

Капильный В.А., Рейштан Д.Ю.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Капильный Виталий Александрович, канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва; e-mail: 1imgmu@mail.ru

В обзоре отражены современные представления об определении, этиологии, классификации, патогенезе и методах лечения и профилактики преэклампсии. Подробно описаны теории патогенеза, приведены методические рекомендации. Приведено сравнение руководящих указаний международных обществ, их цели и методы лечения преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия; патогенез преэклампсии; беременность.

Для цитирования: Капильный В.А., Рейштан Д.Ю. Преэклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020; 7(1): 19-30. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-19-30>

Kaptilnyy V.A., Reyshtat D.Yu.

PREECLAMPSIA: DEFINITION, NEW IN PATHOGENESIS, GUIDELINES, TREATMENT AND PREVENTION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review reflects current views on the diagnosis, etiology, classification, pathogenesis and methods of treatment and prevention of preeclampsia. Theories of pathogenesis are described in detail, methodical recommendations are given. Comparisons of guidelines of international societies, their goals and methods of treatment of preeclampsia are presented.

Keywords: preeclampsia; pathogenesis of preeclampsia; pregnancy.

For citation: Kaptilnyy V.A., Reyshtat D.Y. Preeclampsia: definition, new in pathogenesis, guidelines, treatment and prevention. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020; 7(1): 19-30. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-19-30>

For correspondence: Vitaliy A. Kaptilnyy, M.D., Ph.D., leading researcher of Research Department of Women's Health of Research Center, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 1imgmu@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 27.01.2020

Accepted 02.02.2020

Определение

Преэклампсия — тяжёлое осложнение 2-й половины беременности, проявляющееся артериальной гипертензией с протеинурией и симптомами повреждений других органов (наиболее часто — печени и почек). Преэклампсия более тяжёлое состояние, чем гипертензивное расстройство: характерной особенностью данного заболевания является патологическая плацентация и системный эндотелиоз, провоцирующий полиорганное поражение.

Частота встречаемости преэклампсии в общей популяции составляет примерно 6% и зависит от региона проживания. Преэклампсия возникает чаще у первородящих, при возрасте беременной до 20 и старше 35 лет, низком социально-экономическом статусе, многоплодии, многоводии, ожирении, артериальной гипертензии, а также у представителей негроидной расы.

Диагностические критерии

Умеренная преэклампсия

- Повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом 6 ч.
- Протеинурия более 0,3 г/л в суточной моче.

Тяжёлая преэклампсия

- Повышение артериального давления выше 160/110 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом 6 ч
- Протеинурия более 2 г белка в суточной моче
- Повышение концентрации сывороточного креатинина более 1,2 мг/дл
- Тромбоцитопения менее $10 \times 10^4/\text{мм}^3$
- Олигурия менее 500 мл/сут
- Общемозговая симптоматика или нарушение зрения
- Повышение уровня печёночных ферментов

- Симптомы нарушения микроциркуляции (боль в эпигастрии, мелькание «мушек» перед глазами)
- Геморрагические или экссудативные изменения сетчатки или отёк диска зрительного нерва
- Отёк лёгких.

Патогенез

Патогенез преэклампсии не до конца изучен, но в последние десятилетия в этом вопросе достигнут значительный прогресс. Плацента всегда была центральным звеном в этиологии преэклампсии, поскольку удаление плаценты приводит к регрессии симптомов [1, 2]. Морфологическое исследование плаценты при преэклампсии выявляет многочисленные плацентарные инфаркты и склеротическое сужение артериол [3]. Гипотеза о том, что неполноценная трофобластическая инвазия и связанная с ней маточно-плацентарная ишемия могут привести к преэклампсии, подтверждена исследованиями на животных и человеке [4].

Таким образом, предложена двухступенчатая модель развития преэклампсии: отсутствие трансформации миометриальной части спиральных артерий, что является причиной плацентарной ишемии (стадия I); высвобождение антиангиогенных факторов из ишемической плаценты в материнский кровоток, что способствует повреждению эндотелия — развитию эндотелиальной дисфункции, эндотелиоза (стадия II) (рис. 1).

Физиологическая имплантация характеризуется двумя этапами (волнами) инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки: первая волна (I триместр) затрагивает эндометриальный сегмент спиральных артерий, вторая (начало II триместра) — миометриальный сегмент.

На ранних этапах имплантации (начало I триместра беременности) плацентарные цитотрофобласты целенаправленно мигрируют в эндометрий, затем в стенки спиральных артерий (конец I триместра беременности), лизируя их эластомышечные компоненты; это форми-

рует широкие артериальные устья с низким уровнем сосудистого сопротивления, нечувствительные к вазопрессорному влиянию [5]. Данный процесс трансформации сосудистой стенки под влиянием цитотрофобласта называется *ремоделированием* спиральных артерий. Важной частью процесса ремоделирования является распознавание и использование трофобластом эндотелиального фенотипа и его различных молекул адгезии для реализации процессов инвазии.

При нарушении процесса ремоделирования плацента будет находиться в состоянии относительной ишемии, что, в свою очередь, приведёт к усилению оксидативного стресса. Патология процесса ремоделирования спиральных артерий описана более 50 лет назад у беременных с гипертензивным синдромом. С тех пор патологическое ремоделирование признаётся центральным патогенетическим фактором при беременности, осложнённой синдромом задержки внутриутробного роста плода, гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией. Однако данная теория не является специфической для преэклампсии и не объясняет различий в проявлениях между данными состояниями.

Эндотелиальная дисфункция проявляется в нарушении эндотелием продукции эндотелиальных релаксирующих факторов, к которым относятся оксид азота, эндотелин I, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена. Снижение концентрации данных субстанций приводит к нарушению реактивности сосудов — генерализованной вазоконстрикции, нарушению скорости клубочковой фильтрации с задержкой солей и жидкости, снижению внутрисосудистого объёма, повышению возбудимости центральной нервной системы, диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию.

Таким образом, узловые патогенетические звенья преэклампсии могут быть представлены следующим образом: недостаточная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии → нарушение их ремоделирования → потеря вазопрессорной рефрактерности → пла-

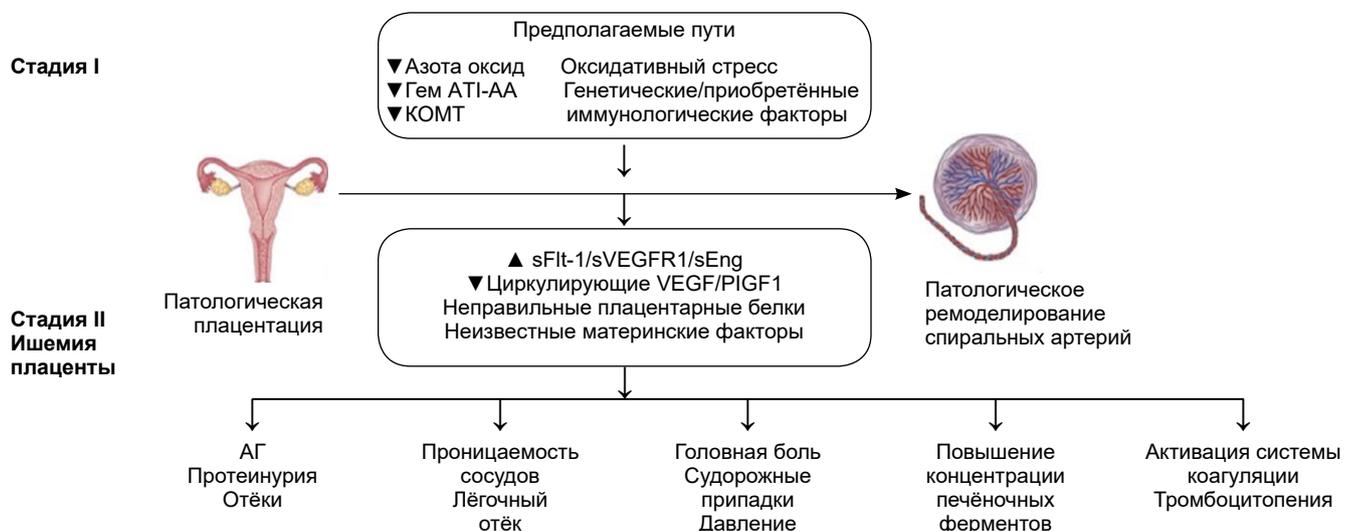


Рис. 1. Основные патогенетические звенья при преэклампсии.

центральная ишемия → синтез антиангиогенных факторов → повреждение эндотелия → генерализованная вазоконстрикция.

Ангиогенные факторы

В 2003 г. S.E. Maupard и соавт. [6] показали, что у пациенток с преэклампсией в крови возрастает концентрация такого вещества, как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — гликолизированный белок с массой 90–110 КДа, который является растворимой формой рецептора сосудистого фактора роста VEGF, а также плацентарного фактора роста PlGF.

Когда sFlt-1 вводили крысам с использованием аденовируса, у них развивалась значительная гипертензия, альбуминурия и обнаруживались гистологические изменения, характерные для преэклампсии: расширение клубочков, эндотелиоз и отложение фибрина в клубочках. Таким образом, sFlt-1, по-видимому, является ключевым посредником в развитии преэклампсии [6].

Впоследствии обнаружено, что второй протеин, полученный из плаценты, растворимый эндоглин sEng, также активируется в случаях с преэклампсией [7]. Показано, что повышенные уровни sEng в кровообращении индуцируют признаки тяжёлой преэклампсии у беременных крыс. Однако истинное значение этих ангиогенных маркеров может заключаться в их способности прогнозировать неблагоприятные исходы у матери и плода.

S. Rana и соавт. [8] показали, что группа женщин с преэклампсией, у которых определялся повышенный уровень отношения sFlt/PlGF, ассоциируется с худшими исходами беременности по сравнению с женщинами с более низким их соотношением. Недавнее многоцентровое исследование развития преэклампсии с использованием ангиогенных маркеров, проведённое в 14 странах среди беременных высокого риска, показало, что отношение sFlt-1/PlGF менее или равное 38, определённое на 24–37-й неделе беременности, может достоверно предсказать отсутствие развития преэклампсии и внутриутробного страдания плода «плацентарного» генеза в течение 1 недели с отрицательными прогностическими значениями 99,3 и 99,5% соответственно [9]. Следовательно, включение ангиогенных маркеров может помочь стратифицировать женщин с высоким риском развития преэклампсии. Аналогично ангиогенные маркеры оказались информативными для дифференциальной диагностики таких диагнозов, как хроническая артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и волчаночный нефрит [10]. Дальнейшее исследование и применение sFlt в качестве терапии является перспективным научным проектом и в настоящее время изучается с использованием метода афереза.

Таким образом, при неосложнённой беременности плацента продуцирует малые количества PlGF и его антагониста sFlt-1. При преэклампсии повышенный синтез sFlt-1 приводит к снижению уровня свободно циркулирующего PlGF, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток: ↑sFlt-1, ↓PlGF, ↑sFlt-1/PlGF,

причём соотношение sFlt-1/PlGF является более значимым маркером преэклампсии, чем отдельное определение этих факторов, особенно при ранней диагностике преэклампсии.

Гемооксигеназный путь

В последних исследованиях основное внимание уделялось различным путям индукции sFlt-1: один такой путь обусловлен действием гемооксигеназы (НО) — фермента, который существует в двух формах: Hmox1 и Hmox2, расщепляет гем в монооксид углерода (CO) и другие продукты. Hmox активируется в состояниях гипоксии и ишемии; его продукт CO действует как сосудорасширяющее средство и, как показано, снижает перфузионное давление в плаценте [11]. НО экспрессируется клетками трофобласта, и его ингибирование приводит к неполноценной инвазии трофобластов *in vitro*. [12]. Исследования на людях также показали, что уровни Hmox снижаются у пациенток с преэклампсией [13]. Кроме того, добавление сывороток от пациенток с преэклампсией привело к снижению уровня Hmox *in vitro* [14]. Напротив, повышенная экспрессия гена *Hmox*, как установлено, снижает циркулирующие уровни sFlt-1 [15]. Интересно отметить, что уровень CO был повышен у курильщиков, что может объяснить парадокс курения, поскольку курение, как представляется, обеспечивает защиту от преэклампсии [15]. Действительно, более низкие уровни CO обнаружены в выдыхаемом воздухе у пациенток с преэклампсией и гестационной гипертензией [16].

Сернисто-водородный путь

Существующая генерирующая сероводород (H_2S) система также участвует в патогенезе преэклампсии. H_2S — это газ, который обладает сосудорасширяющими, цитопротективными и ангиогенными свойствами, подобными свойствам CO. H_2S генерируется тремя ферментами: цистатионин- γ -лиазой, цистатионин- β -синтазой и 3-меркаптопируват-сульфуртрансферазой с использованием следующих субстратов: цистатионин, гомоцистеин, цистеин и меркаптопируват [17]. Уровни H_2S не только снижались при преэклампсии, но, по-видимому, они модулировали уровни sFlt-1 и sEng [15]. Также этот механизм может зависеть от VEGF. Когда крысы, которым вводили аденовирус, сверхэкспрессирующий sFlt-1, были подвергнуты воздействию донорского раствора гидросульфида натрия, у них зафиксировано снижение уровня sFlt-1 и увеличение концентрации VEGF в сыворотке [18]. Экспрессия гена *VEGF* в почках также была увеличена, что указывает на то, что проангиогенные эффекты H_2S опосредуются *VEGF*. Клинически у крыс наблюдалось снижение протеинурии, гипертонии и повреждение клубочков [18]. Напротив, у пациенток с преэклампсией определяются пониженные уровни молекул-предшественников H_2S [19]. Тоническое введение ингибитора цистатионин- γ -лиазы — dl-пропаргилглицина беременным мышам приводило к повышению среднего АД, повреждению печени и уменьшению роста плода.

Однако последующее введение H_2S -продуцирующего агента этим беременным мышам приводило к снижению уровней sFlt-1 и sEng и восстанавливало рост плода [19]. Наиболее близким по структуре соединением с H_2S в клиническом применении является *тиосульфат натрия*. Тиосульфат натрия изучали у крыс с ангиотензин-индуцированной моделью артериальной гипертензии. В результате были продемонстрированы регресс гипертензии, протеинурии, оксидативного стресса, а также улучшение функциональных и структурных характеристик почек [20]. На практике, однако, тиосульфат натрия в основном использовался для лечения кальцифилаксии и приводил в ряде случаев к тяжёлым метаболическим ацидозам с анионным дефицитом при неизвестном механизме их развития [21]. Полученные экспериментальные данные дают основания полагать, что активация H_2S -пути может иметь существенные преимущества в лечении преэклампсии, однако на практике предстоит выяснить уровень безопасности данной модели терапии во время беременности.

Нитрооксидный путь

Система синтеза оксида азота (NO)/нитроксидсинтазы (NOS) также нарушается при преэклампсии. NO является мощным вазодилататором, действие которого реализуется в гладкомышечных клетках сосудов посредством активизации циклического пути гуанозина монофосфата [22]. При преэклампсии отмечается снижение уровня NO [23] и повышение уровня аргиназы, которая блокирует молекулу-предшественник в синтезе NOS [24]. Показано, что дефицит NO коррелирует с метаболическими расстройствами, наблюдаемыми при преэклампсии, такими как гипертония, протеинурия и дисфункция тромбоцитов [23]. Дефицит NO у беременных мышей индуцировал изменения сосудистого русла маточно-плацентарного сегмента, характерные для преэклампсии, включая уменьшение диаметра маточной артерии, длину спиральных артерий и снижение маточно-плацентарного кровотока [25]. Эти данные свидетельствуют о том, что интактная NOS-система необходима для нормального ремоделирования спиральных артерий при беременности.

Оксидативный стресс

Начиная с ранних сроков беременности плацента находится в состоянии оксидативного (окислительно-го) стресса, возникающего в результате повышенной активности митохондрий плаценты и продуцирования активных форм кислорода (ROS), главным образом супероксидного аниона [26]. В случае преэклампсии наблюдается повышенный уровень окислительного стресса [26]. Источник происходящих изменений был отнесён к плаценте, где происходит синтез свободных радикалов, с материнскими лейкоцитами и материнским эндотелием [27]. Показано, например, что NADPH-оксидаза, продуцирующая супероксид, присутствует в плацентарном трофобласте. Обнаружено, что женщины с ранним началом преэклампсии имеют

более высокую продукцию супероксида по сравнению с женщинами с поздним началом болезни [27]. Тем не менее клинические испытания антиоксидантной терапии с применением витаминов С (1000 мг) и Е (400 МЕ) были безуспешны и ассоциировались с увеличением числа новорождённых с низким весом при рождении [28]. Не совсем ясно, были ли эти физиологические дозировки достаточными, чтобы влиять на систему ROS. Более высокие дозы хотя и разрешены, не применялись во время беременности во избежание непредсказуемых побочных эффектов.

Аутоантитела к рецептору ангиотензина-1

По поводу иммунных механизмов проведено много исследований, показывающих связь между аутоантителами к рецептору ангиотензина 1 (AT1-AA) и преэклампсией. Присутствие AT1-AA впервые описано G. Wallukat и соавт. [29] в 1999 г. у пациенток с преэклампсией. Эти аутоантитела могут иметь большое значение при ряде предполагаемых путей развития преэклампсии. R. Dechend и соавт. [30] обнаружили, что AT1-AA, выделенные из сывороток больных с преэклампсией, вызывают повышение активности ROS и NADPH-оксидазных компонентов, а также NK-кВ. Использование блокатора ангиотензинового рецептора 1 (AT1) — лозартана привело к нивелированию этих изменений. Интересно, что исследование мышей с гипертензией, индуцированной введением AT1-AA, показало, что инфузия антагониста эндотелина приводила к снижению уровня АД. Следовательно, другой возможный путь гипертензии, индуцируемой AT1-AA, может быть реализован через эндотелин (сосудосуживающий пептид из 21 аминокислоты) [29]. Тот факт, что перенос очищенного человеческого AT1-AA от женщин с преэклампсией беременным мышам индуцировал клинические проявления преэклампсии, ещё больше подтверждает его патогенность. Таким образом, симптомы гипертензии нивелировались коинъекцией лозартана — антагониста AT1-рецептора или нейтрализующего антитела пептида [29]. По иронии судьбы, единственный доступный класс лекарственных препаратов, которые, по-видимому, могли бы воздействовать на преэклампсию, индуцированную AT1-AA, это блокаторы рецепторов ангиотензина, которые вызывают тератогенный эффект. Следовательно, в дальнейшем необходимо изучить безопасные блокаторы системы AT1. Найдены также доказательства связи между AT1-AA и ангиогенными факторами.

Белки с изменённой третичной структурой

Показано, что в плацентах при преэклампсии накапливаются кластеры белков с изменённой третичной структурой, что может способствовать патофизиологии болезни [31]. I.A. Buhimschi и соавт. [31] предположили, что в образцах мочи при преэклампсии проявляется конгофилия — хорошо распознанный маркер белковой нестабильности и неправильной организации. Конгофильный материал мочи включает протеоформы церу-

лоплазмина, свободные цепи Ig, ингибитор 1 пептидазы серпина, альбумин, индуцируемый IFN белок 6-16 и β -амилоид Альцгеймера. Наличие β -амилоидных агрегатов в плацентах у женщин с преэклампсией и ограничение роста плода также подтверждают мнение о том, что такие белковые агрегаты могут быть непосредственно патогенными для плаценты. Обнаружено, что конгофилия мочи значительно возростала у женщин группы высокого риска с тяжёлой преэклампсией и медицинскими показателями, по сравнению со здоровыми беременными женщинами, которые имели хроническую или гестационную гипертензию [31]. К группе высокого риска относили женщин, страдающих хронической гипертензией, тяжёлой преэклампсией, диабетом, диабетической нефропатией, нефролитиазом, мембранной нефропатией, аутоиммунными заболеваниями или болезнью серповидно-клеточной анемии с историей кризисов, а также женщин с многоплодной беременностью. Кроме того, в продольной части этого исследования, в котором участвовало 56 женщин группы высокого риска, 78% женщин, у которых развивалась преэклампсия, имели высокий уровень конгофилии (определяемый сохранением Конго $\geq 15\%$ после удаления несвязанного красного цвета Конго) при входе в исследование, более 10 нед перед клиническим проявлением заболевания. Однако у женщин с низким и высоким уровнем риска, у которых не появилась преэклампсия, не было существенной разницы в уровнях конгофилии в начале исследования. Эти данные свидетельствуют о том, что конгофилия играет патофизиологическую роль на ранних стадиях заболевания и может использоваться в качестве прогностического маркера [31].

Подтипы преэклампсии

В 1996 г. R.V. Ness и соавт. [32] предложили разделить преэклампсию на две категории: плацентарную и материнскую, которые имеют раннее (менее 34 нед беременности) и позднее начало (более 34 нед беременности) соответственно [33]. Предполагалось, что эти два подтипа имеют различную этиологию и фенотипы. В плацентарной, или ранней, стадии преэклампсии этиология является аномальной плацентацией в гипоксических условиях с более высокими уровнями sFlt-1, более низкими значениями PlGF и повышением соотношения sFlt-1/PlGF по сравнению с материнской преэклампсией [34]. Показано также, что доплерометрическое исследование кровотока в матке имеет более высокую точность в выявлении пациенток, у которых впоследствии будет развиваться ранняя, а не поздняя преэклампсия [35]. Эти данные подтверждают аномально высокое сопротивление кровотока в маточных артериях, которое связано с нарушением физиологической трансформации спиральных артерий [36]. В материнской преэклампсии, или поздней стадии преэклампсии, проблема возникает из-за взаимодействия между предположительно нормальной плацентой и материнскими факторами, которые страдают от эндотелиальной дисфункции, что делает их

восприимчивыми к микрососудистым повреждениям. Эти классификации, по-видимому, имеют прогностическую ценность, поскольку плацентарная, или ранняя начальная преэклампсия несёт значительно более высокий риск осложнений у матери и плода [33]. У них также наблюдается более высокая распространённость плацентарных поражений, особенно между 28 и 32-й неделями беременности [37]. Следовательно, плацентарная, или ранняя, начальная преэклампсия связана с ограничением роста плода и неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами [38]. В то же время преэклампсия матери, или позднего начала, по-видимому, является декомпенсированным ответом на окислительный стресс в плаценте, вызванный дисфункциональным материнским эндотелием. Эндотелиальная дисфункция, которая является одним из аспектов системного воспалительного ответа матери, может привести к генерализованной вазоконстрикции и уменьшению тока крови к нескольким органам, включая сердце, почки и мозг [39]. Однако, поскольку причина патологии, по-видимому, не находится в плаценте, наблюдается более низкая частота вовлечённости плода и более благоприятные перинатальные исходы [40]. Несмотря на очевидные патофизиологические различия между этими подтипами преэклампсии, зачастую их трудно разделить, потому что два подтипа могут наблюдаться одновременно, например, у поздней первородящей с сосудистыми заболеваниями, у которой отмечена аномальная плацентация. Таким образом, хотя разделение типов может быть полезным для понимания и прогнозирования состояния, большинство пациенток с преэклампсией имеют элементы обеих патологий.

Осложнения у матери

Многочисленные клинические исследования женщин с преэклампсией выявляют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении всей жизни [41]. Часто цитируемые результаты метаанализа проспективных и ретроспективных когортных исследований 3 488 160 женщин показали, что относительный риск гипертонии составил 3,70 (95% ДИ 2,70–5,05) после 14,1-летнего взвешенного среднего наблюдения, риски ишемической болезни сердца и инсульта составили 2,16 (95% ДИ 1,86–2,52) через 11,7 года и 1,81 (95% ДИ 1,45–2,27) через 10,4 года соответственно [42]. Три отдельных исследования, проведённых в Норвегии, Калифорнии и на Тайване, показали, что женщины с преэклампсией имеют в 12 раз более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [43]. Сообщалось также о дополнительных неблагоприятных последствиях, таких как повышенный риск развития заболеваний почек [44], нарушения обмена веществ [45] с возможным летальным исходом [43]. Ранняя начальная преэклампсия вызывала более высокий риск повреждения сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, почечной и печёночной систем по сравнению с преэклампсией, имеющей позднее начало [46]. Эти клинические исследования, однако, не

Таблица 1

Сравнение определенных гипертензивных расстройств, сформулированных различными обществами

Виды гипертензивных синдромов	ACOG [48]	SOGC [49]	RCOG [49]	SOMANZ [50]	ISSHP [51]
Хроническая АГ/ эссенциальная АГ	САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. — известно, что предшествует зачатию или обнаруживается до 20 нед беременности, без какой-либо основной причины	САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., АГ развивается или перед беременностью, или менее чем в 20 + 0 недель беременности Ранее существовавшая АГ с сопутствующими заболеваниями Предшествующая АГ с наложенной преэклампсией	АГ, которая присутствует при планировании или до 20 недель беременности, а также, если женщина уже принимает антигипертензивные препараты при обращении в родильные дома	ДАД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. АГ, подтвержденная до беременности или до 20 завершённых недель беременности без известной причины	Высокое АД, предшествующее беременности
Гестационная АГ	Изменения значений АД после 20 недель беременности при отсутствии сопутствующей протеинурии	АГ, которая развивается впервые при \geq 20 + 0 недель беременности Гестационная АГ с сопутствующими заболеваниями Гестационная АГ с сопутствующей преэклампсией	АГ, появляющаяся через 20 недель без значительной протеинурии	АГ, появившаяся после 20 недель беременности без каких-либо признаков преэклампсии у матери или плода, с последующим возвращением АД к норме в течение 3 мес после родов	Появление после 20 недель беременности АГ в отсутствие протеинурии и дисфункции материнского органа/матки и плаценты
Преэклампсия/ эклампсия	АГ, как определено выше, связанная с протеинурией (24-часовая экскреция белка \geq 300 мг), диагностированной после 20 недель беременности без осложнений в течение 2 недель после родов. В отсутствие протеинурии возникшая АГ с началом любого из следующих симптомов: тромбоциты $<$ 10×10^9 /мкл; сывороточный креатинин $>$ 1,1 мг/дл или удвоение концентрации при отсутствии других заболеваний почек; повышение уровня трансминаз в 2 раза; отёк легких; церебральные/зрительные симптомы	Гестационная АГ с впервые возникшей протеинурией, одним или несколькими неблагоприятными состояниями или более тяжёлыми осложнениями	Преэклампсия впервые возникшая, АГ после 20 недель совместно с протеинурией. Эклампсия — судорожное состояние, связанное с преэклампсией, гемолизом, повышением уровня ферментов печени и с тромбоцитопенией	Полисистемное расстройство, возникающее только при беременности человека, характеризующееся АГ и вовлечением одной или нескольких других систем органов и/или плода	Впервые возникшая АГ после 20 недель совместно с протеинурией и дисфункцией материнского органа/матки и плаценты

Окончание табл. 1

Виды гипертензивных синдромов	ACOG [48]	SOGC [49]	RCOG [49]	SOMANZ [50]	ISSHP [51]
Преэклампсия/эклампсия на фоне хронической АГ	АГ диагностируется до или в начале беременности, затем развивается протеинурия	АГ наряду с развитием одного или нескольких симптомов, развивающихся после 20 недель: резистентная АГ; возникающая или усиливающаяся протеинурия; одно и/или более неблагоприятных условий; одно или несколько тяжёлых осложнений	Не указано	Женщина с хронической АГ, с развивающимися одним или несколькими системными признаками преэклампсии после 20 недель беременности	Одна или несколько из вышеупомянутых особенностей преэклампсии (то есть протеинурия и дисфункция материнского органа/матки и плаценты), встречающаяся совместно с АГ
Другие эффекты АГ	Синдром «белого халата»: повышение АД в присутствии медицинского работника	Синдром «белого халата»: повышение АД в присутствии медицинского работника, при условии нормального САД ($< 135/85$ мм рт. ст.) в привычных условиях. Временный гипертонический эффект: повышенное АД может быть вызвано воздействием окружающей среды (например, боль в родах). Замаскированный гипертонический эффект: АД, которое в норме при измерении в больнице (САД < 140 мм рт. ст. или ДАД < 90 мм рт. ст.), но повышено за её пределами ($\geq 135/85$ мм рт. ст.) с помощью АВРМ или повторного НВРМ	Не указано	Синдром «белого халата»: повышение АД в присутствии медицинского работника, при условии нормального САД в привычных условиях Вторичная АГ: повышенное АД в присутствии стимулирующего фактора, такого как: ХБП (например, гломерулонефрит, рефлюксная нефропатия и поликистоз почек у взрослых); стеноз почечной артерии; системное заболевание с поражением почек (например, сахарный диабет); эндокринные расстройства (например, феохромоцитомы, синдром Кушинга и первичный гиперальдостеронизм); коарктация аорты	Синдром «белого халата», при условии нормального АД с использованием 24-часового мониторинга АД в первой половине беременности

Примечание. ACOG — Американский колледж акушерства и гинекологии; SOGC — общество акушеров и гинекологов Канады; RCOG — Королевский колледж акушеров и гинекологов; SOMANZ — общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии; ISSHP — Международное общество по изучению артериальной гипертензии во время беременности; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; АВРМ (Ambulatory blood pressure monitoring) — амбулаторный мониторинг АД; НВРМ (Home Blood Pressure Measurement) — домашний мониторинг АД.

доказывают, является ли преэклампсия причиной или всё-таки маркером сосудистых заболеваний.

Методические рекомендации

В последние годы классификации гипертензивных нарушений во время беременности в целом, и определение преэклампсии в частности, были изменены. Хорошо известная классификация была принята Рабочей группой Национальной образовательной программы по высокому кровяному давлению (NHVPER) в 1990 г. и впоследствии одобрена 46 медицинскими организациями. Обновлённая версия в 2000 г. стала стандартом, который предоставлен Американским колледжем акушерства и гинекологии (ACOG) [47]. Следует отметить, что одним из наиболее важных достижений или поправок является определение преэклампсии ACOG: оно больше не требует наличия протеинурии, если есть доказательства другого повреждения органов (табл. 1). Диагностика преэклампсии в условиях хронической болезни почек (ХБП) может быть одной из самых трудных, возможно, невыполнимых задач, поскольку они имеют много общих черт. Интересно, что ни одно из обществ не затрагивает этот вопрос в своих руководящих принципах. Вместе с тем показано, что ангиогенные маркеры sFlt-1 и PlGF, как указано выше, способны отличать преэклампсию от ХБП [13, 14] и, таким образом, потенциально могут использоваться в практике.

Сравнение руководящих указаний международных обществ

Несмотря на то, что существует множество рекомендаций, мы решили рассмотреть те, которые использовались и были наиболее эффективными. В Соединенных Штатах классификация гипертензивных расстройств, принятая ACOG в 2013 г., включала четыре категории и оставалась неизменной [48]. В 2014 г. Общество акушеров и гинекологов Канады опублико-

вало пересмотренные рекомендации по гипертензии во время беременности на основе обзоров литературы и критериев Канадской целевой группы по профилактическому здравоохранению [49]. В 2010 г. Национальный институт усовершенствования в области здравоохранения и ухода в Соединенном Королевстве представил основанные на фактических данных руководящие принципы диагностики и лечения гипертонии во время беременности, рождения и послеродового периода. Общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии расширило своё определение хронической гипертонии [50]. Наконец, Международное общество по изучению гипертонии во время беременности в 2014 г. представило пересмотренное заявление, которое включает категории хронической гипертонии, гестационной гипертонии, преэклампсии (*de novo* или наложенной на хроническую гипертонизию) и гипертонии «белого халата» [51]. Основные категории из руководств каждого общества приведены в таблице 1.

Цели лечения артериальной гипертонии

Цели лечения АГ, хотя и аналогичные, также могут несколько различаться у разных обществ и зависеть от наличия повреждения органов или сопутствующих заболеваний. Обобщённые цели лечения представлены в табл. 2.

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования «Контроль гипертонии при исследовании беременности» [52] показали, что достижение диастолическим АД уровня 85 мм рт. ст. имело незначительные материнские и эмбриональные последствия по сравнению с менее жёстким контрольным уровнем 100 мм рт. ст. Вторая, контрольная группа (100 мм рт. ст.) имела более высокую заболеваемость тяжёлой гипертонией, тромбоцитопенией, повышением концентраций ферментов печени с симптомами и тенденцией к их усилению. Таким образом, бо-

Таблица 2

Цели лечения артериальной гипертонии

Общество	Когда начинать лечение	Цель лечения
ACOG [48]	≥ 160/105 мм рт. ст. для хронической АГ или 160/110 мм рт. ст. для гестационной АГ или преэклампсии	120–160/80–105 мм рт. ст. для хронической АГ
SOGC [49]	АД < 160/110 мм рт. ст. при тяжёлой АГ или до 140–159/90–109 мм рт. ст. при нетяжёлой АГ с сопутствующими заболеваниями	130–155/80–105 мм рт. ст. для нетяжёлой АГ без коморбидных состояний или < 140/90 мм рт. ст. для нетяжёлой АГ с коморбидными состояниями
NICE	>150/100 мм рт. ст. для неосложнённой хронической АГ/гестационной АГ/преэклампсии или > 140/90 мм рт. ст. с поражением органов-мишеней при вторичной хронической АГ	< 150/100 мм рт. ст., но при диастолическом АД > 80 мм рт. ст. для хронической АГ или < 150/80–100 мм рт. ст. для гестационной АГ и преэклампсии
SOMANZ [50]	≥ 160/110 мм рт. ст. для лёгкой до умеренной АГ или ≥ 170/110 мм рт. ст. при тяжёлой АГ	Нет рекомендаций
ISSHP [51]	160–170/110 мм рт. ст. для преэклампсии	

Примечание. ACOG — Американский колледж акушерства и гинекологии; АГ — артериальная гипертония; SOGC — общество акушеров и гинекологов Канады; NICE — Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации; SOMANZ — общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии; ISSHP — Международное общество по изучению гипертонии во время беременности. Сопутствующие заболевания: прегестационный сахарный диабет 1 или 2 типа или болезнь почек.

лее жесткий контроль над АД не только безопасен для плода, но и потенциально полезен для матери. Тем не менее нужно быть внимательным к доказательствам лечения лёгкой и умеренной гипертензии во время беременности. E. Abalos и соавт. [53] показали в своем обзоре Кокрановской базы данных, что хотя риск развития тяжёлой гипертензии был в 2 раза ниже у женщин, использующих антигипертензивные препараты, по сравнению с теми, кто их не использовал, не было явных доказательств сокращения частоты развития преэклампсии или эклампсии. По-видимому, развитие преэклампсии/эклампсии не зависит от уровня АД, что ограничивает нашу способность предотвращать и лечить это состояние.

На рис. 2 показана схема лечения пациенток с АГ в зависимости от срока гестации.

Профилактика, лечение и послеродовой уход при преэклампсии

Наблюдение за женщиной с повышенным риском развития преэклампсии начинается с предварительного консультирования с последующей профилактикой, лечением и соответствующим послеродовым наблюдением. Подробный разбор данной тематики выходит за рамки данного обзора, однако хотелось бы выделить несколько важных моментов. ACOG рекомендует женщинам, у которых была преэклампсия во время предыдущей беременности, обратиться за консультацией

и оценкой рисков возможного развития преэклампсии. Кроме того, женщинам с хронической гипертензией рекомендуется не использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина при планировании беременности. Вполне логичной является точка зрения о необходимости профилактического наблюдения женщин с повышенным риском развития преэклампсии, однако существует и другая позиция, при которой не отменяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина у женщин с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, протеинурия или ХБП. Ввиду недостаточности данных о формировании врождённых пороков развития в I триместре [54], логично рекомендовать отмену препаратов после подтверждения беременности. В нашем обзоре далее обобщены важные методы профилактики и лечения преэклампсии и эклампсии (табл. 3). Первичные антигипертензивные средства представлены в табл. 4. В послеродовое наблюдение в соответствии с рекомендациями ACOG входит обследование сердечно-сосудистой системы, включая ежегодную оценку АД, контроль липидного профиля, уровня глюкозы в крови натощак и индекса массы тела у женщин с предшествующей преэклампсией или рецидивирующей преэклампсией в анамнезе [48]. Признано, что уровень доказательности этих рекомендаций низкий, и поэтому врачи должны устанавливать необходимость проведения данных ис-

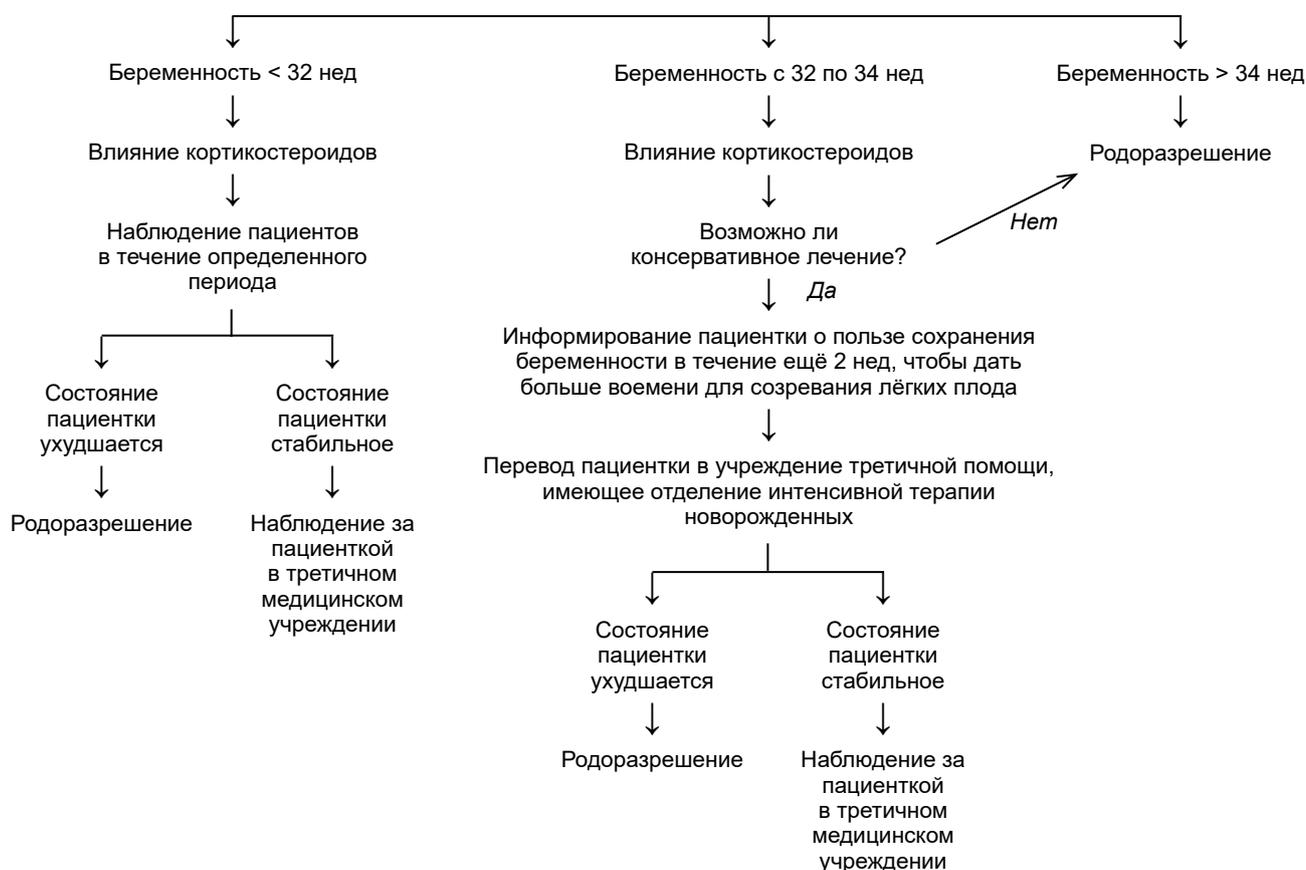


Рис. 2. Лечебная тактика в зависимости от срока гестации.

Таблица 3

Стратегии профилактики и лечения преэклампсии/эклампсии

Применяемые средства	Доказательства	Выгода	Качество данных	Комментарии
Кальциевые добавки	13 РКИ, 15 730 женщин проанализированы, Кокрановский обзор [55]	RR 0,45 (95% ДИ 0,31–0,65) [55]	Высокое	Высокие дозы кальция (> 1 г/сут) снижали риск преэклампсии в подгруппах с низким потреблением кальция < 1 г/сут и у женщин с высоким риском преэклампсии
Витамины С и Е	Многоцентровое РКИ с участием 1877 женщин [56]	RR 1,20 (95% ДИ 0,82–1,75) [56]	Высокое	Пациенткам давали 1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е; впоследствии родались дети с низкой массой тела [28]
Аспирин	Многоцентровое РКИ с участием 2410 женщин [28] Метаанализ 34 РКИ с участием 11 348 женщин [57]	RR 0,97 (95% ДИ 0,80–1,17) [54] До 16 недель беременности: ОР 0,47 (95% ДИ 0,34–0,65); после 16 недель беременности: ОР 0,81 (95% ДИ 0,63–1,03) [57] ARR 2–5% [58]	Высокое [57]; близкое к хорошему [58]	Снижение уровня развития преэклампсии, особенно при использовании до 16 недель беременности у женщин группы высокого риска
Комбинация НФГ и НМГ	Метаанализ 13 РКИ с участием 12 184 женщин [58] Метаанализ 10 РКИ с участием 1139 женщин [59]	RR 0,43 (95% ДИ 0,28–0,65) [59]	От справедливого к хорошему	Исследование USPSTF предполагает, что низкие дозы аспирина у женщин группы высокого риска имеют важные преимущества при использовании уже во II триместре
Магния сульфат	РКИ в диапазоне 1687–2138 женщин [59]	0,009% предотвращая преэклампсии магnezией против 0% фенитоином ($p = 0,004$) [60] Риск рецидива судорог на 52% ниже, чем у диазепамы (95% ДИ — снижение с 64 до 37%); риск рецидива судорог на 67% ниже, чем у фенитоина (95% ДИ — снижение с 79 до 47%) [59]	Высокое	Достоверное снижение вторичного исхода преэклампсии у пациенток высокого риска; достоверное снижение риска перинатальной смертности, преждевременных родов до 34 и 37 недель гестации, а также массы тела новорожденного <10-го перцентиля Значительное снижение частоты начальных и рецидивирующих приступов у женщин с гестационной АГ по сравнению с применением противосудорожных препаратов, таких как фенитоин и диазепам

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; RR — относительный риск; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ARR — абсолютное снижение риска; USPSTF — US Preventive Services Task Force; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

Выбор препаратов первой линии в лечении гипертонической болезни беременных

Лекарство	Доза	Побочные эффекты во время беременности	Комментарии
Метилдопа (PO)	500 мг до 3 г в два приёма	Периферический отёк, беспокойство, ночные кошмары, сонливость, сухость во рту, гипотензия, материнский гепатит, отсутствие серьёзных побочных эффектов у плода	Противопоказан при депрессии
Лабеталол (PO)	100–1200 мг/день в 2-3 разделённых дозах	Персистирующая фетальная брадикардия, гипотензия, неонатальная гипогликемия, астма	Риск развития бронхоспазма, брадикардии
Лабеталол (IV)	10–20 мг; повторить 20–80 мг каждые 30 мин или 1–2 мг/мин; максимум 300 мг/день	Персистирующая фетальная брадикардия, гипотензия, неонатальная гипогликемия, астма	Избегать при астме или сердечной недостаточности
Нифедипин (PO)	30–120 мг/день	Гипотензия, особенно при использовании в комбинации с сульфатом магния	Противопоказан при стенозе аорты; немедленный отказ от нифедипина не рекомендуется
Гидралазин (PO)	50–300 мг/день в 2-4 разделённых дозах	Гипотензия, неонатальная тромбоцитопения, волчаночный синдром, тахикардия	Покраснение, головная боль
Гидралазин (IV)	5–10 мг; может повторяться каждые 20–30 мин до максимума — 20 мг (разовая доза)	Тахикардия, гипотензия, головная боль, дистресс плода	Гипотензия и угнетение родовой деятельности, особенно в сочетании с сульфатом магния
Никардипин (IV)	Начальная: 5 мг/ч, увеличивается на 2,5 мг/ч каждые 15 мин до максимума 15 мг/ч	Головная боль, отёк, тахикардия	Повышенный риск развития гипотензии и угнетения родовой деятельности, особенно в сочетании с сульфатом магния
Нитропруссид (IV)	0,3–0,5–2 мкг/кг в мин; максимальная продолжительность 24–48 ч	Риск токсичности цианида для плода	Использование > 4 ч и доза > 2 мкг/кг в мин связаны с повышенным риском токсичности цианида; использовать только в крайнем случае

Примечание. PO — перорально; IV — внутривенно.

следований [60].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30 (Suppl. A): S32-S37.
2. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J., Rodgers G.M., Hubel C.A., McLaughlin M.K. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1200-4.
3. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of pre-eclampsia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24: 131-8.
4. Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*. 2007; 50: 1142-7.
5. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol. Reprod.* 2003; 69: 1-7.
6. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 649-58.
7. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of

8. Rana S., Schnettler W.T., Powe C., Wenger J., Salahuddin S., Cerdeira A.S. et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens. Pregnancy*. 2013; 32: 189-201.
9. Zeisler H., Llubra E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennstrom M. et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 13-22.
10. Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M., Piazzese A., Parisi S., Ferraresi M. et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013; 83: 177-81.
11. Bainbridge S.A., Farley A.E., McLaughlin B.E., Graham C.H., Marks G.S., Nakatsu K. et al. Carbon monoxide decreases perfusion pressure in isolated human placenta. *Placenta*. 2002; 23: 563-9.
12. McCaig D., Lyall F. Inhibitors of heme oxygenase reduce invasion of human primary cytotrophoblast cells in vitro. *Placenta*. 2009; 30: 536-8.
13. Ahmed A., Rahman M., Zhang X., Acevedo C.H., Nijjar S., Rushon I., et al. Induction of placental heme oxygenase-1 is protective against TNFalpha-induced cytotoxicity and promotes vessel relaxation. *Mol. Med.* 2000; 6(5): 391-409.
14. Aoki Y., Yamamoto T., Fumihisa C., Nakamura A., Asanuma A., Suzuki M. Effect on the production of soluble endoglin from human choriocarcinoma cells by preeclampsia sera. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67: 413-20.
15. Cudmore M., Ahmad S., Al-Ani B., Fujisawa T., Coxall H., Chudasama K. et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation*. 2007; 115: 1789-97.
16. Baum M., Schiff E., Kreiser D., Dennery P.A., Stevenson D.K., Rosenthal T., Seidman D.S. End-tidal carbon monoxide measurements in women with pregnancy-induced hypertension and pre-

- eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (4): 900-3.
17. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J.* 2001; 20: 6008-16.
 18. Holwerda K.M., Burke S.D., Faas M.M., Zsengeller Z., Stillman I.E., Kang P.M. et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 717-25.
 19. Wang K., Ahmad S., Cai M., Rennie J., Fujisawa T., Crispi F., et al. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation.* 2013; 127: 2514-22.
 20. Snijder P.M., Frenay A.R., Koning A.M., Bachtler M., Pasch A., Kwakernaak A.J., Sodium thiosulfate attenuates angiotensin II-induced hypertension, proteinuria and renal damage. *Nitric Oxide.* 2014; 42: 87-98.
 21. Selk N., Rodby R.A. Unexpectedly severe metabolic acidosis associated with sodium thiosulfate therapy in a patient with calcific uremic arteriopathy. *Semin. Dial.* 2011; 24: 85-8.
 22. Quillon A., Fromy B., Debret R. Endothelium microenvironment sensing leading to nitric oxide mediated vasodilation: A review of nervous and biomechanical signals. *Nitric Oxide.* 2015; 45: 20-6.
 23. Lowe D.T. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide.* 2000; 4: 441-58.
 24. Bernardi F., Constantino L., Machado R., Petronilho F., Dal-Pizzol F. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in preeclamptic women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34: 957-63.
 25. Kulandavelu S., Whiteley K.J., Qu D., Mu J., Bainbridge S.A., Adamson S.L. Endothelial nitric oxide synthase deficiency reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant mice. *Hypertension.* 2012; 60: 231-8.
 26. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell Biol.* 2004; 122: 369-82.
 27. Raijmakers M.T., Peters W.H., Steegers E.A., Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and pre-eclamptic women. *Placenta.* 2004; 25(Suppl A): S85-9.
 28. Poston L., Briley A.L., Seed P.T., Kelly F.J., Shennan A.H. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium: Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 1145-54.
 29. Wallukat G., Homuth V., Fischer T., Lindschau C., Horstkamp B., Jupner A. et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 945-52.
 30. Dechend R., Viedt C., Muller D.N., Ugele B., Brandes R.P., Wallukat G., et al. AT1 receptor agonistic anti-bodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* 2003; 107: 1632-9.
 31. Buhimschi I.A., Nayeri U.A., Zhao G., Shook L.L., Pensalfini A., Funai E.F., et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 245ra92.
 32. Ness R.B., Roberts J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 1365-70.
 33. Von Dadelszen P., Magee L.A., Roberts J.M. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2003; 22: 143-8.
 34. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 672-83.
 35. Papageorgiou A.T., Campbell S. First trimester screening for preeclampsia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006; 18: 594-600.
 36. Aardema M.W., Oosterhof H., Timmer A., van Rooy I., Aarnoudse J.G. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001; 22: 405-11.
 37. Moldenhauer J.S., Stanek J., Warshak C., Khoury J., Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1173-7.
 38. Murphy D.J., Stirrat G.M. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2000; 19: 221-31.
 39. Amaral L.M., Cunningham M.W. Jr., Cornelius D.C., LaMarca B. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 403-15.
 40. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005; 365: 785-99.
 41. Ahmed R., Dunford J., Mehran R., Robson S., Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1815-22.
 42. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335: 974.
 43. Lin Y.S., Tang C.H., Yang C.Y., Wu L.S., Hung S.T., Hwa H.L., Chu P.H. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 325-30.
 44. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B.M. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 800-9.
 45. Al-Nasiry S., Ghossein-Doha C., Polman S.E., Lemmens S., Scholten R.R., Heidema W.M., et al. Metabolic syndrome after pregnancies complicated by preeclampsia or small-for-gestational-age: a retrospective cohort. *BJOG.* 2015; 122: 1818-23.
 46. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., Young C., Skoll A., Joseph K.S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124: 771-81.
 47. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: S1-22.
 48. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122: 1122-31.
 49. Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 105-45.
 50. Lowe S.A., Bowyer L., Lust K., McMahon L.P., Morton M.R., North R.A. et al. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand: the SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015; 55: 11-6.
 51. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a re-revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97-104.
 52. Magee L.A., von Dadelszen P., Rey E., Ross S., Asztalos E., Murphy K.E. et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 407-17.
 53. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smith D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (1): CD002252.
 54. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A., Dyer S., Gideon P.S. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2443-51.
 55. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N., Duley L., Torloni M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10: CD001059.
 56. Rumbold A.R., Crowther C.A., Haslam R.R., Dekker G.A., Robinson J.S. ACTS Study Group: vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1796-806.
 57. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M., Audibert F., Marcoux S. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 402-14.
 58. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E., Senger C.A., Thompson J.H., Rowland M.G. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 695-703.
 59. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 7: CD006780.
 60. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(6): 1102-13.