

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

О.А. Пустотина

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, Москва

HYPERTENSION IN PREGNANCY: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION OF COMPLICATIONS

O.A. Pustotina

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine FATMP Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

У беременных женщин наличие артериальной гипертензии ассоциируется с такими серьезными осложнениями беременности, как преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, нарушение мозгового кровообращения и инсульт у матери. В обзоре представлена современная классификация гипертензии у беременных (хроническая гипертензия; гестационная гипертензия; преэклампсия, возникшая «de novo» или на фоне хронической гипертензии; гипертензия «белого халата»), рассмотрены принципы диагностики различных гипертензивных расстройств и их патогенез при беременности. Приведены международные и отечественные рекомендации по тактике ведения преэклампсии, ее профилактике и лечению (антигипертензивная терапия, аспирин, препараты кальция, витамин D). Подчеркивается, что результаты терапии гипертензивных расстройств у беременных женщин далеко не всегда успешны. Поэтому особое внимание необходимо уделять профилактике их развития на этапе подготовки и планирования беременности.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, антигипертензивная терапия

In pregnant women, the presence of arterial hypertension is associated with such serious complications of pregnancy as preeclampsia, eclampsia, preterm delivery, placental abruption, antenatal fetal death, cerebrovascular disease and stroke in the mother. The review presents the modern classification of arterial hypertension in pregnant women (chronic hypertension, gestational hypertension, «de novo» pre-eclampsia or pre-eclampsia on the background of chronic hypertension; «white coat» hypertension); principles of diagnosis of various hypertensive disorders and their pathogenesis during pregnancy are discussed. International and national recommendations on the tactics of management of pre-eclampsia and its prevention and treatment (antihypertensive therapy, aspirin, calcium supplements, vitamin D) are presented. It is emphasized that the results of treatment of hypertensive disorders in pregnant women are not always successful. Therefore, special attention should be paid to the prevention of their development at the stage of preparation and planning of pregnancy.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, antihypertensive therapy

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 10% беременных женщин и ассоциирована с самыми тяжелыми осложнениями беременности, такими как преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, нарушение мозгового кровообращения и инсульт у матери [1, 2]. Гипертензивные расстройства при беременности служат основной причиной материнской и перинатальной смертности, а также серьезных заболеваний и длительной инвалидности у матерей и новорожденных [3, 4].

Диагностика и классификация АГ у беременных

АГ у беременных диагностируют при повышении систолического артериального давления (АД) ≥ 140 или диа-

столического АД ≥ 90 мм рт.ст., зарегистрированном дважды на одной руке с перерывом в 15 минут. АД рекомендуется измерять после ночного сна или после 5-минутного отдыха в положении сидя (для исключения синдрома сдавления нижней полой вены). В сомнительных случаях проводится суточное мониторирование АД [5, 6].

Согласно международной классификации международных болезней (МКБ-Х), гипертензивные расстройства во время беременности подразделяют на хроническую гипертензию, гестационную гипертензию, преэклампсию, преэклампсию на фоне хронической гипертензии и эклампсию.

В соответствии с обновленными рекомендациями Международного сообщества по изучению гипертензии у беременных (International Society for

the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP, 2014) [5] выделяются только следующие категории гипертензивных расстройств:

1. Хроническая гипертензия.
2. Гестационная гипертензия.
3. Преэклампсия, возникшая «de novo» или на фоне хронической гипертензии.
4. Гипертензия «белого халата».

Хроническая гипертензия

Диагноз хронической гипертензии устанавливается при наличии повышенного АД до наступления беременности или в течение ее первых 20 недель [6, 7]. Влияние хронической гипертензии на течение беременности крайне неблагоприятно. По данным М.М. Шехтмана [8], даже при кратковременных повышениях показателей АД, самостоятельно нормализующих-

ся в покое, риск преэклампсии составляет 20% и преждевременных родов – 12%. У беременных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), несмотря на стабилизированное АД, риск преэклампсии и преждевременных родов повышается до 50%, а риск антенатальной гибели плода составляет 12%.

Гипертензия «белого халата»

Гипертензия «белого халата» определяется при офисной регистрации систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., тогда как при измерении дома – ≤ 135 и 85 мм рт.ст. соответственно. АГТ обычно не назначается, за исключением значительного повышения АД $\geq 160/110$ мм рт.ст. Международные эксперты рекомендуют регулярно контролировать АД у таких женщин, потому что каждая вторая гипертензия «белого халата» переходит в гестационную гипертензию, а в 8% – в преэклампсию. Своевременному выявлению гипертензивных осложнений помогает суточное мониторирование АД. При выявлении АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. после ночного отдыха или $\geq 115/70$ мм рт.ст. в течение сна у женщин с гипертензией «белого халата» до 20 недель беременности устанавливается диагноз хронической гипертензии; АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. после 20 недель беременности будет свидетельствовать о гестационной гипертензии [5, 6, 9, 10].

Гестационная гипертензия

Диагноз гестационной гипертензии устанавливается при впервые выявленном АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 недель беременности. При истинной гестационной гипертензии АД нормализуется в течение 6 недель после родоразрешения, сохраняющаяся дольше гипертензия считается хронической [6, 7]. У женщин с хронической и гестационной гипертензией общий риск развития преэклампсии достигает 25% [5]. Более того, как указывают эксперты ISSHP, при впервые выявленной гипертензии во второй половине беременности необходимо всегда исключать симптомы преэклампсии.

Преэклампсия

Преэклампсия – это синдром мультисистемной дисфункции, вызванной генерализованным эндотелиозом, возникшим вследствие иммунологической несовместимости организмов матери и плода. Преэклампсия встречается у 2–8% беременных и обуславливает ежегодно около 70 тыс. материнских смертей и 500 тыс. смертей новорожденных [1–4, 11].

Критерии диагностики преэклампсии постоянно обновляются. Классическая триада Цангемейстера, включающая отеки беременных с гипертензией и протеинурией, встречается редко. Классифицируемые ранее в отечественных руководствах отеки беременных как начальная стадия гестоза не являются диагностическим признаком преэклампсии. Однако резко нарастающие генерализованные отеки должны оцениваться как маркер повышения тяжести преэклампсии [12]. Протеинурия также не является обязательным признаком преэклампсии.

Современные критерии преэклампсии: повышенное систолическое АД ≥ 140 или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. после 20 недель беременности в сочетании с одним из следующих симптомов:

1. Протеинурия $\geq 0,3$ г/л в одной порции мочи или ≥ 3 г/л в суточной моче.
2. Признаки полиорганной дисфункции:
 - нарушение функции почек (креатинин крови ≥ 90 мкмоль/л);
 - нарушение функции печени (увеличение уровней ферментов АЛТ, АСТ в 2 раза \pm боли в эпигастрии или правом подреберье);
 - неврологические осложнения (эклампсия, инсульт, нарушение зрения, спутанность сознания, головная боль, мелькание «мушек» перед глазами, парестезии);
 - гематологические нарушения (тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л, ДВС-синдром, гемолиз).
3. Плацентарная недостаточность (задержка роста плода, антенатальная гибель плода) [5].

Преэклампсия может развиваться как осложнение хронической или

гестационной гипертензии, а также возникать «*de novo*» у беременных, ранее не имевших повышенного АД. Поэтому эксперты ISSHP рекомендуют при впервые возникшей АГ после 20 недель беременности проводить дополнительное клиничко-лабораторное обследование, в т.ч. определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления, для исключения симптомов преэклампсии [5].

О тяжелой степени полиорганной недостаточности, обусловленной генерализованным повреждением эндотелия сосудов, свидетельствуют HELLP-синдром и эклампсия. HELLP-синдром возникает у 10–20% женщин с преэклампсией. Он диагностируется с помощью лабораторной триады – гемолиз+повышение активности ферментов печени+низкое содержание тромбоцитов, и является крайне неблагоприятным прогностическим фактором акушерских и перинатальных осложнений [2, 7, 13].

Эклампсия, характеризующаяся появлением судорог и развитием комы, встречается с частотой 1 случай на 30 тыс. родов в развитых странах и 1 случай на 150 родов – в развивающихся. Уровень материнской и перинатальной смертности составляет от 1 до 18% и от 10 до 30% соответственно [1, 3, 7]. Хотя эклампсия является осложнением преэклампсии, последовательность развития эклампсии не ассоциирована со степенью тяжести последней. Проведенный ретроспективный анализ 254 случаев эклампсии [14], произошедших в течение 12 лет среди 83 720 женщин, родоразрешенных в одном из госпиталей США, показал, что 58 из них (23%) возникли у женщин без предшествующего повышения АД и 49 (19%) – без протеинурии. Более того, почти каждый третий случай эклампсии (73) случался после родов, более половины из которых (40) – позднее 48 часов и 18 – в отсутствие АГ. Наиболее постоянным признаком – предшественником эклампсии была головная боль с нарушением зрения.

В настоящее время опровергнута теория об отеке мозга как ведущем патогенетическом механизме эклампсии. При аутопсии он выявляется только у 18% умерших от эклампсии

женщин [15]. Судорожный синдром при эклампсии развивается в результате нарушения ауторегуляции мозговых сосудов и резкого увеличения проницаемости сосудистого эндотелия, приводящего к множественным субарахноидальным и мозговым кровоизлияниям [16, 17].

Патогенез гипертензивных осложнений при беременности

В основе патогенеза гипертензивных осложнений при беременности лежат генерализованное повреждение микроциркуляции и гипоксия. Как известно, АГ характеризуется нарушением гуморальной регуляции сосудистого тонуса, при котором активность пресорных факторов (симпатикоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем) чрезмерно повышена и вазодилаторных систем (каликреинкининовой, простагландинов А, Е) — угнетена. В результате развивается гипертрофия гладкомышечного слоя сосудистой стенки, сужается просвет сосудов, появляются атеросклеротические отложения, повышается риск тромботических осложнений и нарушается проницаемость сосудистого эндотелия и повышается риск тромботических осложнений.

Функциональные и морфологические изменения сосудов служат причиной нарушения микроциркуляции и гипоксии во всех внутренних органах, в т.ч. и в матке. Стенки спиральных артерий эндо- и миометрия, подверженные атеросклеротическим изменениям с гипертрофированным мышечным слоем, также утолщены и слабопроницаемы. Гипоксия и ангиопатия лежат в основе неполноценной инвазии трофобласта и структурных изменений в зоне плацентации с формированием первичной плацентарной недостаточности, последствия которой — задержка роста плода и невынашивание беременности.

При нормальной имплантации клетки трофобласта глубоко врастают в стенки спиральных артерий матки, замещая их гладкомышечный слой. Это обеспечивает полноценный «изолированный» кровоток в маточно-плацентарных сосудах, необходимый для жизнедеятельности плода. Сохранение

гладкомышечного слоя в спиральных артериях повышает чувствительность сосудов плацентарного ложа к пресорному влиянию катехоламинов и ангиотензина II со стороны материнского организма, что приводит к дополнительному спазму спиральных артерий, снижению перфузии плаценты и развитию вторичной плацентарной недостаточности.

Клетки трофобласта являются также своеобразным барьером между чужеродными друг другу системами кровообращения матери и плода. При недостаточности такого барьера в результате неполноценной инвазии трофобласта клетки плодового происхождения в избыточном количестве поступают в кровотоки матери, запуская каскад следующих друг за другом патологических иммунных реакций, приводящих к образованию в крови различного рода аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Первоначально они оседают на эндотелии сосудов плаценты и нарушают ее газообменную, барьерную и транспортную функции. По мере прогрессирования беременности и усиления кровообращения в плаценте количество антител и циркулирующих иммунных комплексов нарастает, и распространяясь в кровеносной системе матери, они повреждают эндотелиальную выстилку всех сосудов организма с развитием генерализованного эндотелиоза. При этом происходит как прямое повреждающее воздействие на сосудистую стенку, так и стимулируется высвобождение различных медиаторов воспаления (фибрин, фибронектин, эндотелин, вазоактивные простагландины, тромбоксан, ацетилхолин, катехоламины, продукты перекисного окисления липидов) с одновременным снижением синтеза простаглицлина, брадикинина, эндотелиального релаксирующего фактора — веществ, препятствующих вазоспазму и агрегации тромбоцитов. В результате развивается системная воспалительная реакция, активизируется внутрисосудистое свертывание крови, увеличивается проницаемость эндотелия и происходит генерализованный вазоспазм. При значительной выраженности волевических, реологических, воспалительных и иммун-

ных нарушений у беременной развивается мультисистемная дисфункция и преэклампсия [17–19].

Факторы риска преэклампсии

Для прогнозирования развития преэклампсии используются различные клинические, ультразвуковые и лабораторные параметры, определяемые в ранние сроки беременности.

Среди них выделяют:

- доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях;
- сывороточные маркеры эндотелиальной дисфункции (эндоглобин, эндотелин, фибронектин, эндотелиальный фактор роста [VEGF], плацентарный фактор роста [PLGF], sFlt, sEng, плацентарные микроРНК, цитокины и др.);
- ассоциированный с беременностью протеин А (PAPP-A), плацентарный протеин (PP 13), хорионический гонадотропин, дезинтегрин и металлопротеиназа 12 (ADAM-12), гомоцистеин, мочевиная кислота, лептин, С-реактивный белок, активин-А, α-фетопротеин и др.;
- уровень альбумина и кальция в моче.

По данным систематического обзора и мета-анализа 147 исследований по изучению 400 различных лабораторных тестов, ни один из оцениваемых параметров не имеет достаточной прогностической значимости в развитии преэклампсии [20]. Проводимое в настоящее время многоцентровое исследование с участием 5000 европейских женщин, возможно, повысит эффективность прогнозирования развития преэклампсии с помощью лабораторных анализов крови, полученных на самых ранних этапах беременности [21].

Выделяют и клинические факторы риска развития преэклампсии. Среди них наиболее значимыми считаются [5, 22, 23]:

- преэклампсия/эклампсия в анамнезе;
- хроническая гипертензия;
- заболевания почек;
- сахарный диабет;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром);
- многоплодная беременность.

К дополнительным факторам риска относятся:

- первая беременность [24];
- возраст старше 40 лет [23, 25, 26];
- семейный анамнез преэклампсии [23, 25, 26];
- вспомогательные репродуктивные технологии с использованием донорских клеток [25];
- ожирение [23, 25, 26];
- наследственная тромбофилия (фактор V Лейдена) [27];
- изменение отцовства [28];
- короткий промежуток (<6 месяцев) между началом сексуальных отношений и наступлением беременности [29];
- интергенетический интервал более 5 лет [30].

При этом эксперты ISSPH [5] считают, что на сегодняшний день отсутствует клинически значимая модель оценки факторов риска развития преэклампсии. Более того, масштабное исследование CHIPS Trial (Control of Hypertension In Pregnancy Study) [31], в котором проводился логистический регрессионный анализ 19 возможных предикторов осложнений беременности у 987 женщин, уже имевших хроническую или гестационную гипертензию, также не выявило взаимосвязи данных анамнеза и клинического течения беременности с риском неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Единственным способом выявления женщин, угрожаемых по преэклампсии, является подробный сбор анамнеза и рутинное измерение АД при каждом дородовом визите [5]. При этом только в случаях установленного диагноза преэклампсии возможно прогнозирование тяжелых акушерских осложнений на основании мониторинга клинико-лабораторных параметров [32, 33].

Тактика ведения преэклампсии

Согласно обновленным рекомендациям ISSHD [5], все беременные с диагнозом «преэклампсия» независимо от степени ее тяжести оцениваются как угрожаемые по молниеносному развитию осложнений, являющихся основной причиной материнской и перинатальной смертности. Они должны в обязательном порядке госпитализироваться в акушерский стационар

или стационар одного дня для мониторинга функций основных систем организма и проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий в отношении гипертензивных осложнений.

Не реже двух раз в неделю, а также при любом ухудшении состояния беременной проводится исследование показателей крови: уровни гемоглобина, тромбоцитов, ферментов печени, электролитов, креатинина и мочевой кислоты. Обеспечивается контроль диуреза и суточная оценка протеинурии. Проводится мониторинг состояния плода (кардиотокография, ультразвуковая фетометрия и плацентометрия, доплерометрия артерий пуповины и средней мозговой артерии) [12, 32, 33].

Профилактически проводится внутривенная инфузия 25%-ного раствора магния сульфата в 0,9%-ном растворе хлорида натрия. Сульфат магния применяется с целью предотвращения развития судорог, что достигается путем угнетения нейромышечной проводимости и подавления возбудимости центральной нервной системы. Кроме того, лечебное действие сульфата магния связано с улучшением мозгового, коронарного, почечного и маточного кровотоков за счет быстрого и длительного снижения общего периферического сопротивления сосудов в сочетании с постоянным умеренным ростом сердечного выброса. Сопутствующий инфузии магния сульфата умеренный гипотензивный эффект краткосрочен, поэтому она не используется как антигипертензивное средство [5, 12, 35].

Все беременные с гипертензивными расстройствами (хроническая гипертензия, гестационная гипертензия, гипертензия «белого халата», преэклампсия) должны быть родоразрешены не позднее 40 недель.

Показания к досрочному родоразрешению:

1. Неконтролируемое повышение АД, несмотря на проводимую АГТ.
2. Прогрессирующее ухудшение функции печени, снижение содержания тромбоцитов, гемолиз, прогрессирующая задержка роста плода.
3. Не купируемые неврологические симптомы или эклампсия.

4. Отслойка плаценты.

5. Отрицательный кровоток в сосудах плаценты по данным доплерометрии, выраженные признаки страдания плода по данным кардиотокографии.

При этом уровень мочевой кислоты и протеинурии не используется для выявления показаний к экстренному родоразрешению [5].

К сожалению, родоразрешение при преэклампсии/эклампсии не является окончательным решением проблемы здоровья женщины. Обратное течение преэклампсии/эклампсии в послеродовом периоде характеризуется тяжелыми гемодинамическими и метаболическими нарушениями, проявляющимися церебральной, дыхательной, сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, эндотоксинемией, нарушением водно-электролитного и кислотно-основного баланса, ДВС-синдромом. У большинства женщин развиваются отдаленные последствия перенесенного осложнения беременности. Значительно увеличивается риск развития хронической гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний почек; формируются изменения в психоэмоциональном и неврологическом статусе. Кроме того, вероятность развития эклампсии у таких женщин при повторной беременности составляет 20%, преэклампсии – до 60% [2, 17].

Профилактика преэклампсии

Антигипертензивная терапия

Основой профилактики акушерских и перинатальных осложнений являются раннее выявление женщин с АГ, индивидуальный подбор АГТ и стабилизация АД на физиологическом уровне. При развитии гипертонического криза снижение АД должно быть постепенным – на 10–20 мм рт.ст. каждые 20 минут. Чрезмерное снижение уровня АД может вызывать ослабление перфузии головного мозга матери и ухудшать состояние плода в результате нарушения кровотока в плаценте [5, 12].

Результаты международных рандомизированных исследований показали, что АГТ у беременных значительно снижает риск острой гипертонической

энцефалопатии, кровоизлияний в мозг и отслойки плаценты. При этом не отмечается выраженного влияния АГТ на частоту развития тяжелой гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов и перинатальной смертности [31, 35].

Препараты выбора для АГТ беременных:

- α -адреномиметик центрального действия – метилдопа;
- блокатор кальциевых каналов – нифедипин;
- β -адреноблокатор – метопролол [12, 34, 35].

Метилдопа (Допегит; FDA, категория В) – таблетки по 250 мг. Назначается по 500–2000 мг/сут в 2–3 приема (средняя суточная доза – 1000 мг). Считается препаратом первой линии при АГ у беременных. Антигипертензивное действие достигается путем снижения периферического сосудистого сопротивления и умеренного подавления активности ренина, поэтому длительный прием метилдопы может сопровождаться задержкой жидкости в организме. Препарат практически не влияет на работу сердца, не ухудшает маточно-плацентарный кровоток и гемодинамику плода и не вызывает отсроченных неблагоприятных эффектов у новорожденного [12, 35].

Селективный β_1 -адреноблокатор метопролол (FDA категория С) также используется для лечения АГ у беременных. Он оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действия на сердце (урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда), блокируя β_1 -адренорецепторы. Таблетки 25/50/75/100 мг назначают по 25–100 мг 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 200 мг. Антигипертензивный эффект наступает постепенно в течение часа и сохраняется длительно в течение суток. При этом метопролол не оказывает влияния на β_2 -адренорецепторы, находящиеся в матке, поэтому не вызывает ее гипертонус, не способствует задержке развития плода и не тормозит его сердечную деятельность в отличие от неселективных β -адреноблокаторов [12, 35].

Нифедипин (FDA, категория С) – таблетки пролонгированного действия 20 мг, таблетки с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг. Средняя суточная доза – 40–90 мг в 1–2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза – 120 мг. Блокаторы кальциевых каналов снижают АД за счет уменьшения периферического сосудистого сопротивления без влияния на работу сердца.

Препараты нифедипина короткого действия применяют только для быстрого снижения АД при тяжелой АГ, но в качестве пролонгированной терапии не используются. Блокатор кальциевых каналов верапамил реже применяют беременные. В отличие от нифедипина он оказывает отрицательное ино- и хронотропное действия на сердце (снижает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений). Кроме того, спазмолитический эффект верапамила на сосуды распространяется и на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, вызывая у беременной запоры [12, 35].

Рекомендации относительно диеты и потребления жидкости в основном такие же, как и для здоровых беременных. Беременным не следует ограничивать объем потребляемой жидкости и полностью исключать из рациона поваренную соль [12, 35].

Поступление в организм достаточного количества жидкости и натрия, входящего в состав поваренной соли, способствует поддержанию нормального объема циркулирующей крови и создает необходимые условия для адекватной почечной перфузии и кровообращения в плаценте. Только при повышении АД и/или присоединении преэклампсии потребление соли снижают, но не исключают полностью [36].

Доказательств эффективности госпитализации и постельного режима для профилактики преэклампсии не существует. Более того, по данным датского популяционного исследования с участием 1,3 млн беременных женщин, всего 3–7 дней пребывания в стационаре в 12,2 раза повышает риск тромбофилических осложнений [37].

Прием низких доз аспирина

В основе патогенеза преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением метаболизма арахидоновой кислоты с активацией фосфолипазы А2 и синтеза вазоактивных простагландинов, дисбалансом в системе простаглицлин–тромбоксан с увеличением уровня последнего, повышенной агрегацией тромбоцитов, активацией перекисного окисления липидов и накоплением свободных радикалов [17, 19]. Поэтому важное место в профилактике преэклампсии принадлежит антиагрегантам, применение которых уменьшает тяжесть повреждения эндотелия и связанных с ним гипоксических, реологических и волемических нарушений, за счет тормозящего влияния на агрегацию тромбоцитов, синтез тромбоксана, вазоактивных простагландинов и чувствительность эндотелия к действию ангиотензина II [34, 38].

Назначение аспирина по сравнению с плацебо у женщин, угрожаемых по развитию гипертензивных осложнений, в целом снижает риск преэклампсии на 24%, преждевременных родов на 14%, низкого веса при рождении на 20% и перинатальной смертности на 14% [39]. При этом начало применения аспирина до 16 недель беременности снижает риск преэклампсии на 53%, тяжелой преэклампсии – на 90%, задержки роста плода – на 54% и преждевременных родов – на 78%, что не наблюдается при назначении препарата после 16 недель [40].

Международные эксперты рекомендуют всем женщинам группы риска развития преэклампсии принимать аспирин в низкой дозе 75–150 мг/сут на ночь с 12 недель и до 37–38 недель беременности [12, 34, 38].

Прием препаратов кальция

Кальций – самый распространенный макроэлемент в организме человека. Основное его количество (99%) депонируется в костной ткани, которая не только образует опорный аппарат, но и является источником кальция для ключевых физиологических и биохимических функций в организме. Ионизированный кальций, поступающий из костного депо в кровь, экс-

трацеллюлярную жидкость, мышцы и другие ткани, обеспечивает мышечную активность (в т.ч. миокарда), поддерживает тонус сосудов, деятельность иммунной и свертывающей систем крови, проводимость нервных и межклеточных сигналов, секрецию гормонов и нейромедиаторов [41, 42].

Концентрация кальция в сыворотке крови относительно стабильна за счет динамического баланса кишечной абсорбции, почечной реабсорбции и костной резорбции [42]. Уровень кальция при его снижении в крови восстанавливается в течение нескольких минут в результате быстрого высвобождения минерала из костной ткани и поэтому не является индикатором его содержания в организме [41, 43].

Дефицит кальция выявляют на основании денситометрии, которая при беременности малоинформативна вследствие физиологической резорбции костей, или косвенными методами оценки его потребления с пищей. Наибольшее количество кальция содержится в молочных продуктах. Об адекватном содержании кальция в

организме свидетельствует ежедневное потребление не менее трех порций молочных продуктов. В одну порцию входят 40 г твердого сыра, 60 г плавленого сыра, 100 г творога, 200 мл молока, кефира или йогурта. Также богаты кальцием сардины, анчоусы, брокколи, морские водоросли, инжир, бобовые, орехи, семечки и соевые продукты [41, 45].

Потребность в кальции во время беременности возрастает, поэтому для обеспечения его необходимых запасов в организме и предотвращения потери костной ткани с наступлением беременности все женщины в прегравидарный период, во время беременности и лактации должны принимать от 1000 до 1300 мг кальция в день. Увеличенные потребности в кальции во время беременности и после родов обеспечиваются физиологическим усилением его абсорбции в кишечнике и поступлением из костей, поэтому при достаточном потреблении этого минерала с пищей его дополнительный прием в виде добавок не рекомендуется [41, 45, 46].

Недостаточное потребление продуктов, богатых кальцием, при беременности может приводить к остеопении, мышечным судорогам, тремору, парестезиям, гипертензивным расстройствам, задержке роста плода и низкому весу при рождении [41, 45].

Развитие осложнений обусловлено активной резорбцией костной ткани и поступлением свободного ионизированного кальция в системный кровоток в ответ на недостаточное потребление кальция с пищей. При наличии поврежденной сосудистой стенки, наиболее значимыми причинами которых являются АГ, гиперинсулинемия/сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и инфекция, кальций проникает внутрь стенок сосудов. Увеличенный поток кальция вызывает кальцификацию артерий, атеросклеротические изменения сосудов, их стеноз, нарушение сосудистой проницаемости и эндотелиальную дисфункцию [41, 43, 47, 63]. Вазоконстрикторный эффект при недостаточном потреблении кальция с пищей также усиливается в результате активации ренина и повышения чув-

Натекаль Д₃

...Ожидая будущее,
береги настоящее

- Дробные дозы 600 мг для оптимального усвоения¹ Ca²⁺
- Оптимальная комбинация Ca²⁺ 600 мг + Vit D₃ 400 МЕ для достижения суточной потребности²
- Уникальные таблетки для рассасывания оберегают эмаль зубов^{1,2}
- Меньший размер относительно других жевательных таблеток^{1,2}
- Прием не требует запивания^{1,2}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА НАТЕКАЛЬ Д₃

РЕГ. НОМЕР И ЛЕК. ФОРМА: жевательные таблетки: П №013811/01 от 14.03.2008, таблетки для рассасывания: ЛСР-005587/08 от 21.07.2008. Одна таблетка содержит: кальций карбонат – 1500 мг (эквивалентно Ca²⁺ — 600 мг), холекальциферол — 400 МЕ (эквивалентно сухого витамина Д₃ — 4 мг). **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** регулятор кальциево-фосфорного обмена. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** снижает резорбцию и увеличивает плотность костной ткани, восполняет недостаток кальция и витамина Д₃ в организме. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** витамин Д₃ повышает всасывание кальция в ЖКТ и его связывание в костной ткани. Кальций и витамин Д₃ препятствуют увеличению выработки паратиреоидного гормона, стимулирующего повышенную костную резорбцию. **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** кальций всасывается в ионизированной форме в проксимальном отделе тонкого кишечника посредством активного, D-витамина зависимого транспортного механизма. **ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ:** в качестве лечебно-профилактического средства: для профилактики и комплексной терапии остеопороза, восполнения дефицита кальция и витамина Д₃ у лиц пожилого возраста. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность и компоненты препарата; непереносимость: лактозы, сахарозы, сорбитола, фруктозы, фенилаланина; туберкулез легких в активной форме; гипиркальциемия; гиперкальциурия; почечная недостаточность; саркома; метастазы опухолей в кости; остеопороз, обусловленный длительной иммобилизацией; передозировка витамина Д₃. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** принимать лицам с почечной недостаточностью, доброкачественным гранулематозом. В период беременности и лактации суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина Д₃ из-за риска нарушения психического и физического развития ребенка. В период беременности и лактации принимать Натекаль Д₃ не более 1 таблетки в сутки. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** перед применением проинфульцируйтесь с врачом. Только для взрослых. Таблетку следует разжевать или сосать, но не проглатывать целиком. В качестве профилактического средства: по 1–2 таблетки в день, преимущественно во время еды. Для терапии остеопороза и восполнения дефицита кальция и витамина Д₃ лицами пожилого возраста: курс и дозировка в соответствии с рекомендациями врача. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** могут наблюдаться: запор, диарея, метеоризм, тошнота, боль в желудке. Гиперкальциемия и гиперкальциурия. Аллергические реакции. **ФОРМА ВЫПУСКА:** по 60 таблеток жевательных или для рассасывания во флаконах с контролем первого вскрытия крышки, содержащий диск силикагеля. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещает в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта врача. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** ИТАЛФАРМАКО С.п.А., Италия 20126, Милан, Вилле Фульвио Тести, 330
1. Е.А. Пигарова. Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза. Эф- фективная фармакотерапия 2015; 46: 34–39. 2. Инструкция по применению

Производитель: Италфармако С.п.А., Италия 20126, Милан, Вилле Фульвио Тести 330. Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ» 115432, Россия, Москва, Проспект Андропова, д.18, корп. 6, офис 4-01, тел.: +7 (495) 933 14 58, факс: +7 (495) 626 56 58, www.italfarmaco.ru

ИТФ

ствительности сосудов к воздействию ангиотензина [48].

Исследования показали, что дополнительный прием кальция беременными с дефицитом его потребления и угрожаемыми по развитию преэклампсии снижает риск гипертензивных нарушений на 35–45%, а риск преэклампсии – на 55–59% [49, 50]. Более того, риск преждевременных родов снижается на 12–24%, смертности новорожденных – на 30%, а масса тела новорожденного увеличивается в среднем на 56,4 г [49–51].

По данным опубликованного в 2015 г. мета-анализа 10 исследований с участием 24 787 женщин [52], дотация кальция снижает риск развития преэклампсии только в двух группах: с высоким риском развития гипертензивных нарушений (отношение рисков – 0,36 [0,10–0,98]) и низким потреблением кальция (отношение рисков – 0,42 [0,23–0,76]). Поэтому рутинная дотация кальция беременным в общей популяции не рекомендуется [4, 5, 12, 46]. Более того, избыточное потребление кальция, в т.ч. вместе с мультивитаминными добавками, не только не снижает риск развития преэклампсии, но, наоборот, может повысить частоту гипертензивных расстройств и связанных с ними осложнений беременности. Повышенное потребление кальция может также приводить к гиперкальциемии и нефролитиазу [47, 54].

Следуя рекомендациям ВОЗ, всем женщинам во время беременности необходимо достаточное потребление кальция. Беременным группы риска развития преэклампсии для предотвращения гипертензивных осложнений необходим дополнительный ежедневный прием 1,5–2 г элементарного кальция в день с 20 недель и до родов при условии его недостаточного потребления с пищевыми продуктами [34, 46].

Проведенные в России исследования потребления кальция не позволяют рекомендовать рутинный дополнительный прием его всем беременным. Анкетирование 2141 женщины 20–45 лет, проведенное в 2014 г., показало среднее потребление кальция вне беременности 760 ± 522 мг/сут и во время беременности – 1033 ± 648 мг/сут [55].

Поэтому назначение препаратов кальция должно быть индивидуальным. Для обеспечения суточной потребности кальция женщинам, потребляющим одну-две порции молочных продуктов, необходимо дополнительно принимать 600 мг кальция. Если же потребление молочных продуктов отсутствует, рекомендуемая доза кальция в составе его препаратов повышается до 1200 мг/сут [42, 47]. При этом кальций следует назначать в 2 приема, учитывая максимальное насыщение транспортных механизмов при переносе 600 мг кальция через кишечную стенку [56].

Препараты кальция выпускаются в виде нескольких кальциевых солей и различных лекарственных форм (жевательные таблетки, таблетки для рассасывания, капсулы, растворимые таблетки). Все соли кальция, представленные в препаратах (карбонат, цитрат, лактат и глюконат), в целом обладают хорошей биодоступностью. Среди пероральных форм наиболее широко применяется кальция карбонат, содержащий максимальное количество (40%) элементарного кальция, по сравнению с другими формами, например цитратом кальция (21%), что делает его назначение экономически более выгодным [56–59].

Также важно сочетать применение препаратов кальция с витамином D₃ (холекальциферол). Последний является одной из физиологически значимых форм кальциферолов в составе витамина D. Главными функциями витамина D₃ являются обеспечение всасывания кальция из просвета кишечника в кровь, транспортировка его в костную ткань для депонирования и удаление избытка из плазмы через почки. Кроме того, он необходим для реализации биологических эффектов кальция в организме [60, 61]. При этом значение витамина D не ограничивается только кальциево-фосфорным и костным обменом, он также способствует нормализации метаболизма жирных кислот, замедляет патологические процессы, ведущие к кальцификации артерий, регулирует синтез вазодилаторов, оказывает иммуномодулирующее, нейропротекторное и противоопухолевое действия. Витамин

D влияет и на другие физиологические процессы в организме, включая модуляцию клеточного роста, нервную проводимость, иммунитет и воспаление [61, 62].

Основное количество витамина D₃ синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей, а также поступает с пищей – преимущественно с жирной рыбой (лосось, сельдь, сом, сардины) [53, 61]. Для обеспечения адекватного уровня витамина D₃ необходимо ежедневное его поступление в количестве не менее 400–600 МЕ [45, 64, 65]. Показателем обеспеченности организма витамином D является нормальное содержание в сыворотке крови его активной формы 25(OH)D₃ – кальцидиола [61]. Снижение концентрации 25(OH)D₃ в крови у беременных ассоциировано с повышенным риском преэклампсии [61, 62], гестационного диабета [66], остеопении, остеоартроза [67], преждевременных родов, низкого веса при рождении и рахита у новорожденного [68]. Доказано, что недостаток витамина D нарушает инвазию трофобласта и ангиогенез в плаценте [69, 70].

В ряде исследований показано, что дотация витамина D₃ при беременности повышает сывороточный уровень 25(OH)D₃ и снижает риск преэклампсии, низкого веса при рождении и преждевременных родов [71]. Однако ВОЗ не рекомендует рутинный прием витамина D всем беременным [64] в связи с негативными последствиями для организма его избыточного потребления [72, 73]. В то же время назначение витамина D₃ с препаратами кальция у женщин с недостаточным потреблением или повышенным расходом кальция является вполне обоснованным вследствие существенного улучшения усвоения последнего при сочетанном применении [42].

На российском фармацевтическом рынке комбинированная лекарственная форма, содержащая 1500 мг кальция карбоната (эквивалентно 600 мг элементарного кальция) и 400 МЕ холекальциферола (эквивалентно 4 мг витамина D₃), представлена под названием «Натекаль Д₃». Натекаль Д₃ в виде таблеток для рассасывания по сравнению с жевательными таблетками, существенно повышает

ет усвояемость кальция в организме. Микрокристаллические таблетки для рассасывания вследствие выраженной дисперсии и длительного контакта со слюной способствуют более быстрому и эффективному ее насыщению лекарственным средством, что повышает качество его абсорбции и ускоряет поступление в системный кровоток [75].

Однократная доза кальция 600 мг обеспечивает его полноценное всасывание из кишечника и позволяет проводить лечение в зависимости от количества потребляемого кальция

с пищей, соблюдая международные нормы его потребления.

Заключение

Таким образом, любая АГ у беременных, как хроническая, так и обусловленная беременностью, должна рассматриваться как серьезная акушерская проблема, сопряженная с высоким риском развития осложнений у матери и плода. Ведение таких беременных должно осуществляться совместно с врачами нескольких специальностей — акушерами, терапевтами и анестезиологами, обладающими высокой ква-

лификацией и знаниями основных методов интенсивной терапии и профилактики гипертензивных осложнений у беременных. Результаты терапии гипертензивных расстройств далеко не всегда успешны. Как отметил один из ведущих клиницистов нашей страны, М.М. Шехтман: «Лечение артериальной гипертензии, возникшей во время беременности, обычно разочаровывающее» [8]. Поэтому особое внимание необходимо уделять профилактике развития гипертензивных осложнений на этапе подготовки и планирования беременности [5, 12, 74].

ЛИТЕРАТУРА

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2009;33(3):130–37.
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741):631–44.
- WHO. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA. The World Bank and the United Nations Population Division, 2014.
- Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. (методическое письмо) / Под ред. Е.Н. Байбариной. МЗ РФ, 2015. 73 с.
- Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeeman G.G., Brown M.A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97–104.
- Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M., Van Assche A., Moutquin J.M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). *Hypertens. Pregnancy.* 2001;20(1):IX–XIV.
- Tranquilli A.L., Brown M.A., Zeeman G.G., Dekker G., Sibai B.M. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(1):44–7.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2011. 896 с.
- Brown M.A., Mangos G., Davis G., Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG.* 2005;112(5):601–6.
- Brown M.A. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014;41(1):16–21.
- Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564.
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения). М., 2016. 72 с.
- Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
- Sibai B.M.. Eclampsia. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163(3):1049–54.
- Cunningham F.G., Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):94–100.
- Qureshi A.I., Frankel M.R., Ottenlips J.R., Barney J. Cerebral Hemodynamics in Preeclampsia and Eclampsia. *Arch. Neurol.* 1996;53:1226–31.
- Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск, 2003. С. 202–6.
- Wallace A.E., Whitley G.S., Thilaganathan B., Cartwright J.E. Decidual natural killer cell receptor expression is altered in pregnancies with impaired vascular remodeling and a higher risk of pre-eclampsia. *J. Leukoc. Biol.* 2015;97(1):79–86.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The «great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(3):193–201
- Wu P., van den Berg K., Alfirevic Z., O'Brien S., Röthlisberger M., Baker P.N., Kenny L.C., Kublickiene K., Duvekot J.J. Early Pregnancy Biomarkers in PreEclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(9):23035–56.
- Navaratnam K., Alfirevic Z., Baker P.N., Glud C., Grüttner B., Kublickiene K., Zeeman G., Kenny L.C. A multicentre phase IIa clinical study of predictive testing for preeclampsia: improved pregnancy outcomes via early detection (IMPROVED). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:226.
- English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr. Blood Press Control.* 2015;8:7–12.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565.
- North R.A., McCowan L.M., Dekker G.A., Poston L., Chan E.H., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011;342:d1875.
- Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ.* 1998;316(7141):1343–47.
- Khong S.L., Kane S.C., Brennecke S.P., da Silva Costa F. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Dis. Markers.* 2015;2015:679730.
- Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J., Lagier R., Arellano A.R., Tong C., Paidas M.J., Langhoff-Roos J. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(7):1320–25.
- Saftlas A.F., Levine R.J., Klebanoff M.A., Martz K.L., Ewell M.G., Morris C.D., Sibai B.M. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(12):1108–14.
- Kho E.M., McCowan L.M., North R.A., Roberts C.T., Chan E., Black M.A., Taylor R.S., Dekker G.A.; SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J. Reprod. Immunol.* 2009;82(1):66–73.
- Skjærven R., Wilcox A.J., Lie R.T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(1):33–8.

31. Magee L.A., Daddelsen P., Singer J., Lee T., Rey E., Ross S., Asztalos E., Murphy K.E., Menzies J., Sanchez J., Gafni A., Gruslin A., Helewa M., Hutton E., Lee S.K., Logan A.G., Ganzevoort W., Welch R., Thornton J.G., Moutquin J.M. Can adverse maternal and perinatal outcomes be predicted when blood pressure becomes elevated? Secondary analyses from the CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) randomized controlled trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(7):763–76.
32. Payne B., Hodgson S., Hutcheon J.A., Joseph K.S., Li J., Lee T., Magee L.A., Qu Z., von Daddelsen P.; PIERS Study Group. Performance of the full PIERS model in predicting adverse maternal outcomes in pre-eclampsia using patient data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) cohort, collected on admission. *BJOG.* 2013; 120(1):113–18.
33. von Daddelsen P., Payne B., Li J., Ansermino J.M., Broughton Pipkin F., Côté A.M., Douglas M.J., Gruslin A., Hutcheon J.A., Joseph K.S., Kyle P.M., Lee T., Loughna P., Menzies J.M., Merialdi M., Millman A.L., Moore M.P., Moutquin J.M., Ouellet A.B., Smith G.N., Walker J.J., Walley K.R., Walters B.N., Widmer M., Lee S.K., Russell J.A., Magee L.A.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–27.
34. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
35. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;1:CD002252.
36. Duley L., Henderson-Smart D., Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;4:CD005548.
37. Virkus R.A., Løkkegaard E., Lidsgaard Ø., Langhoff-Roos J., Nielsen A.K., Rothman K.J., Bergholt T. Risk factor for venous thromboembolism in 1,3 mln pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e96495.
38. Practice Advisory on Low-Dose Aspirin and Prevention of Preeclampsia: Updated ACOG Recommendations, 2016.
39. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E., Senger C.A., Thompson J.H., Rowland M.G. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(10):695–703.
40. Roberge S., Giguere Y., Villa P., Nicolaidis K., Vainio M., Forest J.C., von Daddelsen 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 metaanalysis. *Am. J. Perinatol.* 2012;29(7):551–56.
41. Overview of calcium in book: Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., et al. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC, 2011. P. 35–74.
42. Пигарова Е.А. Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 2015;46(2):2–6.
43. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В., Мокрышева Н.Г., Тольпаков А.Н., Рожинская Л.Я. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза. Остеопороз и остеопатии. 2010;3:32–6.
44. Sauberlich H.E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*, 2nd ed. Boca Raton, 1999.
45. Hanson M.A., Bardsley A., De-Regil L.M., Moore S.E., Oken E., Poston L., Ma R.C., McAuliffe F.M., Maleta K., Purandare C.N., Yajnik C.S., Rushwan H., Morris J.L. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Recommendations on Adolescent, Preconception, and Maternal Nutrition: «Think Nutrition First». *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015;131(Suppl 4):S213–53.
46. WHO Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva, 2013.
47. Margolis K.L., Manson J.E. Calcium supplements and cardiovascular disease risk: what do clinicians and patients need to know? *Ann. Intern. Med.* 2016;165(12):884–85.
48. Yuasa S., Sumikura T., Yura T., Takahashi N., Shoji T., Uchida K., Fujioka H., Miki S., Matsuo H., Takamitsu Y. Effect of low dietary calcium intake on blood pressure and pressure natriuresis response in rats: a possible role of the renin-angiotensin system. *Blood Press.* 1996;5(2):121–27.
49. Buppasiri P., Lumbiganon P., Thinkhamrop J., Ngamjarus C., Laopaiboon M., Medley N. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2:CD007079.
50. 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.* 2014;6:CD001059.
51. Imdad A., Jabeen A., Bhutta Z.A. 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.
52. Tang R., Tang I.C., Henry A., Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertens. Pregnancy.* 2015;34(2):181–203.
53. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Jones G., Kovacs C.S., Mayne S.T., Rosen C.J., Shapses S.A. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(1):53–8.
54. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D., Wactawski-Wende J., Lacroix A.Z., Anderson G.L., Chlebowski R.T., Manson J.E., Van Horn L., Vitolins M.Z., Datta M., LeBlanc E.S., Cauley J.A., Rossouw J.E. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos. Int.* 2013;24:567–80.
55. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;2:5–15.
56. Sunycz J.A. The use of calcium and vitamin D in management of osteoporosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4(4):827–36
57. Heaney R.P., Dowell M.S., Bierman J., Hale C.A., Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(3):239–46.
58. Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr. Clin. Pract.* 2007;22(3):286–96.
59. Management Sciences for Health. *International drug price indicator guide 2011 edition.* Arlington, Management Sciences for Health Inc, 2012 (http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2011_en.pdf)
60. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., Javaid M.K., Macdonald H., Patel S., Selby P., Tanna N., Francis R.M.; National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing.* 2014; 43(5):592–95.
61. Overview of vitamin D in book: Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., et al. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC, 2011. P. 75–125.
62. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Lewellyn D.J., Kienreich K., Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.* 2013;12(10):976–89.
63. Plank M.J., Wall D.J., David T. Atherosclerosis and calcium signalling in endothelial cells. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;91(3):287–313.
64. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation

in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

65. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Клинические рекомендации РАЭ «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», 2015, 68 с. www.endocrincentr.ru

66. Jafarzadeh L., Motamedi A., Behradmanesh M., Hashemi R. A comparison of serum levels of 25-hydroxy Vitamin D3 in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus and women without risk factors. *Mater. Sociomed.* 2015; 27(5):318–22.

67. Ozturk C., Atamaz F.C., Akkurt H., Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40(1):288–92.

68. Principi N., Bianchini S., Baggi E., Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur. J. Nutr.* 2013;52(3):859–67.

69. Cardús A., Parisi E., Gallego C., Aldea M., Fernández E., Valdivielso J.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int.* 2006;69:1377–84.

70. Evans K.N., Nguyen L., Chan J., Innes B.A., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol. Reprod.* 2006;75:816–22.

71. Perez-Lopez F.R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Hernandez A.V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2015;103(5):1278–88.e4.

72. Roth D.E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J. Perinatol.* 2011;31(7):449–59.

73. The clinical significance of the increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations is still unclear. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;1:CD008873.

74. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В., Дикке Г.Б., Артымук Н.В. и др. Прегавивидарная подготовка: клинический протокол. М., 2016. 80 с.

75. Narang N., Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011;3(Suppl 2):18–22.

Поступила / Received: 06.12.2016

Принята в печать / Accepted: 16.01.2017


Автор для связи: О.А. Пустотина – д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, Москва; e-mail: pustotina@gmail.com

Corresponding author: O.A. Pustotina – MD, Prof. at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine FATMP Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow; e-mail: pustotina@gmail.com

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Пустотина О.А. Артериальная гипертензия у беременных: диагностика, лечение, профилактика осложнений. *Фарматека.* 2017;3:12–21.

Author declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Pustotina O.A. Hypertension in pregnancy: diagnosis, treatment, prevention of complications. *Farmateka.* 2017;3:12–21. (in Russian)






© О.А. Пустотина, 2017




XXIV Российский национальный конгресс

«Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года

 <p style="text-align: center;">РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ: www.chelovekilekarstvo.ru</p>	<p>Предварительная регистрация на сайте http://www.chelovekilekarstvo.ru</p> <p>Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.</p> <p>Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.</p>	<p style="text-align: center;">СИМПОЗИУМЫ КОНФЕРЕНЦИИ СЕМИНАРЫ ДИСКУССИИ СТУДЕНЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА</p>	 <p style="text-align: center;">МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ</p> <p style="text-align: center;">Краснопресненская набережная, д. 12</p>
 <p style="text-align: center;">КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени ◆ В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент 	 <p>Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru</p> <p>Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru</p> <p>Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru</p> <p>Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2017 г. ◆ Полная информация по Конгрессу размещена на сайте http://www.chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

16) Реклама