдопа	табл. 250 мг; 250-500 мг – 2000 мг в сутки, в 2-3 приема (средняя суточная доза 1000 мг)	B	Препарат первой линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности
Нифедипин	табл. пролонгированного действия – 20мг, табл. с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг; Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, тах суточная доза - 120 мг	C	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГБ. Не применять для плановой терапии короткодействующие формы
Метопролол	табл. 25/50/100/200мг по 25-100мг, 1-2 раза в сутки, тах суточная доза- 200мг	C	Препарат выбора среди β -адреноблокаторов в настоящее время

Назначение препаратов из группы резерва возможно при неэффективности или плохой переносимости основных препаратов для лечения АГ у беременных с обоснованием выбора препарата и после одобрения медицинской комиссией.

Таблица 10

Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных

Препарат	Форма дозы, выпуск, способ применения	FDA	Примечание
Амлодипин	табл. 5/10 мг; 5-10 мг 1 раз в сутки	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения нифедипином.
Верапамил	табл. 40/80 мг, табл. пролонгированного действия 240 мг; 40-480 мг, 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут	C	Применяется как антигипертензивный и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре
Бисопролол	табл. 5/10 мг по 5-10 мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20 мг	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при плохой переносимости лечения метопрололом
Клонидин	табл. 0,075/0,150 мг максимальная разовая доза 0,15 мг, максимальная суточная 0,6 мг	C	Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ
Фуросемид	табл. 40 мг 20-80 мг/сут	C	Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
Празозин	табл. 1/5 мг, начальная доза 0,5 мг, 2-20 мг в 2-3 приема	C	Применяется при феохромоцитоме

Тяжелая преэклампсия/эклампсия.

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии/эклампсии

При тяжелой ПЭ показана госпитализация (перевод) в учреждение 3-й группы (уровня) для стабилизации состояния женщины, проведения курса профилактики РДС плода и родоразрешения [11]. В случае возникновения критической ситуации в акушерских стационарах 1 и 2-уровней, ответственный врач сообщает о ней в региональный акушерский дистанционный консультативный центр с выездными анестезиолого-реанимационными акушерскими бригадами (санавиацию). Вопрос о допустимости транспортировки решается индивидуально, абсолютное противопоказание к транспортировке – кровотечение любой интенсивности. При решении вопроса о перетранспортировке пациентки в другой стационар необходимо исключить отслойку плаценты (УЗИ), как одного из смертельно опасных осложнений преэклампсии.

При развитии эклампсии необходимо быть готовым к профилактике и лечению таких осложнений эклампсии как отслойка плаценты (7-11%), ДВС-синдром (8%), отек легких (3-5%), острая почечная недостаточность (5-9%), HELLP-синдром (10-15%), гематома печени (1%), аспирационная пневмония (2-3%), легочно-сердечная недостаточность (2-5%), острая гипоксия плода (48%).

1. До приезда анестезиолого-реанимационной акушерской бригады, в условиях акушерского стационара 1 и 2 уровней, а также непрофилированной бригады СМП необходимо выполнить следующий объем медицинской помощи:

- оценить тяжесть преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода
- обеспечить венозный доступ: периферическая вена;
- ввести магния сульфат 25% 20 мл в/в медленно (за 10 мин) и 100 мл через инфузомат со скоростью 2 г/ч. Инфузия: только магния сульфат на р-ре NaCl 0,9% (или другого кристаллоида);
- при АД выше 140/90 мм рт.ст. – гипотензивная терапия: метилдопа, нифедипин;
- при судорогах: обеспечить проходимость дыхательных путей;
- при судорогах или судорожной готовности – бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно;
- при отсутствии сознания и/или серии судорожных приступов – перевод на ИВЛ с тотальной миоплегией;
- при эвакуации пациентки с ПЭ/эклампсией линейной бригадой СМП, последняя должна оповестить акушерский стационар, куда транспортируется больная.

2. В приемном покое проводится оценка тяжести преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода.

Врач анестезиолог – реаниматолог в обязательном порядке вызывается в приемный покой и начинает оказывать медицинскую помощь при следующих состояниях:

- развитие судорог (судороги в анамнезе)
- отсутствие сознания
- высокое АД – выше 160/110 мм рт.ст.
- нарушение дыхания
- при рвоте
- при симптомах отслойки плаценты, кровотечении из родовых путей и геморрагическом шоке.

Пациентка госпитализируется в ОРИТ.

Дальнейшее ведение тяжелой ПЭ/эклампсии должно проводиться одновременно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом, прошедшим обучение на цикле тематического усовершенствования по вопросам оказания ургентной помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде, с привлечением терапевта, и, по необходимости, других смежных специалистов в условиях отделения анестезиологии – реаниматологии.

Организация работы анестезиолога-реаниматолога и оснащение палат интенсивной терапии проводится в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012 г. № 572н.

Принципы ведения

- 1) Оценка состояния
- 2) Наблюдение/мониторинг
- 3) Обследование
- 4) Контроль АД: антигипертензивные средства
- 5) Профилактика судорог: магния сульфат
- 6) Профилактика РДС плода: кортикостероиды
- 7) Контроль водного баланса
- 8) Решение вопроса о времени родоразрешения
- 9) Постоянная настороженность в послеродовом периоде
- 10) Профилактика отдаленных осложнений

Мониторинг основных параметров

- Со стороны матери:
 - Измерение АД: каждые 15 мин до достижения стабилизации, затем каждые 30 мин. В некоторых ситуациях, после всесторонней оценки возможен переход к менее частому измерению
 - Генерализованные отеки
 - Глазное дно
 - Рефлексы +/- судороги
 - Анализы всех образцов мочи на белок

- Контроль диуреза
- Со стороны плода:
 - КТГ (продолжительно, до стабилизации АД; непрерывно, если в родах). Позволяет получить информацию о состоянии плода, но не дает информации в отношении прогноза (В-3) [57].
 - УЗИ (фетометрия, амниотический индекс, плацентометрия) и доплерометрия (артерии пуповины, средние мозговые артерии) (А-1а)[57].

А. Обследование

• Катетеризация периферической вены катетером диаметра не менее 18G. Не рекомендуется катетеризация подключичной вены без абсолютных показаний (шок, гиповолемия)!

• Кровь

- Общий анализ крови
- Электролиты
- Мочевина, креатинин
- Печеночные ферменты (АЛаТ, АСаТ)
- Гемостазиограмма и коагуляционный гемостаз
- Определение группы крови и резус фактора

• Катетеризация мочевого пузыря и почасовой контроль диуреза. Нельзя использовать диуретики и допамин для коррекции олигурии!

• Моча

- Суточная оценка (общий белок, креатинин, отношение альбумин/креатинин)

В. Контроль АД

Кровоизлияние в мозг — наиболее частая причина смерти женщин с ПЭ/эклампсией. Для предотвращения инсульта, тяжелой жизнеугрожающей гипертензии, особенно высокого САД, необходимо немедленное назначение эффективной антигипертензивной терапии (см. выше).

Контроль водного баланса

Во время родов и в послеродовом периоде рекомендуется ограничение назначения жидкости с целью снижения риска перегрузки правых отделов сердца.

NB! На протяжении последних 20 лет отек легких является значимой причиной смерти при тяжелой ПЭ/эклампсии. Летальность часто ассоциируется с неадекватным введением жидкости [32,74].

• Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация. Объем примерно 1-1,2 л в сутки.

• Инфузия (только сбалансированные кристаллоиды).

- Применение синтетических (ГЭК, желатин) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря).

- Трансфузия альбумина возможна только при гипоальбуминемии <25 г/л, лучше после родоразрешения.

- Темп инфузии не более 40-45 (максимальный болюс – 80) мл/час или 1 мл/кг/час (уровень С).

- Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществляется за счет оценки темпа диуреза.

- Диуретики применяются только при отеке легких.

- Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной блокаде, парентеральной антигипертензивной терапии, в/в введении магнезии, при олигурии или признаках центральной дегидратации (снижении диуреза менее 35 мл/час, гемоконцентрации - повышение гематокрита выше 42).

- Ограничительный режим инфузионной терапии применяется и после родоразрешения (исключение – HELLP-синдром). При любом варианте развития критического состояния при преэклампсии/эклампсии необходимо как можно раньше перейти к энтеральному питанию.

NB! Растворы глюкозы при родоразрешении не используют из-за риска гипогликемии у новорожденного

Профилактика РДС плода

При сроке беременности < 34 нед назначаются кортикостероиды [48, 53]. В сроки беременности 35-36 недель решение о возможном антенатальном назначении кортикостероидов принимается по заключению консилиума акушеров-гинекологов. Рекомендованная терапия включает назначение двух доз бетаметазона по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа [58]. Может быть применен дексаметазон в том же режиме, что и бетаметазон.

С. Профилактика и лечение судорог

- Сульфат магния является препаратом выбора для профилактики и лечения судорог. Магния сульфат превосходит бензодиазепины, фенитоин и нимодипин по эффективности профилактики эклампсии, не повышает частоту операций кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и депрессии новорожденных (A-1a) [11, 60].

- Противосудорожная терапия показана при тяжелой ПЭ, в случае наличия риска развития эклампсии (A-1a).

- Необходимо оценить наличие у пациентов следующих признаков и симптомов: интенсивная головная боль со зрительными расстройствами, гиперрефлексия, мышечные сокращения, возбудимость, усталость.

• Введение сульфата магния должно осуществляться до и на фоне родоразрешения, а также продолжаться не менее 24 час после родоразрешения или 24 час после последнего эпизода судорог (в зависимости от того, что произошло позднее) за исключением ситуаций, когда существуют клинические показания к продолжению терапии [11,16,47].

• В антенатальном периоде назначение сульфата магния сопровождается непрерывным мониторингом ЧСС плода при помощи КТГ.

○ При умеренной ПЭ – в особых случаях по решению консилиума, так как повышает риск КС и имеет побочные эффекты;

○ Бензодиазепины и фенитоин не должны использоваться для профилактики судорог кроме случаев неэффективности $MgSO_4$ (A-1a);

○ Режим дозирования $MgSO_4$ - только внутривенно, обязательно с использованием устройства для постоянного введения (инфузомата, помпы и т.п.):

▪ Нагрузочная доза – 4-6 г сухого вещества (возможная схема – 20 мл 25% р-ра – 5 г сухого вещества) в течение 10-15 минут;

▪ Поддерживающая доза – 1-2 г сухого вещества в час.

Режимы введения и мониторинга магния сульфата

Назначение через инфузионную помпу (инфузомат)

Нагрузочная (стартовая) доза	4-6 г в/в (16-24 мл 25% $MgSO_4$) в течение 10-15 мин вводится шприцем медленно в течение 15 мин
-------------------------------------	--

Поддерживающая доза	1-2 г в час в/в Цель: поддержание концентрации ионов магния в крови беременной на уровне, достаточном для профилактики судорог 4-8 мл/час 25% раствора через инфузионную помпу (инфузомат) вводится на протяжении 24 час после родов или после последнего эпизода судорог, в зависимости от того, что было позднее Для предотвращения повторных эпизодов судорог может потребоваться более высокая поддерживающая доза. 2-4 г в зависимости от веса пациентки в течение 5-10 мин (2 г при весе < 70 кг и 4 г при весе > 70 кг)
----------------------------	--

При введении сульфата магния обеспечивается следующий контроль:

Мониторинг	Диурез ежедневно Частота дыхания, сатурация кислорода и коленные рефлексы – каждые 10 мин на протяжении первых двух
-------------------	---

часов, затем каждые 30 мин

Оценка сывороточного уровня магния(если есть возможность) ежедневно при продолжении инфузии > 24 час

**Определение
уровня $MgSO_4$
показано в случае,
если**

Частота дыхания < 16/мин (**NB!** Более низкие значения могут быть в связи с назначением опиатов)
Диурез < 35 мл/час за 4 часа
Снижение коленных рефлексов
Рецидивы судорог

Уровень магния

Терапевтический уровень

2,0 – 4,0 ммоль/л

При повышении уровня магния могут возникнуть следующие симптомы:

Ощущение тепла, приливов, двоение

Невнятная речь

3,8 – 5,0 ммоль/л

Отсутствие сухожильных

> 5,0 ммоль /л

рефлексов

Угнетение дыхания

> 6,0 ммоль/л

Остановка дыхания

6,3 – 7,1 ммоль/л

Остановка сердца

> 12,0 ммоль/л

**Токсичность
магния**

Диурез < 100 мл за 4 часа: в случае отсутствия клинических симптомов токсичности магния ориентируются на снижение количества до 0,5 г/час.

Провести анализ суммарного назначения магния, обратить внимание на баланс жидкости и кровопотерю.

Отсутствие коленных рефлексов:

Прекратить инфузию $MgSO_4$ до восстановления коленных рефлексов

Угнетение дыхания:

Прекратить инфузию $MgSO_4$

Подать кислород через кислородную маску, придать пациентке безопасное положение в связи с нарушением сознания

Тщательный мониторинг

Остановка дыхания:

Прекратить инфузию $MgSO_4$

Ввести кальция глюконат в/в

Немедленная интубация и вентиляция легких

Остановка сердца:

Начать сердечно-легочную реанимацию

Прекратить инфузию $MgSO_4$

Ввести кальция глюконат в/в

Немедленная интубация и вентиляция легких

Немедленно родоразрешить, если пациентка до родов

Антидот

10% Кальция глюконат 10 мл в/в в течение 10 мин

Препараты, имеющие второстепенное значение для достижения противосудорожного эффекта при эклампсии должны использоваться только как вспомогательные средства и в течение короткого промежутка времени:

Бензодиазепины: диазепам (группа D по FDA) 10 мг в/м или в/в, однократно. Эффекты диазепама: седативный, противосудорожный (уровень В). Продолжение введения диазепама ассоциируется с повышением частоты материнской смертности. У таких пациенток может потребоваться интубация для защиты дыхательных путей и обеспечения адекватной оксигенации.

Барбитураты: фенobarбитал (группа С по FDA) 0,2 г/сутки энтерально. Эффекты фенobarбитала: противосудорожный, седативный (уровень В). Применение тиопентала натрия должно рассматриваться только как седация и противосудорожная терапия в условиях ИВЛ.

Алгоритм оказания медицинской помощи при развитии приступа эклампсии (лечение в случае судорожного припадка начинается на месте):

- разворачивают палату интенсивной терапии в родильном блоке (приемном отделении) или срочно госпитализируют беременную в отделение анестезиологии-реаниматологии;

- пациентку укладывают на ровную поверхность в положении на левом боку для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, рвотных масс и крови, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть; одновременно необходимо эвакуировать (аспирировать) содержимое полости рта; необходимо защитить пациентку от повреждений, но не удерживать ее активно

- при сохранённом спонтанном дыхании, вводят ротоглоточный воздуховод и проводят ингаляцию кислорода накладывая носо-лицевую маску, через систему увлажнения кислородной смеси;

- при развитии дыхательного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию носо-лицевой маской с подачей 100% кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная остается в состоянии комы, вводят миорелаксанты и переводят пациентку на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции;

•параллельно с проводимыми мероприятиями по возобновлению адекватного газообмена осуществляют катетеризацию периферической вены и начинают введение противосудорожных препаратов (сульфат магния – болюс 4 г на протяжении 5 минут внутривенно, затем поддерживающая терапия (1–2 г/час) при тщательном контроле АД и ЧСС. Если судороги продолжаются, внутривенно вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25% раствора) в течение 3 – 5 минут.

•Вместо дополнительного болюса сульфата магния можно использовать диазепам внутривенно медленно (10 мг) или тиопентал-натрий (450–500 мг). Если судорожный припадок длится более 30 минут, это состояние расценивается как эclamптический статус;

•если диастолическое АД остается на высоком уровне (>110 мм рт. ст.), проводят антигипертензивную терапию;

•катетеризируют мочевой пузырь (оставление постоянного катетера – почасовая регистрация выделения мочи и анализ протеинурии);

•при эpileптическом статусе, коме все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции и др. проводят под общей анестезией тиопенталом натрия. **Не применяют кетамин!**

•После ликвидации судорог проводят коррекцию метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия и белкового обмена. Более подробное клиническое обследование осуществляют после прекращения судорог. Объем обследований: консультация невролога и окулиста с обязательным исследованием глазного дна, лабораторные анализы: развернутый клинический анализ крови (тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, время свертывания), общий белок, уровень альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз, электролитов, кальция, магния, фибриногена и продуктов его деградации, протромбина и протромбинового времени, анализ мочи, суточная протеинурия. Проводится постоянный мониторинг АД, определение почасового диуреза, оценка клинических симптомов с обязательной регистрацией в истории родов - ежечасно. После окончания эпизода судорог, с целью своевременного выявления аспирации, всегда выполняется аускультация легких, при необходимости следует очистить отсосом ротовую полость и гортань.

•Выполняется непрерывный КТГ- мониторинг плода.

•Родоразрешение проводится после наступления стабилизации.

Если причина судорог не определена, женщина ведется, как в случае эclamпсии и продолжается выяснение истинной причины судорог [47,49,70].

NB! Искусственная вентиляция легких не является основным способом лечения эclamпсии, однако устранение гипоксии (важнейшего патогенетического фактора развития полиорганной недостаточности) – обязательное условие проведения других мероприятий.

Показания к ИВЛ.

Абсолютные: экламптическая кома или экламптический статус; кровоизлияние в головной мозг; острый респираторный дистресс-синдром взрослых;; сочетание преэклампсии/эклампсии с шоком какого – либо генеза; нестабильная гемодинамика, прогрессирующая полиорганная недостаточность. ИВЛ проводят в режиме нормовентиляции

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ/ЭКЛАМПСИИ: СРОКИ, ВРЕМЯ, МЕТОД

•Эклампсия является абсолютным показанием к родоразрешению, однако сначала необходимо стабилизировать состояние пациентки.

•Принятие решения о родоразрешении женщины в нестабильном состоянии следует считать неадекватной тактикой ведения даже в случае дистресса у плода. Женщина может быть срочно родоразрешена в ситуации, когда под контролем находятся судорожный синдром, тяжелая гипертензия, а также устранена гипоксия.

•Кесарево сечение при эклампсии не является единственным методом выбора родоразрешения. Самопроизвольные роды при правильном ведении являются для матери гемодинамически менее стрессорными и снижают частоту респираторных осложнений у недоношенных новорожденных.

•При ПЭ - плановое родоразрешение – «в наилучший день (не по дежурству) наилучшим методом» [48]. Организация акушерской помощи матери, плоду и новорожденному должна быть обеспечена в любое время суток независимо от праздничных и выходных дней. При этом обязательным условием является наличие оперирующего врача в дежурной бригаде.

•Перед родоразрешением необходимо стабилизировать состояние женщины.

•Родоразрешение лучше проводить в течение рабочего дня (особенно в случае преждевременных родов).

•При сроке беременности <32 нед – предпочтительно кесарево сечение.

•После 34 нед – влагалищное родоразрешение при головном предлежании. Вагинальное использование простагландинов повышает шансы на успешное родоразрешение.

•Противосудорожная антигипертензивная терапия должна проводиться на протяжении всего периода родоразрешения.

•Второй период родов может быть сокращен – вагинальное оперативное родоразрешение.

•В третьем периоде – 5 мл окситоцина, но не метилэргометрина (вызывающего повышение АД).

•Для профилактики развития эклампсии в родах все женщины при консервативном родоразрешении обязательно должны быть обезболены методом эпидуральной анальгезии.

- Целесообразно проведение адекватной тромбопрофилактики.
- Командный подход с участием акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов и неонатологов.
- Вопрос о времени родоразрешения решается в зависимости от состояния матери и плода. Также в зависимости от клинической ситуации выбор может быть сделан в пользу операции кесарева сечения или индукции родовой деятельности [40].

Таблица 11

Родоразрешение при тяжелой преэклампсии

Срок беременности	Родоразрешение при тяжелой ПЭ
До 34 нед	При неэффективности проводимой антигипертензивной и противосудорожной терапии (нестабильное состояние женщины) или ухудшении состояния плода (С-4)
34-37 нед	В течение 6-24-х часов после стабилизации состояния женщины в учреждении III-й группы (уровня) (В-3) [64]
> 37 нед	В течение 24-48 часов (А-1b) [65]

Метод родоразрешения

Возможность родов через естественные родовые пути должна быть рассмотрена во всех случаях ПЭ (в том числе тяжелой), при отсутствии абсолютных показаний к КС (В-2b) и удовлетворительном состоянии плода [58,62,63].

Окончательный выбор метода родоразрешения должен основываться на анализе клинической ситуации, состояния матери и плода, возможностей учреждения, опыта врачебной бригады, информированного согласия пациентки.

NB! Индукция родов при тяжелой ПЭ может занимать больше времени и иметь больший процент неудач при сравнении с беременностями, не осложненными ПЭ.

Повышенная резистентность в сосудах пуповины по данным доплерометрии почти вдвое снижает процент успешных вагинальных родов (> 50%); при нулевом или реверсивном кровотоке (по данным УЗ-доплерометрии) показано КС (С-3).

Тяжелая ПЭ при доношенном сроке беременности является показанием к родоразрешению. Умеренная ПЭ или гестационная гипертензия при доношенном сроке беременности являются показанием (при отсутствии прочих противопоказаний) к индукции родов [32].

Алгоритм ведения родов

- При поступлении в родовой блок:

- Вызвать ответственного дежурного врача-акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога;

- Оформить карту интенсивного наблюдения;

- Обеспечить в/в доступ – катетеризация периферической вены (18G);

- Контроль АД:

- При умеренной гипертензии - не реже 1 раза в час;

- При тяжелой гипертензии - постоянный мониторинг;

- Продолжить антигипертензивную и противосудорожную терапию (если проводилась ранее) в прежних дозировках. В дальнейшем - корректировка по показаниям.

- Обеспечить адекватное обезболивание родов (по показаниям - медикаментозное).

- Не ограничивать рутинно продолжительность второго периода родов при стабильном состоянии матери и плода.

Обезболивание родов и кесарева сечения

- При тяжелой ПЭ требуется предродовая (предоперационная) подготовка (если нет показаний, угрожающих жизни пациентов, для срочного родоразрешения) в течение 6-24 ч;

- Выбор метода анестезии должен зависеть от опыта и владения навыками лечащего врача (С);

- Определение количества тромбоцитов должно быть проведено всем пациентам с ПЭ, если не проведено ранее (С-3)

- Регионарная аналгезия или анестезия - предпочтительный метод обезболивания для пациенток с ПЭ при уровне тромбоцитов $> 75 \times 10^9$ /л при отсутствии коагулопатии, быстрого снижения количества тромбоцитов, на фоне одновременного применения антикоагулянтов (С-3);

- Проведение регионарной анестезии возможно после перерыва после введения профилактической (12 часов) или терапевтической (24 часа) доз низкомолекулярного гепарина (С-3) [64];

- Рекомендовано раннее введение эпидурального катетера (А-1а) [65];

- Не рекомендуется фиксированная водная нагрузка (в объеме 500-1000 мл) перед проведением регионарной анестезии (А-1b) [66];

- При анестезии во время КС регионарная анестезия более предпочтительна, чем общая анестезия, так как не вызывает повышения АД, кроме того при ПЭ чаще возникают проблемы при интубации (из-за отека ВДП) (С-3) [67];

- Спинальная и эпидуральная, а также комбинированная спинально-эпидуральная анестезия эффективны и одинаково безопасны у пациенток с тяжелой преэклампсией/эклампсией;

- Общая анестезия должна проводиться при противопоказаниях к регионарной; необходима готовность к трудностям обеспечения проходимости дыхательных путей [68];

• Возможные препараты и дозировки для проведения:

- спинальной анестезии: бупивакаин 0,5% - 10,0-12,5 мг интратекально или бупивакаин 0,5% - 10,0-12,5 мг интратекально + седация внутривенно тиопентал натрия 50-100 мг, пропофол 50-100 мг;
- эпидуральной анестезии: бупивакаин 0,5% - 15-20 мл или ропивакаин 0,75% - 15-20 мл.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ.

Тромбопрофилактика

В третьем периоде родов с целью профилактики кровотечения назначается окситоцин 10 ЕД в/м или 5 в/в. При тяжелой ПЭ и эклампсии назначение алкалоидов спорыньи (эргометрина) следует исключить в связи с гипертензивным эффектом последних (В).

В настоящее время в качестве альтернативной профилактики кровотечений у пациенток с ПЭ применяется карбетоцин 100мкг в/м после рождения последа или 100мкг в/венно после извлечения плода при кесаревом сечении. Это - новый синтетический окситоцин пролонгированного действия, по эффективности равен 2х часовой инфузии обычного окситоцина [69].

Необходимо учитывать, что преэклампсия и её осложненные формы представляют собой самый высокий риск массивных кровотечений в акушерстве. При оказании неотложной помощи пациенткам этой категории необходима готовность обеспечить хирургический, местный и консервативный гемостаз, интенсивную терапию массивной кровопотери (компоненты крови, факторы свертывания крови, возможность аппаратной реинфузии крови).

Возможно:

- превентивное применение препаратов транексамовой кислоты при риске развития коагулопатии – рутинно перед оперативным родоразрешением (по показаниям в дозах от 500 до 1000 мг);
- применение препарата карбетоцин в дозе 100мкг;
- использование при коагулопатии (дефицит прокоагулянтных факторов свертывания) – препаратов плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках.

Профилактика тромбоэмболических осложнений проводится при умеренной и тяжелой ПЭ, сопровождающейся высоким риском тромбоэмболии (тромбофилия, ожирение, возраст > 35 лет, постельный режим и т.д.) [70,73,74]. Критериями назначения НМГ являются гиперкоагуляционные изменения гемостазиограммы с активацией внутрисосудистого тромбообразования. Критериями отмены НМГ являются удовлетворительное состояние пациентки со стабильными показателями АД, отсутствием протеинурии и нормальными показателями гемостазиограммы в течение 5-7-дней. Длительность терапии НМГ подбирается индивидуально и в среднем составляет до 7-10 суток при умеренной преэклампсии и до 30 суток при тяжелой преэклампсии).

HELLP СИНДРОМ

HELLP синдром – вариант тяжелого течения ПЭ, характеризуется наличием гемолиза эритроцитов, повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией. Данный синдром возникает у 4-12% женщин с тяжелой ПЭ. Тяжелая АГ, не всегда сопровождает HELLP синдром; степень гипертензии редко отражает тяжесть состояния женщины в целом. HELLP синдром наиболее часто встречается у повторнородящих и многоплодных женщин, а также ассоциируется с высокой частотой перинатальной смертности.

Диагноз HELLP синдром правомерен при наличии всех или нескольких из нижеперечисленных критериев [51,52]:

- Гемолиз

- Патологический мазок крови с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) (норма 0-0,27%)
- Уровень ЛДГ > 600 МЕ/л
- Уровень непрямого билирубина > 12 г/л
- Наличие свободного Нб

- Повышение уровня ферментов печени

- АсАТ > 70 МЕ/л (уровень АсАТ или АлАТ выше 70 МЕ/л рассматривается, как значительный, а уровень выше 150 МЕ/л связан с повышенной заболеваемостью для матери)

- Тромбоцитопения

- Количество тромбоцитов < 100×10^6 /л

Таблица 12

Диагностические критерии HELLP синдрома по степени тяжести [51]

Степень тяжести (класс)	Классификация (Tennessee исследование)	Классификация (Mississippi trial)
1	Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л АСТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л	Тромбоциты $\leq 50 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л
2		Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ $\geq 50 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л
3		Тромбоциты $\leq 150 \times 10^9$ $\geq 100 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ ≥ 40 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л

HELLP синдром может сопровождаться слабо выраженными симптомами тошноты, рвоты, боли в эпигастрии/верхнем наружном квадранте живота, в связи с чем диагностика данного состояния часто является запоздалой.

Тяжелые эпигастральные боли, не купирующиеся приемом антацидов, должны вызывать высокую настороженность. Одним из характерных симптомов (часто поздним) данного состояния является симптом «темной мочи» (цвета «Кока-колы») [9,52].

Клиническая картина HELLP синдрома вариабельна и включает следующие симптомы:

- Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (86-90%).
- Тошнота или рвота (45-84%).
- Головная боль (50%).
- Чувствительность при пальпации в правом верхнем квадранте живота (86%).
- ДАД выше 110 мм рт ст (67%).
- Массивная протеинурия > 2+ (85-96%).
- Отеки (55-67%).
- Артериальная гипертензия (80%).

Ведение HELLP синдрома, так же как и тяжелой ПЭ, заключается в оценке тяжести, стабилизации пациентки с последующим родоразрешением. Течение послеродового периода у данного контингента женщин зачастую более тяжелое, с наличием олигурии и медленным восстановлением биохимических параметров. Высокие дозы кортикостероидов могут приводить к улучшению, однако, только в отношении восстановления биохимических показателей, увеличения количества тромбоцитов, но не предотвращения заболевания (В-3) [51, 71, 72]. Риск рецидива состояния составляет около 20% [51].

Осложнения при HELLP-синдроме: **Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома:**

- | | |
|--|--------------------------------------|
| • ПОНРП | • острый жировой гепатоз (дистрофия) |
| • РДС взрослых | печени |
| • разрыв подкапсульной гематомы печени | • аппендицит |
| • ОПН | • инсульт |
| • хр ДВС | • холецистит |
| • эклампсия | • гастроэнтерит |
| • кровоизлияние в головной мозг | • идиопатическая тромбоцитопения |
| • смерть | • панкреатит |
| | • пиелонефрит |
| | • катастрофический афс |
| | • тромботическая |
| | тромбоцитопеническая пурпура |
| | • вирусный гепатит |
| | • рвота беременных |

Врачебная тактика при HELLP-синдроме:

- немедленная госпитализация
- стабилизация состояния женщины, в т.ч. профилактика тромбозов
- оценка состояния плода
- контроль АД
- магнелиальная терапия
- планирование родоразрешения

Таблица 13

Родоразрешение при HELLP синдроме

Срок беременности	Родоразрешение при тяжелом HELLP синдроме
≤ 34 нед. беременности	Профилактика РДС и родоразрешение в течение 48 часов с обеспечением интенсивной терапии.
≥ 34 нед. беременности	Экстренное родоразрешение

Таблица 14

Методы родоразрешения при HELLP синдроме

	Кесарево сечение	Влагалищные роды
Условия	При малом гестационном сроке и незрелой шейке матки	При готовности родовых путей. Индукция окситоцином или простагландинами.
Особенности	•предпочтительна общая анестезия при количестве тромбоцитов $< 75 \times 10^3$ •при количестве тромбоцитов < 50000 – переливание тромбоцитомассы (5-10 доз) •перитонизация не проводится •дренирование брюшной полости •мониторинг состояния женщины в течение последующих 48 часов	•возможно введение наркотических анальгетиков •проведение перидуральной анальгезии (см кол-во тромбоцитов) •воздержание от пудендальной анальгезии (риск кровотечения)

ВЕДЕНИЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

- Проявлять бдительность в связи с тем, что большинство эclamптических судорог возникают после родов (С).

- Необходимость наблюдения в палате интенсивной терапии (минимум 24 часа) (С) [11].

- Пристальное наблюдение опытным персоналом.

- Назначение антигипертензивных препаратов. Антигипертензивные препараты должны быть продолжены после родов в зависимости от уровня АД. Может потребоваться их назначение длительно до 3-х месяцев, хотя у большинства женщин терапия будет прекращена до этого срока (В) [11,12]

- Назначение магния сульфата по показаниям.

- Продолжение введения окситоцина 10 ЕД.

- Антибактериальная терапия.

- Ранняя нутритивная поддержка до 2000 ккал/сут (с первых часов после операции, через назогастральный зонд при эclamпсии).

- Магния сульфат 1–2 г/ч в/в в течение не менее 24 ч (при тяжелой преэclamпсии и эclamпсии).

- Профилактика тромбоэмболических осложнений: введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина через 6–12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей.

- Обеспечить контроль баланса жидкости.

- Проконсультировать пациентку о рисках, связанных с приемом антигипертензивных препаратов и грудным вскармливанием. Наиболее изучены и имеют меньше побочных эффектов следующие препараты: метилдопа, нифедипин, эналаприл, каптоприл [12].

- Тромбопрофилактика при длительном постельном режиме или после КС (С-3) [73].

- Контрольный анализ крови, включая: тромбоциты, креатинин сыворотки, АЛТ и АСТ - в течение 24-48 часов.

- Повторить анализ крови, включающий: тромбоциты, креатинин сыворотки, АЛТ и АСТ - при отклонении от нормы в результатах предыдущего анализа.

- Проконсультировать пациентку перед выпиской об отдаленных последствиях ПЭ и режимах профилактики и наблюдения (см. раздел Профилактика отдаленных последствий ПЭ).

Антигипертензивная терапия в период лактации

В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения ОЦК появляется опасность повышения АД.

Тактика лечения АГ после родов:

1. Отказ от медикаментозной терапии при АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД до 150/95 мм рт.ст. Лактация при этом возможна.

2. Низкодозированная медикаментозная терапия при АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД 150/95 – 179/109 мм рт.ст., что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.

3. Антигипертензивная терапия, в том числе комбинированная с достижением целевого уровня АД у пациентов из группы высокого риска (при АГ с поражением органов мишеней и/или с ассоциированными клиническими состояниями, при уровне АД 180/110 и выше, сахарном диабете, метаболическом синдроме). В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

Таблица 15

Относительная доза ЛС, применяемых в период лактации

Препарат	Относительная доза	Препарат	Относительная доза
Нифедипин	2-5%	Метопролол*	3,2%
Метилдопа	3,2%	Пропранолол*	0,4%
Лабеталол*	0,3%	Оксспреналол*	1,5%
Каптоприл **	0,014%	Надолол*	5%
Эналаприл **	0,1%	Тимолол*	3,3%
Верапамил	1%	Гидрохлортиазид***	2,2%
Дилтиазем	1%	Спиронолактон***	1,2%

Относительная доза (процент материнской дозы в расчете на массу тела) - количество препарата, которое грудной ребенок получает ежедневно в сутки в расчете на 1 кг своего веса

* Необходимо мониторировать состояние ребенка для ранней диагностики возможной клиники, обусловленной блокадой β -адренорецепторов. Американская Академия Педиатрии классифицирует пропранолол, тимолол, надолол, окспреналол, лабеталол как совместимые с грудным вскармливанием. Прием метопролола считается совместимым с кормлением грудью, хотя он накапливается в молоке; ацебуталол и атенолол не следует применять у кормящих женщин.

** Возможно назначение при тяжелом течении АГ, сочетании АГ с сахарным диабетом, заболеваниями почек, при сохранении протеинурии у пациенток перенесших ПЭ.

*** Применение диуретиков может вызывать уменьшение образования молока.

NB! Нет противопоказаний для совместного применения с $MgSO_4$ [47]

ПРОФИЛАКТИКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Отдаленный прогноз женщин, перенесших преэклампсию, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инсультов. Дети этих матерей также страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 16

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний через 10-14 лет после родов в женщин с ПЭ [23]

Сердечно-сосудистые заболевания	Относительный риск
АГ	3,7
ИБС	2,16
Инсульт	1,81
Смерть	1,49

Профилактика отдаленных последствий

- перед выпиской из стационара проконсультировать пациентку о тревожных симптомах (головные боли, нарушения зрения, боли в правом подреберье, снижение диуреза, высокое АД), а также о повышенном риске АГ в дальнейшем, необходимости диспансерного наблюдения; (С)

- контрольный осмотр через 2 нед. (при отсутствии экстренных показаний) (С);

- при гипертензии, сохраняющейся дольше 2 нед. послеродового периода, - консультация терапевта (С);

- при сохранении протеинурии 1+ и выше после 6-8 нед. – консультация нефролога (С);

- при наличии диагноза эклампсия рассмотреть необходимость выполнения КТ-сканирования головного мозга (С);

- специфические исследования: антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, скрининг на тромбофилию (С) [16];

- рекомендовать пациентке диспансерное наблюдение терапевта, акушера-гинеколога, регулярный контроль АД, подбор антигипертензивной терапии (С);

- проконсультировать женщину в отношении факторов риска в будущем, по вопросам здорового питания (возможна консультация диетолога при ожирении), планирования семьи (С).

**Консультирование пациенток после перенесенной
преэклампсии/эклампсии [60]**

Предмет консультирования	Содержание консультирования
Отдаленный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	Проинформировать женщину, перенесшую ПЭ, о повышенном риске развития АГ и ее осложнений в последующей жизни.
Отдаленный риск развития почечной недостаточности	Проинформировать женщину с ПЭ в анамнезе и отсутствием протеинурии и АГ в послеродовом периоде (6-8 нед. после родов), что хотя относительный риск почечной недостаточности повышен, но абсолютный риск относительно невысок.
Тромбофилия и риск развития ПЭ	Нет необходимости выполнять рутинно скрининг на тромбофилию у женщин после ПЭ.
Проинформировать женщину после ПЭ о том, что риск развития:	•гестационной (индуцированной беременностью) гипертензии при последующих беременностях варьирует в пределах от 1 на 8 (13%) беременностей до 1 на 2 (53%) беременности. •ПЭ в последующие беременности – примерно 1 на 6 (16%) беременностей •ПЭ в последующие беременности – ○ примерно 1 на 4 (25%) беременностей в случае, если была тяжелая ПЭ, HELLP синдром или эклампсия и это приведет к преждевременным родам до 34 недели, а также ○ примерно 1 из 2 (55%) беременностей, которые закончатся родами до 28 недели.
Интрагравидарный интервал и рецидив АГ при беременности	Проинформировать пациентку после ПЭ, что не существует дополнительного риска рецидива в случае продолжительности интервала между беременностями до 10 лет
Индекс массы тела и рецидив АГ при беременности	Рекомендовать женщине с ПЭ в анамнезе достичь и поддерживать ИМТ в пределах нормальных значений до наступления последующей беременности (18,5-24,9 кг/м ²).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций

Качество научных доказательств: градация по уровням	
1a	Доказательства, полученные из систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
2a	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации
2b	Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай-контроль»)
3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев)
4	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов
Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

Приложение 2.

Категории риска приема препаратов во время беременности по степени риска для плода (Классификация FDA, США)

Категория	Описание категории
А	Адекватные исследования у беременных женщин не показали какого-либо вреда для плода в первом и последующих триместрах беременности.
В	Исследования на животных не выявили никаких вредных воздействий на плод, однако исследований у беременных женщин не проводилось. Или в исследованиях на животных вредное влияние было обнаружено, но адекватные исследования у женщин риска для плода не выявили.
С	Исследования на животных выявили вредное воздействие на плод, но адекватных исследований у людей не проводилось. Или исследования у человека и животных не проводилось. Препарат иногда может приниматься беременными женщинами по показаниям, несмотря на потенциальный риск.
D	имеются сведения о риске для человеческого плода, но потенциальная польза от лечения этим препаратом может превалировать над потенциальным риском (когда нет более безопасных препаратов или они неэффективны).
Х	Исследования у человека и животных показали патологию плода, или имеются указания о риске для плода. Вред для плода бесспорно перевешивает потенциальную пользу лечения этим препаратом, поэтому противопоказан беременным женщинам.

**Лист мониторинга состояния пациентки и интенсивной терапии
тяжелой преэклампсии/эклампсии**

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПАЦИЕНТЕ Дата «__» _____ 201 г. № истории болезни _____
 Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____ Возраст _____ лет
 Масса _____ кг Рост _____ см Группа крови и резус фактор _____
 Диагноз _____

[illegible]

Мк _____
Брзи _____

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb; 36(1): 56-9.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21; 376(9741):631–442.
3. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень №348. Май 2012 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html>.
4. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012. – 320 с.
5. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год. Авторы-составители: Э.Е. Запорожец, М.П. Шувалова, Л.М. Цымлякова, О.Г. Фролова, Е.В. Огрызко, Л.П. Суханова. Российское общество акушеров-гинекологов. ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Москва. 2013. с. 48-50, 59-61.
6. Young B., Hacker M. R., Rana S. PHYSICIANS' KNOWLEDGE OF FUTURE VASCULAR DISEASE IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA Hypertens Pregnancy. 2012 ; 31(1): 50–58. doi:10.3109/10641955.2010.544955.
7. Barton JR, Barton LA, Istwan NB, et al. Elective delivery at 340/7 to 366/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204(1):44.e1–44.e5.
8. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB, et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205.
9. Савельева Г.М. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве, Акушерство и гинекология, 2010, №6. 4-9.
10. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of*

obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. Mar 2008;30(3 Suppl):S1-48.

11.RCOG. Guideline No. 10(A). *The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia* 2010.

12.Макаров ОВ, Ткачева ОН, Волкова ЕВ. *Презекламсия и хроническая артериальная гипертензия, Клинические аспекты.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

13. Eiland E., Nzerue C., Faulkner, Faulkner M Preeclampsia 2012, J Pregnancy. 2012; 2012: 586578. Published online 2012 July 11.

14. Chappal LC, Enye St. Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH: Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008; 51: 1002–9

15. Karumanchi SA, Lindheimer MD: Advances in Understanding of eclampsia. *Current Hypertension Reports* 2008; 10: 305–12.

16. GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012 March

17. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology.* Jun 2010;202(6):559 e551-554.

18. Giguere Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clinical chemistry.* Mar 2010;56(3):361-375.

19. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, Montico M, D'Ottavio G. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012 Jun;33(6):495-501. doi: 10.1016/j.placenta.2012.03.003. Epub 2012 Mar 28.

20.Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* Aug 2008;112(2 Pt 1):359-372.

21. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jun 2006;194(6):1676-1681; discussion 1681-1672.
22. Leños-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leños R, Romero-Arauz JF, Ayala-Méndez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens*. 2012 Nov;30(11):2173-81. doi: 10.1097/HJH.0b013e328357c0c9.
23. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney international*. Oct 2009;76(8):831-837.
24. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ (Clinical research ed.)*. Oct 15 2005;331(7521):877.
25. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012 Dec;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012. Review.
26. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelzen P, Vaiman D, Tapp S, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012 Aug;29(7):551-6. doi: 10.1055/s-0032-1310527. Epub 2012 Apr 11.
27. Valenzuela F., Pérez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., et al Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *Review Article*. Journal of Pregnancy Volume 2012, Article ID 632732, 8 pages doi:10.1155/2012/632732.
28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah BN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD001059.

29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jan 2011;96(1):53-58.

30. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC public health*. 2011;11 Suppl 3:S18

31. De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peca-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011.

32 World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva; 2011. – 38 c

33. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(1):CD004451.

34. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*. Jan 2005;45(1):86-91.

35. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(1):CD004227.

36. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006(3):CD003402.

37. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006(3):CD006065.

38. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Apr 1998;105(4):430-434.

39.ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2012 Feb; 119(2 Pt 1):396-407. doi: 10.1097/AOG.0b013e318249ff06.

40. РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов 2008:32.

41.Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *American journal of obstetrics and gynecology*. Dec 2008;199(6):625 e621-626.

42.Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC medicine*. 2009; 7:10.

43. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstetrics and gynecology*. Feb 2010;115(2 Pt 1):365-375.

44. Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*. May 3 2008;336(7651):1003-1006.

45. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;345:e4342.

46. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)*. Mar 12 2005;330(7491):576-580.

47. NICE. Clinical Guideline: Hypertension in pregnancy. *The management of hypertensive disorders during pregnancy* 2010.

48. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. Sep 2011;205(3):191-198.

49. Sidhu H. Pre-eclampsia and Eclampsia. In: Johanson R, Cox C, Grady K, Howell C, eds. *Managing Emergencies and Trauma: The MOET Course Manual*. London: RCOG Press; 2003:133-147.

50. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ (Clinical research ed.)*. Nov 26 1994;309(6966):1395-1400.

51. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009, 9:8

52. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Feb;166(2):117-23.

53. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, No. 206 March 2008

54. Сухих Г.Т., Ткачева О.Н., (п/ред) *Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных*. М.: Миклош; 2011.

55. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии пролонгированным нифедипином и бисопрололом беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2008;48(4):29-33

56. Рунихина Н.К. Ткачева О.Н., Ходжаева З.С. и соавт. : Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных// *Акушерство и гинекология*, 2012, специальный выпуск, с. 51-54.

57. Thompson JL, Kuller JA, Rhee EH. Antenatal surveillance of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Surv*. 2012 Sep;67(9):554-65. doi: 10.1097/OGX.0b013e31826a5c6f. Review.

58. GRIT. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Jan 2003;110(1):27-32.

59. RCOG. Guideline No. 7. *Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality* 2010

60. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(11):CD000025.

61. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Mar 2011;118 Suppl 1:1-203.

62. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H; PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2005 Oct;112(10):1358-68.

63. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 19 2009;374(9694):979-988.

64. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional anesthesia and pain medicine*. May-Jun 2003;28(3):172-197.

65. Moore TR, Key TC, Reisner LS, Resnik R. Evaluation of the use of continuous lumbar epidural anesthesia for hypertensive pregnant women in labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jun 15 1985;152(4):404-412.

66. Cooper GM, McClure JH. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: Chapter 9: Anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. Apr 2005;94(4):417-423.

67.Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. Sep 2005;101(3):869-875, table of contents.

68.Yoo KY, Jeong CW, Park BY, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. Jun 2009;102(6):812-819.

69. Su LL, Rauff M, Chan YH, Mohamad Suphan N, Lau TP, Biswas A, Chong YS. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery--a double-blind randomised controlled trial. *BJOG*. 2009 Oct;116(11):1461-6

70. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F., Sibai B., Haddad B.. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:465.e1-6.

71. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. . *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148. DOI: 10.1002/14651858. CD008148.pub2.

72. Clenney TL, Viera AJ. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*. Jul 31 2004;329(7460):270-272.

73.RCOG. Guideline No. 37a. *Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium*. Vol 37a2009.

74. Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, etc. *Obstetrics and Gynecology*. Sixth Edition ed: ACOG; 2010.

75.Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 2009, (3):312–347.

76. Andersgaard A. B., Acharya G., Mathiesen E.B., Johnsen S. H., Straume B.,
ian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of
pregnancy: a population-based study *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: