



Федеральное государственное учреждение
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации



Всероссийское научное общество кардиологов



Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

Клинические рекомендации
Диагностика и лечение артериальной гипертензии
у беременных

Москва 2010

Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Директор академик РАМН, профессор, д.м.н. Сухих Г.Т.)

Всероссийское научное общество кардиологов (Президент академик РАМН, профессор, д.м.н. Оганов Р.Г.)

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (Президент профессор, д.м.н. Чазова И.Е.)

Координатор проекта: профессор, д.м.н. Ткачева О.Н. (Москва)

Члены рабочей группы: профессор, д.м.н. Шифман Е.М. (Москва), д.м.н. Ляшко Е.С. (Москва), профессор, д.м.н. Макаров О.В. (Москва), профессор, д.м.н. Мишина И.Е.(Иваново), д.м.н. Барабашкина А.В. (Владимир), доцент, к.м.н. Рунихина Н.К. (Москва), доцент, к.м.н. Волкова Е.В. (Москва), м.н.с. Чухарева Н.А. (Москва).

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Определение и классификация АГ в период беременности
3. Диагностика АГ в период беременности
4. Тактика ведения беременных с АГ
5. Медикаментозная терапия
6. Динамическое наблюдение
7. Антигипертензивная терапия в период лактации
8. Отдаленный прогноз
9. Литература

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АКС – ассоциированные клинические состояния
- АлАт – аланинаминотрансфераза
- АсАт – аспартатаминотрансфераза
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АК – антагонисты кальция
- β -АБ – β -адреноблокаторы
- БРА – блокаторы АТ1 - рецепторов к ангиотензину II
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ЕОГ – Европейское Общество Гипертонии
- ЕОК – Европейское Общество Кардиологов
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИМТ — индекс массы тела
- ЛС – лекарственные средства
- МАУ – микроальбуминурия
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ПОМ – поражение органов – мишеней
- ПЭ – преэклампсия
- САД – систолическое артериальное давление
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды

ТИМ - толщина комплекса интима-медиа

ТТГ – тиреотропный гормон

ФР - факторы риска

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists
(Американское общество акушеров и гинекологов)

CHSCC – Canadian Hypertension Society Consensus Conference
(Канадское общество гипертензии)

HELLP-синдром – hemolysis elevated liver enzymes and low platelets
syndrom (гемолиз, увеличение активности печёночных ферментов и
тромбоцитопения)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества
пищевых продуктов и лекарств США)

JNC7 - Седьмой доклад экспертов Объединенного Национального
комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению
повышенного АД

SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Канадское
общество акушеров и гинекологов)

SOMANZ - Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
(Общество акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии)

1. Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм патологии у беременных. В России АГ встречается у 5-30% беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя.

По данным ВОЗ в структуре материнской смертности доля гипертензивного синдрома составляет 20-30% [1, 2] ежегодно во всем мире более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ[3,4].

Перинатальная смертность ($30-100^{0}/_{00}$) и преждевременные роды (10-12%) при хронической АГ в период беременности значительно превышают соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности [5]. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты. Осложнениями АГ также являются прогрессирующая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода, а в тяжелых случаях - асфиксия и гибель плода [2, 6].

Отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Дети этих женщин подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [7, 57, 59]. Вместе с тем проведенный клинический анализ случаев материнской смертности и тяжелых осложнений, связанных с АГ в период беременности, даже в развитых странах выявляет несоответствие действующим стандартам медицинской помощи в 46-62% случаев [8, 9].

Данные клинические рекомендации составлены на основе анализа рекомендаций Европейского общества по гипертензии и Европейского

общества кардиологов (ЕОГ-ЕОК, 2003, 2007); комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003); рекомендаций Канадского общества акушеров и гинекологов (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2008), рекомендаций общества акушеров Австралии и Новой Зеландии (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, 2008), Германии (AWMF-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, 2007), экспертов американской Рабочей группы по АГ в период гестации (2000); седьмого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного АД (JNC7, 2003), доклада Рабочей группы ВНОК по высокому артериальному давлению при беременности (2007), а также рекомендаций Комитета экспертов Российского медицинского общества по АГ и ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008).

2. Определение и классификация артериальной гипертензии в период беременности

Артериальная гипертензия - это состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД) при «гипертонической болезни» и «симптоматических артериальных гипертензиях». Повышенным уровнем, при измерении АД медицинскими работниками, считаются значения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., при самостоятельном измерении пациентом дома - АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. О наличии АГ при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. [10]

Критерием АГ у беременных являются уровни систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст.

Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее четырех часов [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Ранее АГ у беременных диагностировалась также и при повышении уровня систолического АД на 30 мм рт. ст. и/или диастолического АД на 15 мм рт. ст. по сравнению с данными, регистрировавшимися исходно (в первой половине беременности). В настоящее время этот критерий диагностики исключен из всех международных рекомендаций, так как в ряде клинических исследований не было отмечено возрастания числа неблагоприятных исходов у женщин этой группы [16, 17, 18].

Гипертензивные состояния при беременности представлены двумя группами:

- АГ, существовавшая до беременности,
- АГ, развившаяся непосредственно в связи с гестационным процессом.

Все гипертензивные состояния, диагностированные у женщины до беременности или до 20-ой недели ее развития, объединяются понятием "хроническая АГ". Индуцированная беременностью гестационная АГ манифестирует после 20-ой недели. В некоторых случаях, при прогрессировании патологического процесса, гестационная АГ трансформируется в наиболее тяжелые формы – преэклампсию (АГ и протеинурия) и эклампсию (присоединение судорог). Преэклампсия/эклампсия могут также осложнить течение беременности и у женщин с хронической АГ.

Таким образом, выделяют четыре основных формы АГ беременных: хроническую АГ, гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию и преэклампсию/эклампсию, развившуюся на фоне хронической АГ.

Классификация АГ в период беременности

1. Хроническая АГ

- **Гипертоническая болезнь**
- **Вторичная (симптоматическая) АГ**

2. Гестационная АГ

3. Преэклампсия/эклампсия

4. Преэклампсия/эклампсия на фоне хронической АГ

Данная классификация принята в большинстве стран мира [3, 12, 13, 14, 20, 21].

Среди беременных с АГ хроническая АГ выявляется примерно у 30%, гестационная АГ и преэклампсия/эклампсия - у 70% пациенток [10,11]. Распространенность хронической АГ среди молодых женщин не велика, однако значительно возрастает по мере увеличения возраста пациенток. Среди беременных в возрасте 18-29 лет хроническая АГ наблюдается у 0,6-2% женщин, а в возрасте 30-39 лет - у 6-22,3% [22]. ГБ диагностируется более чем у 90-95% больных с синдромом повышения АД. Только в 5-10% случаев удается установить причину повышения уровня АД, часто устраняемую, т.е. АГ носит вторичный, симптоматический, характер.

Хроническая АГ значительно осложняет течение беременности. По данным различных авторов преэклампсия (ПЭ) развивается у 22 - 75% женщин с хронической АГ [23, 24]. Даже небольшое повышение АД, существовавшее до беременности, увеличивает риск развития ПЭ в 2 раза [15, 23, 25]. Гестационная АГ трансформируется в ПЭ в 50% случаев [28].

Структура гипертензивных состояний в период беременности представлена на рис.1.

Артериальная гипертензия в период беременности

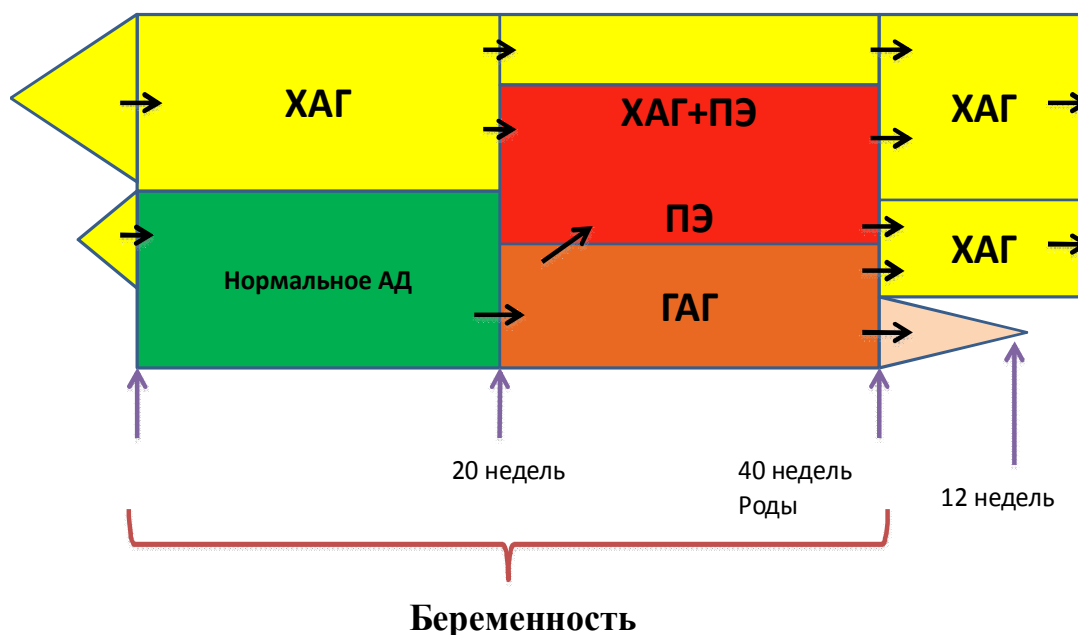


Рис.1. Структура гипертензивных состояний в период беременности

Хроническая АГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недели ее развития. АГ, возникшая после 20 недели гестации, но не исчезнувшая после родов в течение 12 недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (гипертоническая болезнь или симптоматическая гипертензия).

Итак, хроническая АГ – это гипертоническая болезнь (ГБ) или вторичные (симптоматические) гипертензии. Известно, что ГБ - хронически протекающее заболевание, основным и обязательным проявлением которого является синдром АГ, не связанный с наличием других заболеваний или патологических процессов, для которых также характерно повышение уровня АД.

Наиболее частой причиной вторичной АГ являются заболевания почек. Вазоренальная или реноваскулярная АГ – вторая по распространенности причина симптоматической АГ, при которой выявляется одно- или двустороннее поражение почечных артерий. У пациенток молодого возраста вазоренальная АГ развиваться может в результате фибромышечной дисплазии, неспецифического аортоартериита, других системных заболеваний соединительной ткани, а также аномалий развития почечных артерий, патологической подвижности почек и таких редких причин, как аневризма почечной артерии, образование, сдавливающее почку, травма. Вероятность атеросклеротического поражения почечных артерий у молодых женщин невелика. Встречаются вторичные АГ на фоне эндокринных заболеваний: феохромоцитомы, первичного альдостеронизма (синдрома Конна), синдрома и болезни Иценко-Кушинга. Коарктация аорты также может быть причиной повышения АД. Лекарственная форма АГ развивается при длительном применении стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональных противозачаточных средств, симпатомиметиков, кокаина, эритропоэтина, циклоспорина, лакрицы.

Вне беременности и на этапе ее планирования необходимо классифицировать хроническую АГ в соответствии с принципами, которые используются для лиц старше 18 лет, в том числе для женщин вне периода беременности.

Классификация степеней повышения уровня АД представлена в таблице 1.

Если значения уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ. Степень АГ может быть установлена в случае впервые диагностированной АГ и у пациенток, не принимающих антигипертензивные препараты.

Таблица 1**Классификация степеней повышения уровня АД (мм рт.ст.) вне беременности и на этапе ее планирования**

Категории АД	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120 - 129	и/или	80 - 84
Высокое нормальное АД	130 - 139	и/или	85 - 89
АГ 1 степени	140 - 159	и/или	90 - 99
АГ 2 степени	160 - 179	и/или	100 - 109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110

Величина уровня АД является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит не только от степени повышения уровня АД, но и от наличия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС). Органные нарушения и АКС, как известно, определяют стадию ГБ (Таблица 2).

Таблица 2**Классификация гипертонической болезни по стадиям**

Стадии гипертонической болезни	
ГБ I стадии	отсутствие ПОМ
ГБ II стадии	поражение одного или нескольких органов-мишеней
ГБ III стадии	наличие АКС

Факторы, влияющие на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений, подробно изучены, в последние годы дополнены рядом существенных новых позиций и представлены в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, 2008 [10] (Таблица 3).

Таблица 3

Критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
<ul style="list-style-type: none"> • курение • дислипидемия: ОХ>5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛВП < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102 - 125 мг/дл) • нарушенная толерантность к глюкозе • семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин < 55 лет; у женщин < 65 лет) • абдоминальное ожирение (окружность талии > 88 см при отсутствии метаболического синдрома) 	<p>ГЛЖ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ: признак Соколова-Лайона > 38мм; Корнельское произведение > 2440 мм х мс • ЭхоКГ: ИММЛЖ > 110 г/м²
	<p>Сосуды</p> <ul style="list-style-type: none"> • УЗ признаки утолщения стенки артерии (ТИМ > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов • скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с • лодыжечно/плечевой индекс < 0,9
	<p>Почки</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение сывороточного креатинина: 107 - 124 мкмоль/л (1,2 - 1,4 мг/дл) • низкая скорость клубочковой фильтрации СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Голта) • микроальбуминурия 30 - 300 мг/сут; • отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль)
Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
<ul style="list-style-type: none"> • глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75г глюкозы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл) 	<p>ЦВБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ишемический мозговой инсульт • геморрагический мозговой инсульт • транзиторная ишемическая атака

Метаболический синдром	<i>Заболевания сердца</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Основной критерий - абдоминальное ожирение (окружность талии > 80 см) • Дополнительные критерии: АД \geq 140/90 мм рт.ст., ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) ХС ЛВП < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) гипергликемия натощак \geq 6,1 ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза венозной плазмы через 2 часа после приема 75г глюкозы \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л) • Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома 	<ul style="list-style-type: none"> • инфаркт миокарда • стенокардия • коронарная реваскуляризация • хроническая сердечная недостаточность
	<p data-bbox="852 432 1082 454"><i>Заболевания почек</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • диабетическая нефропатия • почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) • протеинурия >300 мг/сут
	<p data-bbox="852 678 1318 701"><i>Заболевания периферических артерий</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • расслаивающая аневризма аорты • симптомное поражение периферических артерий
	<p data-bbox="852 871 1246 893"><i>Гипертоническая ретинопатия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва

В общей популяции пациентов с АГ, т.е. в том числе у женщин вне беременности, выделяют четыре группы риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени повышения уровня АД, ФР, ПОМ и АКС: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. **В настоящее время обсуждается вопрос о том, чтобы считать гестационное повышение АД, в том числе ПЭ, фактором, определяющим высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30, 31, 32].**

В соответствии с группой риска определяется тактика лечения пациентов (стартовая терапия, определение целевого уровня АД, необходимость назначения комбинированной терапии, потребность в статинах и других препаратах). Эта система стратификации риска разработана на основании результатов Фремингемского исследования, достаточно проста и удобна в использовании.

В период беременности у пациенток с хронической АГ адекватно оценить степень АГ не удастся, т.к. в I и II триместрах обычно отмечается физиологическое снижение уровня АД. При отсутствии достоверных данных обследования пациентки до беременности, на основании которых можно было бы определить степень АГ, о тяжести течения заболевания следует судить по выраженности органических нарушений: гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, утолщении стенки артерий, повышении уровня креатинина, наличии микроальбуминурии и т.д. (Таблица 3).

Классификация степеней повышения уровня АД у беременных, рекомендованная в настоящее время к применению во многих странах мира, отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности (Таблица 4).

Таблица 4

Классификация степени повышения уровня АД (мм рт. ст.) у беременных

Категории АД	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Нормальное АД	< 140	и	< 90
Умеренная АГ	140 - 159	и/или	90 - 109
Тяжелая АГ	≥ 160	и/или	≥ 110

Данная классификация может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности (хронической АГ, гестационной АГ, ПЭ) [11, 12, 13, 14, 19].

Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения пациенток - лечения и родовспоможения.

Тяжелая АГ беременных диагностируется при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. и ассоциируется с высоким риском развития инсульта [33, 34].

Инсульты у женщин одинаково часто развиваются как во время родов, так и в раннем послеродовом периоде, и в 90% случаев являются геморрагическими, ишемические инсульты встречаются крайне редко. Повышение САД имеет большее, в сравнении с ДАД, значение в развитии инсульта. Отмечено, что у тех женщин, у которых в период беременности, родов или вскоре после родоразрешения развился инсульт, в 100% случаев значения САД составляли 155 мм рт.ст. и выше, в 95,8% случаев - 160 мм рт.ст. и выше. Повышение ДАД до 110 мм рт.ст. и выше наблюдалось только у 12,5% пациенток, перенесших инсульт. Материнская смертность при инсульте достигает 53% [33].

Гестационная АГ - повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20 недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности. В том случае, если через 12 недель после родов АГ сохраняется, диагноз гестационной АГ меняется на диагноз хронической АГ и уточняется, после дополнительного обследования, в соответствии с общепринятой классификацией АГ.

Продолжительность рекомендуемого периода наблюдения после родов за пациенткой с АГ беременных, необходимого для уточнения диагноза, в различных документах варьирует. **В большинстве рекомендаций для уточнения формы АГ и представления о дальнейшем прогнозе предлагается наблюдение как минимум в течение 12 недель после родов [11, 12, 13, 14, 19, 20, 35].**

Преэклампсия - специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й недели гестации, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче). Тяжелая ПЭ

сопровождается полиорганной недостаточностью (олигурией, увеличением креатинина; тромбоцитопенией, гемолизом; повышением АсАТ, АлАТ, болью в эпигастрии, правом подреберье; неврологической симптоматикой; задержкой роста плода). Встречается у 3-14% беременных. Развивается вследствие патологии сосудов, кровоснабжающих плаценту, что приводит к нарушению ее перфузии и высвобождению факторов, вызывающих распространенную дисфункцию эндотелия сосудов [38]. АГ и протеинурия являются ведущими клиническими симптомами ПЭ.

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 60% [3, 13, 19, 20].

Существует множество факторов, повышающих риск развития ПЭ:

- **социально-демографические факторы**, в частности, крайние периоды репродуктивного возраста, низкий уровень социально-экономического статуса, принадлежность к некоторым этническим группам (например, к негроидной расе)
- **генетическая предрасположенность к развитию ПЭ**
- **особенности течения беременности** - многоплодная беременность, первая беременность, ПЭ в период предыдущих беременностей,
- **заболевания матери** – ожирение, хроническая патология почек, хроническая АГ, сахарный диабет, тромбофилии.

В таблице 5 приводятся данные по относительному риску развития ПЭ при наличии у беременной некоторых из известных отягощающих факторов [9].

Таблица 5

Относительный риск развития преэклампсии

Фактор риска	Относительный риск
Хронические заболевания почек	20

Хроническая АГ	10
АГ в период беременности у родственниц первой степени родства	5
Беременность двойней	4
Частые повторные беременности	3
Возраст матери старше 40 лет	3
Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м ²)	2,7
Сахарный диабет	2

Выделяют умеренно выраженную и тяжелую ПЭ (Таблица 6). Целесообразность выделения этих двух вариантов течения ПЭ определяется тактикой ведения беременных:

1. При умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности.
2. При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении немедленно после стабилизации состояния матери.

Таблица 6

Критерии степени тяжести ПЭ

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ	≥ 140/90 мм рт.ст.	≥ 160/110 мм рт.ст.
Протеинурия	> 0,3 но < 5 г/сут.	≥ 5г/сут.
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствует	<500 мл/сут.
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	норма	<100х10 ³ /л
Гемолиз	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	+

Задержка роста плода	-/+	+
----------------------	-----	---

В большинстве случаев умеренно выраженная ПЭ протекает для пациентки малозаметно, однако могут беспокоить головная боль, нарушения зрения, тошнота, рвота, общее недомогание, отеки лица и рук. При прогрессировании патологического процесса развиваются признаки полиорганных нарушений (Таблица 6). Два ведущих симптома наиболее характерны для тяжелой ПЭ: повышение уровня АД $\geq 160/110$ мм рт.ст. и протеинурия ≥ 5 г/сут. [40, 41].

В основе формирования ПЭ лежат сложные полиорганные нарушения, развивающиеся и у матери, и у плода, которые при прогрессировании могут трансформироваться в критические осложнения: эклампсия; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; инсульт; отслойка плаценты; антенатальная смерть плода.

Эклампсию диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.

Об угрозе развития эклампсии свидетельствуют появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации. Могут определяться небольшие фибрилляции мышц, преимущественно лицевой группы, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость. Возможны затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

ПЭ на фоне хронической АГ диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях:

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

2) резкого повышения уровня АД у тех женщин, у которых до 20 недели беременности АД легко контролировалось;

3) появления признаков полиорганной недостаточности (олигурии, увеличения креатинина, тромбоцитопении, гемолиза, повышения АсАТ, АлАТ).

Формулировка диагноза гипертензивных состояний у беременных

Примеры диагнозов:

1. Беременность 11 недель. Хроническая АГ. АГ умеренная (у пациентки, ранее не обследованной, при САД 140 – 159 мм рт.ст. и/или ДАД 90 – 109 мм рт.ст.).
2. Беременность 12 недель. Хроническая АГ. Гипертоническая болезнь II стадия. АГ умеренная (у пациентки с установленным до беременности диагнозом при САД 140 – 159 мм рт.ст. и/или ДАД 90 – 109 мм рт.ст., ГЛЖ).
3. Беременность 15 недель. Хроническая АГ. Реноваскулярная АГ. АГ тяжелая (у пациентки с диагностированной до беременности или на ранних ее сроках реноваскулярной вторичной АГ при уровне АД \geq 160/110 мм рт.ст.).
4. Беременность 22 недели. Гестационная АГ, умеренная (у беременной с впервые развившейся АГ после 20 недель гестации при уровне АД 140-159/90-109 мм рт.ст.).
5. Беременность 34 недели. Преэклампсия, умеренно выраженная (у пациентки с ранее неосложненным течением беременности при появлении АГ с уровнем АД не выше 160/110 мм рт.ст. и протеинурией

не более 5г/сут.).

6. Беременность 35 недель. Преэклампсия на фоне хронической АГ (гипертонической болезни I стадии), умеренно выраженная (*у пациентки с ранее установленным диагнозом гипертонической болезни Ист. при АД не выше 160/110 мм рт.ст. с впервые развившейся протеинурией не более 5г/сут).*
7. Беременность 26 недель. Преэклампсия, тяжелая. Отек легких. HELLP – синдром. Синдром задержки роста плода (*у пациентки с впервые развившейся АГ после 20 недель беременности, уровень АД и протеинурии в данном случае могут варьировать, клиническими признаками отека легких, лабораторными проявлениями HELLP – синдрома и ультразвуковыми критериями синдрома задержки роста плода).*

3. Диагностика артериальной гипертензии в период беременности

Измерение уровня АД следует проводить у беременной в покое после 5-минутного отдыха, в течение предшествующего часа женщина не должна выполнять тяжелую физическую нагрузку. Измерение уровня АД осуществляется в положении беременной «сидя», в удобной позе, или «лежа на левом боку». Манжета накладывается на руку таким образом, чтобы нижний край ее находился на 2 см выше локтевого сгиба, а резиновая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности плеча. Обычно применяется манжета шириной 12-13 см, длиной 30-35 см, т.е. среднего размера. Для пациенток с очень большой или очень маленькой окружностью плеча необходимо иметь большую и маленькую манжеты. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой

отметке. Измерение уровня АД проводится дважды, с интервалом не менее минуты, на обеих руках.

Уровень САД определяется по I фазе тонов Короткова, ДАД – по V фазе (полное исчезновение звуковых сигналов). У 15% беременных V фазу определить не удастся. В этих случаях уровень ДАД устанавливается по IV фазе, т.е. в момент значительного ослабления тонов [40]. «Золотым стандартом» измерения уровня АД у беременных является аускультативный метод, также могут быть использованы валидированные осциллометрические тонометры.

При выявлении повышенного уровня АД у беременной целесообразно проведение суточного мониторирования АД (СМАД) для подтверждения диагноза АГ. Показатели СМАД у беременных обладают большой предикторной значимостью при анализе риска развития протеинурии, преждевременных родов, а также для прогнозирования веса новорожденного и общих исходов беременности [ЕОАГ/ЕОК 2007]. Беременным следует рекомендовать также самоконтроль уровня АД в домашних условиях. В зависимости от метода определения уровня АД, АГ диагностируется начиная с несколько различных пороговых значений АД (таблица 7).

Таблица 7

Пороговые уровни АД (мм рт.ст.) для диагностики АГ в зависимости от метода определения АД (ЕОАГ/ЕОК 2007, ВНОК 2008)

Метод определения уровня АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Клиническое АД	140	90
СМАД, 24 часа	125-130	80
СМАД, день	130-135	85
СМАД, ночь	120	70
АД дома	130-135	85

Следует отметить, что в 10-15% случаев эклампсия и в 12-18% случаев HELLP-синдром протекают при нормальном уровне АД [41]. Данный факт свидетельствует о сложном, многоуровневом патогенетическом процессе, лежащем в основе АГ беременных и, главное, о необходимости тщательного дополнительного контроля клинических и лабораторных данных у пациенток с высоким риском развития ПЭ.

Методы обследования

После выявления АГ у беременной следует обследовать пациентку с целью

- уточнения происхождения гипертензивного синдрома, исключения симптоматических АГ;
- определения тяжести гипертензии;
- выявления сопутствующих органических нарушений, включая состояние органов-мишеней, плаценты и плода.

Тщательно собранный анамнез у беременной в первом триместре позволяет получить важную информацию о течении хронической АГ, выявить дополнительные факторы риска и симптомы, характерные для вторичных форм АГ. Беременной с АГ необходимо измерить вес, рост, и вычислить индекс массы тела.

При обследовании сердечно-сосудистой системы оцениваются размеры сердца, наличие патологических шумов, признаки сердечной недостаточности (хрипы в легких, размеры печени, отеки на ногах). Проводится исследование состояния пульса на периферических артериях, существование патологических шумов в проекции почечных артерий. Необходимо измерение АД на обеих руках и ногах с целью выявления симптомов коарктации аорты.

При исследовании органов брюшной полости пальпация почек в некоторых случаях позволяет обнаружить их увеличение (поликистоз, гидронефроз). У некоторых больных в проекции почечных артерий на переднюю брюшную стенку удается выслушать систолический шум, обусловленный их стенозом.

При постановке диагноза следует учитывать следующие признаки: стабильность повышенного АД, наличие АГ в семейном анамнезе, постепенное начало и доброкачественное течение, а так же, как правило, клиническая эффективность адекватно назначенной антигипертензивной терапии.

Для симптоматических АГ характерны: «острый» дебют АГ с частыми кризами или быстрая стабилизация АД на высоких цифрах, систоло-диастолическая АГ с диастолическим давлением более 110 мм рт.ст., рефрактерность к адекватной антигипертензивной терапии, отсутствие АГ в семейном анамнезе (за исключением фибромускулярной дисплазии почечной артерии), хорошая переносимость высоких цифр АД, однако быстрое развитие осложнений (инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, почечной недостаточности, гипертонической ретинопатии).

Дополнительное неинвазивное обследование необходимо у молодых женщин с предшествующей или ранней гестационной гипертензией для исключения вторичных (симптоматических) АГ (заболеваний почек, реноваскулярной гипертензии, первичного альдостеронизма, синдрома Кушинга и феохромоцитомы).

При обследовании беременной с АГ необходимо идти от простых методов исследования к более сложным.

На первом этапе выполняются исследования, обязательные для каждой пациентки. К числу необходимых относятся: клинический анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови с оценкой уровня гликемии, липидного обмена, функции печени и почек, оценка уровня экскреции

альбумина с мочой для выявления микроальбуминурии, а также ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование почек и периферических сосудов. Если полученные данные достаточны для уточнения диагноза, исключения вторичных АГ, и на их основании возможно четко определить группу риска пациентки в соответствии с критериями стратификации, применяемыми при хронической АГ, а следовательно и тактику ведения беременной, то на этом обследовании может быть закончено.

Второй этап предполагает применение дополнительных методов обследования для уточнения формы вторичной АГ при наличии таковой, либо для выявления возможных сопутствующих заболеваний. Рентгенологические, радиоизотопные методы противопоказаны. Инвазивные диагностические методы используются строго по показаниям.

Диагностика ПЭ основана на определении повышенного уровня АД и выявлении протеинурии, а также на анализе ряда важных лабораторных показателей, изменяющихся при развитии тяжелой ПЭ вследствие полиорганной недостаточности (представлены в таблице 8). Перечисленные в таблице показатели необходимо мониторировать у всех беременных с АГ и анализировать их динамику как минимум каждые 2 недели для своевременной диагностики ПЭ и оценки тяжести течения заболевания.

Таблица 8

Типичные изменения ряда лабораторных показателей при развитии ПЭ

Лабораторные показатели	Изменения при развитии ПЭ
Гемоглобин и гематокрит	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации. Характерно для ПЭ и является индикатором тяжести процесса. При неблагоприятном течении значения могут быть снижены в том случае, если развивается гемолиз [44, 45, 46, 47]
Лейкоциты	Нейтрофильный лейкоцитоз [44, 48]
Тромбоциты	Снижение, уровень менее 100×10^3 /л свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Мазок периферической	Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз)

крови	свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ [49, 50]
МНО или ПТИ	Повышение значений при ДВС-синдроме
Фибриноген	Снижение
Креатинин сыворотки	Повышение, уровень более 90 мкмоль/л, особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ
Мочевая кислота	Повышение [51]
АсАт, АлАт	Повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ
ЛДГ	Повышение
Альбумин сыворотки	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ).
Билирубин сыворотки	Повышается вследствие гемолиза или поражения печени
Микроальбуминурия	Является предиктором развития протеинурии
Протеинурия	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ, пока не доказано противоположное

Дифференциальная диагностика гипертензивных состояний

Несмотря на существование объединенного понятия «хроническая АГ», важно своевременно дифференцировать гипертензивные состояния. Симптоматическая АГ почечного генеза, протекающая с протеинурией, требует тщательного подхода к оценке суточной потери белка с мочой. Во второй половине беременности нарастание степени протеинурии будет свидетельствовать о присоединении ПЭ. Антигипертензивная терапия при поражении почек проводится более активно с обязательным учетом нефропротективных свойств используемых лекарственных препаратов. Такие формы АГ как феохромоцитома, первичный альдостеронизм, реноваскулярная АГ, коарктация аорты предусматривают хирургические методы лечения, возможность использования которых в период беременности должна обсуждаться в каждом конкретном случае.

Высокий уровень АД, впервые зарегистрированный в середине беременности (20 – 28 недель), может быть обусловлен как АГ,

индуцированной беременностью - гестационной АГ, ПЭ – так и нераспознанной хронической АГ. Хроническая АГ в начале беременности может не диагностироваться, если она не была выявлена до наступления беременности, так как в первой половине беременности обычно наблюдается физиологическое снижение АД.

Впервые диагностированная АГ во второй половине беременности требует исключения развития ПЭ, в том числе ПЭ на фоне хронической АГ. В таблице 9 суммированы лабораторные тесты, рекомендованные для мониторинга состояния беременных с АГ. Исследования необходимо повторять 1 раз в 2 недели или чаще (при госпитализации).

У женщин с ПЭ даже при минимальном подъеме уровня АД могут выявляться изменения ряда лабораторных показателей. Лабораторные показатели у беременных с ГБ I – II стадии при неосложненном течении беременности остаются без изменений.

4. Тактика ведения беременных с различными формами АГ

Цель лечения беременных с АГ различного генеза – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, физиологическое развитие плода и нормальные роды. Фармакотерапия, по возможности, должна быть патогенетической и обеспечивать органопroteкцию. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности будет способствовать также максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде.

У беременных с тяжелой **хронической АГ** в I триместре без антигипертензивной терапии в 50 % случаев наблюдается потеря плода, отмечается значительная материнская летальность. Антигипертензивная терапия способствует пролонгированию беременности и таким образом

увеличивать зрелость плода. Доказано, что эффективный контроль уровня АД способствует уменьшению риска гибели плода в 10 раз. У женщин с хронической АГ, сопровождающейся поражением органов-мишеней, а также требовавшей до наступления беременности приема больших доз антигипертензивных препаратов, терапия АГ в период беременности должна быть продолжена. Женщины, у которых АГ хорошо контролировалась до беременности, могут продолжить лечение теми же препаратами (за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1 - рецепторов к ангиотензину II).

При хронической АГ в первой половине беременности возможно физиологическое снижение уровня АД до нормальных величин. В этой клинической ситуации при отсутствии у женщины поражения органов-мишеней антигипертензивная терапия может быть временно приостановлена. В дальнейшем при повышении АД до 150/95 мм рт.ст. лечение необходимо возобновить [52]. Временная отмена антигипертензивного препарата допустима только при условии регулярного посещения пациенткой врача, возможности контроля, включая и самоконтроль, уровня АД.

Цель антигипертензивной терапии у беременных с хронической АГ заключается в поддержании уровня АД, при котором риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения становится минимальным. У пациенток с исходно нарушенной функцией почек при проведении антигипертензивной терапии, вероятно, будет обосновано стремление к еще более низкому уровню АД [53].

Хотя профилактика ПЭ крайне важна, в настоящее время не существует подтвержденных в клинических исследованиях данных по оптимальному уровню АД либо тому или иному классу антигипертензивных препаратов, использование которых уменьшало бы частоту развития ПЭ у женщин с хронической АГ [26, 54].

Гестационная АГ (впервые выявленное повышение АД после 20 недель беременности) требует госпитализации пациентки для наблюдения, уточнения диагноза, исключения возможного развития ПЭ. Антигипертензивная терапия начинается немедленно. В случае отсутствия прогрессирования заболевания и при стабильных функциональных показателях плода, умеренной АГ, эффективной антигипертензивной терапии дальнейшее наблюдение за пациенткой может проводиться амбулаторно с еженедельным контролем за ее состоянием. Как и при хронической АГ, целью антигипертензивной терапии при гестационной АГ является профилактика прогрессирования гипертензивного синдрома, поскольку отсутствуют данные о том, что снижение уровня АД до каких-либо определенных величин способно уменьшить риск развития ПЭ.

При первых признаках ПЭ пациентка должна быть немедленно госпитализирована и дополнительно обследована для уточнения состояния плода, лабораторных показателей крови и мочи (Таблица 9) с целью определения тяжести заболевания.

Целесообразность выделения умеренно выраженной и тяжелой ПЭ определяется дифференцированной тактикой ведения:

- **при умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности;**
- **при тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса об экстренном родоразрешении сразу после стабилизации состояния матери.**

В связи с тем, что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного уровня АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Кроме того, не было получено данных о том, что применение антигипертензивной терапии обеспечивает обратное развитие ПЭ [26]. Однако, поскольку ПЭ может

развиться внезапно у молодых женщин на фоне нормального АД, профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью терапевтического лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата.

Антигипертензивное лечение при ПЭ необходимо проводить под постоянным наблюдением за состоянием плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию у него функциональных нарушений. У женщин с умеренно выраженной ПЭ до 34 недель беременности может быть использована медикаментозная терапия, которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением за состоянием матери и плода и завершается подготовкой к родам и их проведением. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность на 2 недели. Обследование проводится ежедневно с оценкой общего самочувствия женщины, объективного статуса, данных лабораторных исследований, а также с обязательным контролем за состоянием плода. Контроль уровня АД в течение дня осуществляется неоднократно. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано немедленное родоразрешение.

При развитии ПЭ на фоне хронической АГ применяются те же принципы, что и при ПЭ без предшествующей АГ. Однако у пациенток с хронической АГ в случае присоединения ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного уровня АД. При этой форме АГ чаще применяется комбинированная антигипертензивная терапия (с применением комбинаций из двух, трех препаратов).

АГ у беременной во всех случаях способствует развитию различных осложнений у матери и плода. Однако **наибольшую опасность представляют ПЭ (независимо от уровня АД) и тяжелая АГ (АД \geq 160/110 мм рт.ст.).** В этих случаях вероятность отслойки плаценты, быстрого прогрессирования АГ с поражением органов-мишеней, развития инсульта у матери, преждевременных родов либо замедления роста плода резко возрастает [55]. В связи с этим принципы ведения пациенток с умеренной и тяжелой АГ кардинально отличаются.

При умеренной АГ (АД 140-159/90-109 мм рт.ст.) в клинических исследованиях не было доказано положительное влияние проводимой антигипертензивной терапии на течение беременности и ее исходы. Не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей. Однако, лечение умеренной АГ предупреждает формирование тяжелой АГ [54].

При тяжелой АГ (АД 160/110 мм рт.ст. и выше) основной целью проводимой антигипертензивной терапии является предотвращение, в первую очередь, церебро-васкулярных осложнений у матери. Клинически наиболее значимо повышение систолического АД до 160 мм рт.ст. и выше из-за опасности развития геморрагического инсульта [33]. Антигипертензивная терапия в этой ситуации должна начинаться немедленно. Показана госпитализация пациентки, мониторинг состояния беременной и плода, в том числе с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования (см. таблицу 8).

Критерии начала медикаментозной терапии АГ в зависимости от различной клинической ситуации представлены в таблице 9.

Таблица 9

Критерии начала антигипертензивной терапии при различных вариантах гипертензивного синдрома у беременных

Форма АГ	Критерий начала
-----------------	------------------------

	антигипертензивной терапии
ХАГ без ПОМ, АКС	$\geq 150/95$ мм рт.ст.
ХАГ с ПОМ, АКС	$\geq 140/90$ мм рт.ст.
ГАГ	$\geq 140/90$ мм рт.ст.
ПЭ	$\geq 140/90$ мм рт.ст.

Назначение медикаментозной терапии при умеренной АГ и целевые уровни АД остаются предметом дискуссий. В США лекарственную терапию рекомендуют начинать при уровне АД 160/105 мм рт.ст. и выше [11]. В Канаде показанием к применению антигипертензивных средств считается уровень АД 140/90 мм рт.ст. и выше (целевое диастолическое АД - от 80 до 90 мм рт.ст.) [19]. В Австралии медикаментозное лечение АГ рекомендуют начинать с уровня АД 160/100 мм рт.ст., и считают целесообразным поддерживать уровень АД в диапазоне 140-160/90-100 мм рт.ст.[20].

В 2007 году опубликован Кокрановский обзор, включивший 46 исследований (4282 женщины). В 28 испытаниях антигипертензивная терапия сравнивалась с плацебо или отсутствием лечения (3200 женщин). Было отмечено снижение в два раза риска развития тяжелых форм АГ при применении гипотензивной терапии, однако не было отмечено существенного влияния на частоту развития преэклампсии, преждевременных родов, перинатальные исходы [5]. Кроме того, в двух проведенных мета-анализах было выявлено, что снижение АД у матери ассоциировано с низким весом ребенка при рождении. Показано, что снижение АД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением веса плода на 176 грамм [9, 10]. Предварительные результаты многоцентрового исследования Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) 2006 подтверждают целесообразность проведения больших исследований для уточнения критериев начала антигипертензивной терапии у беременных [19].

Приемлемым диапазоном значений уровня АД при лечении АГ у беременных следует считать показатели систолического АД 130-150 мм рт.ст. и диастолического АД 80-95 мм рт.ст. В зарубежной литературе существуют аналогичные рекомендации, в которых указано, что стремиться следует к поддержанию уровня АД 140-155/90-105 мм рт.ст. [56]. Также приводится желательный диапазон показателей АД для пациенток с нетяжелой АГ без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний - 130-155/80-105 мм рт.ст., и рекомендуются целевые значения АД 130-139/80-89 мм рт.ст. для пациенток с хронической АГ [19]. Все исследователи сходятся во мнении о необходимости избегать медикаментозной гипотонии, чтобы не нарушать плацентарный кровоток.

Мероприятия по изменению образа жизни

При АГ во время беременности не применяются ряд существенных рекомендаций, традиционных для небеременных. В частности, не следует увеличивать физическую нагрузку и соблюдать диету, чтобы снизить массу тела [22].

К общепринятым рекомендациям для беременных ограничивать **физические нагрузки** необходимо подходить дифференцировано. Нет доказательств пользы соблюдения малоподвижного образа жизни. В большинстве случаев при неосложненном течении хронической и гестационной АГ могут быть рекомендованы аэробные физические упражнения, прогулки на свежем воздухе. Целесообразно **избегать стрессовых ситуаций**, способствующих повышению уровня АД.

В случае тяжелой АГ рекомендуется **постельный режим** на левом боку. Постельный режим показан и при гестационной АГ, в то время когда пациентка находится в стационаре. Это уменьшает вероятность развития

тяжелой АГ и преждевременных родов [58]. При умеренно выраженной ПЭ постельный режим не обязателен.

Для беременной с АГ рекомендуется **диета, богатая витаминами, микроэлементами, белками. Ограничение соли в период беременности не показано.** При ПЭ уменьшение потребления соли не содействует снижению АД, но может способствовать уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению перфузии плаценты. У пациенток с хронической АГ с наступлением беременности также нет необходимости в продолжении соблюдения низкосолевого диеты, так как нет данных, подтверждающих какую-либо пользу от этих мероприятий. Исключением могут быть «соле-чувствительные» пациентки, ранее соблюдавшие диету.

Во всех случаях категорически запрещается курение, применение алкоголя. Курение у беременных с хронической АГ значительно повышает риск развития ПЭ [23].

5. Медикаментозная терапия

При назначении фармакотерапии беременной учитывается не только эффективность лекарственного средства, но и его безопасность для плода. Поскольку в России отсутствует утвержденная классификация категорий риска ЛС для плода, наиболее часто используется в клинической практике классификация принятая Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration), в которой ЛС распределены на 5 категорий (Таблица 10).

Таблица 10

Категории классификации лекарственных препаратов по степени риска для плода FDA, США

А	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода, вероятность повреждения плода маловероятна
----------	---

В	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но контролируемые исследования у беременных не проводились; либо в эксперименте получены нежелательные эффекты, которые не подтверждены в контролируемых исследованиях у беременных в I триместре и в поздних сроках беременности.
С	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не было контролируемых исследований у беременных; либо экспериментальных и клинических исследований не проводилось. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода
Д	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С
Х	Опасное для плода средство, в экспериментальных и клинических исследованиях выявлены аномалии развития плода, доказательства риска для плода основаны на опыте применения у женщин. Негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери. Применение в период беременности, а также в случае возможной беременности, противопоказано.

Необходимо подчеркнуть, что антигипертензивных лекарственных средств, относящихся к классу А, для лечения АГ у беременных в настоящее время не существует, ни один препарат не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности, и по возможности следует избегать фармакотерапии во время первого триместра.

Большая часть антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у беременных, относятся к категории «С». Препараты этой категории должны использоваться только в случаях, если возможные преимущества их применения оправдывают риск неблагоприятного влияния на плод. Отнесение препарата к данной категории показывает, что риск для плода при его применении нельзя недооценить. Данные об эффективности и безопасности применения препаратов категории «С» в период беременности основаны на описании клинических случаев, результатов небольших исследований и мета-анализов.

Основными лекарственными средствами, используемыми в настоящее время в мире для лечения АГ в период беременности, являются метилдопа, β -адреноблокаторы (β -АБ), α - β -адреноблокатор лабеталол, антагонисты кальция (АК) и некоторые вазодилататоры миотропного действия. Возможно использование гипотиозида и клофелина. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов при беременности противопоказаны.

Препараты, применяемые для быстрого снижения АД при тяжелой АГ, представлены в таблице 11 .

Таблица 11

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

Препарат	Дозы, способ применения	Время наступления гипотензивного эффекта	Примечание
Нифедипин	10 мг в табл., внутри	30-45 мин, повторить через 45 мин	Противопоказано сублингвальное применение.
Лабеталол *	20-50 мг, в/в болюсное введение	5 мин, повторить через 15-30 мин	Противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности, может вызывать

			брадикардию у плода.
Гидралазин**	5-10 мг, в/в болюсно	20 мин, повторить через 20 мин	Возможна чрезмерная гипотензия, ассоциирован с худшими перинатальными и материнскими исходами, чем лабеталол и нифедипин
Диазоксид*	15-45 мг, макс 300 мг, в/в болюсно	3-5 мин, повторить через 5 мин	Используется редко, как резервное средство при гипертоническом кризе. Может вызвать торможение родовой деятельности, развитие гипергликемии, гиперурикемии, задержку воды в организме.
Нитроглицерин	в/в капельно 10-20 мг в 100-200 мл 5% раствора глюкозы, скорость введения 1-2 мг/час, максимально 8-10 мг/час	1-2 мин.	является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100- 110 мм рт. ст. Не желательно применение более 4 часов, в связи с их риском отрицательного воздействия на плод и риском развития отека

			мозга у матери.
Нитропруссид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2-5 мин.	Используется редко, в том случае, если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом может наступить при использовании в течение более 4 часов
Клонидин	0,075 – 0,15 мг внутрь. Возможно в/в введение.	2-15 мин.	0,075мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза 0,15мг, максимальная суточная 0,6 мг
Примечание: *- препарат не зарегистрирован в России **- препарат в форме для парентерального введения в России не зарегистрирован			

При проведении активной антигипертензивной терапии следует опасаться чрезмерного снижения уровня АД, способного вызвать нарушение перфузии плаценты и ухудшение состояния плода. Необходимо постоянно мониторировать функциональные показатели состояния плода. В некоторых случаях полезным бывает одновременное введение с антигипертензивными средствами 250 мл физиологического раствора для предупреждения резкого падения уровня АД [61].

При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта от применения наиболее часто использующихся в России для оказания неотложной помощи при тяжелой АГ лекарственных средств, как нифедипин и нитроглицерин,

возможно применение нитропруссид натрия. Однако этот препарат используется крайне редко, так как может вызвать токсическое поражение цианидами и развитие преходящей брадикардии у плода.

Магния сульфат не является собственно гипотензивным препаратом. Вместе с тем, при тяжелой ПЭ его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома.

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

При проведении плановой антигипертензивной терапии используют либо один из представленных в таблице 12 препаратов, либо их комбинацию (таблица 13).

Таблица 12

Антигипертензивные препараты, применяемые для лечения АГ в период беременности

Антигипертензивные препараты, применяемые для плановой терапии АГ в период беременности		
Фарм. группа МНН препарата (категория по FDA)	Форма выпуска, доза препарата	Примечания
Центральные α₂-агонисты Метилдопа (В)	табл. 250 мг 500 мг – 2000 мг в сутки, в 2-3 приема,	Препарат первой линии в большинстве стран [11, 13, 20, 62]. Не было выявлено неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека [116]. Изучался в многочисленных проспективных исследованиях в сравнении с плацебо [90, 91, 92] и другими антигипертензивными препаратами [92, 93, 94, 95]. Изучались отдаленные последствия в отношении

		развития детей (242 ребенка, время наблюдения 7,5лет) [63]. При применении возможно нарушение функции печени у матери [63], у 22 % женщин отмечается непереносимость препарата (депрессия, седация, ортостатическая гипотензия) [117].
Клонидин (С)	табл. 0,075/0,150 мг максимальная разовая доза 0,15мг, максимальная суточная 0,6 мг.	Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ [11]. Данные о безопасности противоречивы. Не выявлено неблагоприятных эффектов у плода, однако наблюдений, особенно в I триместре, для окончательного вывода мало [104]. В единичных случаях наблюдали внезапную гибель плода при проведении лечения клонидином [125]. В сравнительном исследовании клонидина и метилдопы (100 женщин), была показана эффективность и безопасность применения клонидина при АГ у беременных [109]. В небольшом исследовании (22 ребенка, 6 лет наблюдения) отмечена повышенная активность поведения и нарушение сна у детей, учитывая, что подобные нарушения выявлены и в эксперименте на животных, вероятно, указанное - результат воздействия препарата [110].
Антагонисты кальция (АК)	В некоторых экспериментах на животных наблюдались дефекты развития дистальных отделов конечностей. Однако, несколько проспективных исследований применения АК в I триместре беременности (наиболее крупное включало 299 женщин) не	

	выявило риска основных врожденных мальформаций [104].	
Нифедипин (С)	табл. пролонгированного действия – 20мг, табл. с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 120 мг.	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГ у беременных [11, 13, 20, 62, 114]. Накоплен большой опыт применения препарата в качестве токолитика. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (110 детей, 1 год). Мультицентровое рандомизированное исследование с медленно высвобождающимся нифедипином во II триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения [118, 119]. Рекомендовано с осторожностью применять одновременно с сульфатом магния (возможна нейромышечная блокада) [72, 73, 74], однако практика показывает допустимость одновременного приема (встречаемость нейромышечной блокады – менее 1%) [62, 64, 75, 76].
Амлодипин (С)	табл. 5/10мг 5-10 мг 1 раз в сутки	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности [104]. Используется у беременных и в России, и в США. В наблюдательном исследовании, включавшем небольшое количество женщин, показана эффективность и безопасность препарата при лечении АГ

		у беременных [120].
Никардипин (С)	Не зарегистрирован в РФ	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности, однако обнаружена зависимость от дозы эмбриотоксичность [104]. Имеются данные единичных исследований по применению в период беременности (II, III триместр), в процессе лечения не отмечалось неблагоприятных перинатальных эффектов [65, 66].
Исрадипин (С)	Не зарегистрирован в РФ	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности [104]. Имеются единичные исследования (27 и 14 женщин) по применению во время беременности [68].
Фелодипин (С)	табл. 2,5/5/10мг 2,5-10 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.	Препарат тератогенен у кроликов [104]. Имеются единичные сообщения по применению во время беременности [67].
Верапамил (С)	табл. 40/80мг, табл. пролонгированного действия 240 мг 40-480мг, 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут.	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре (76 женщин) [104].
β-адреноблокаторы (β-АБ)		В исследованиях по репродуктивности у животных не было отмечено тератогенного эффекта ни у одного из представителей группы β-АБ [104]. Неселективные β-АБ могут способствовать снижению плацентарного кровотока, в больших дозах повышают риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия [121, 122].

	<p>Предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β-АБ с вазодилатирующими свойствами. Результаты проведенного мета-анализа по сравнительному изучению β-АБ и метилдопы (13 клинических исследования) свидетельствуют о сопоставимости препарата как в отношении эффективности и безопасности [164]. В сравнительных исследованиях отмечено, что β-АБ могут быть более эффективны для снижения АД, чем метилдопа (10 исследований, 539 женщин), однако различий влияния на прогноз для матери и плода/новорожденного не отмечено [54, 80, 81]. В мета-анализе и Кокрановском обзоре [81] не отмечено значимого неблагоприятного влияния на плод, за исключением атенолола [108].</p>	
Атенолол (D)	табл. 50/100мг по 25-100мг, 2 раза в сутки.	<p>Не рекомендован к применению у беременных в Канаде, Германии, Австралии [13,19,20,62], в связи с выявленной в исследовании [108] и ретроспективном сравнительном обзоре синдрома задержки развития плода [83,84,85,86,87]. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (190 детей 1,5 года наблюдения) [78].</p>
Метопролол (C)	табл. 25/50/100/200мг по 25-100мг, 1-2 раза в сутки, максимальная доза- 200мг/сут.	<p>В исследованиях не сообщалось о симптомах и признаках β-блокады у плодов и новорожденных [104]. В плацебо-контролируемом исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода [165].</p>
Бисопролол (C)	табл. 5/10мг по 5-10мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.	<p>Имеются единичные сообщения по использованию у женщин в период беременности [127].</p>

Бетаксолол (С)	табл. 5/10мг по 5-10мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.	В России опубликовано сообщение об успешном использовании у беременных с АГ(42 пациентки) [166], изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (15 детей, 2 года).
Небиволол (С)	табл. 5мг по 2,5-5мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 10мг.	Имеются данные по использованию у человека в отечественной литературе [123, 124].
Ацебутолол (В)	Не зарегистрирован в РФ	Единичные сообщения об исследованиях по применению во время беременности, в том числе в I триместре. Имеются сообщения о симптомах β -блокады у плодов и новорожденных [104].
Пиндолол (В)	табл. 5мг 5-30мг/сут в 2-3 приема, максимальная разовая доза 20мг, максимальная суточная - 60мг.	Исследования показали безопасность для плода. Не сообщалось о симптомах β -блокады у плодов и новорожденных. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте [104].
Пропранолол(С)	табл. 40мг 80-160мг/сут в 2-3 приема, максимальная суточная доза 320мг.	Описано множество нежелательных фетальных и неонатальных эффектов при приеме препарата (задержка развития плода, гипогликемия, брадикардия, полицитемия и другие симптомы β -блокады), дозы 160мг и выше вызывают более серьезные осложнения, но токсичными могут быть и низкие дозы. 23 сообщения (167 рожденных живыми детей) [104].
Окспреналол(С)	Не зарегистрирован в РФ	Опубликованы данные исследований по применению во время беременности

		[93,94]. Рекомендован для применения при АГ у беременных в Австралии и Новой Зеландии в качестве препарата первой линии наряду с метилдопой и лабеталолом [20].
Надолол (С)	табл. 80мг 40-240мг 1 раз в сутки, максимальная доза – 320мг.	Имеются данные единичных исследований по применению во время беременности, в том числе в I триместре. Имеются сообщения о симптомах β -блокады у плодов и новорожденных [104].
Тимолол (С)	Не зарегистрирован в РФ (только глазные капли)	В эксперименте на животных не выявлено тератогенных эффектов. Единичные сообщения по применению препарата у женщин в период беременности [104].
α- и β-адреноблокатор Лабеталол (С)	Не зарегистрирован в РФ	Во многих международных рекомендациях является препаратом первой или второй линии при АГ у беременных [11,20,62]. Наряду с метилдопой, наиболее часто назначаемый беременным антигипертензивный препарат в мире [82]. Многочисленные исследования показали безопасность для плода [95,103,104,105]. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте [107]. Но по сравнению с БАБ слабо выражена способность проникать через плаценту [167]. Может вызывать неонатальную гипогликемию при применении в высоких дозах [103].
α-адреноблокаторы	Отсутствуют сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности	

	[89,104]. Рекомендовано применение при феохромоцитоме, использование совместно с β -АБ (назначаются после начала терапии α -адреноблокаторами) [101, 102].	
Празозин (С)	табл. 1/5мг начальная доза 0,5мг, целевая – 3-20мг в 2-3 приема, при сочетании с др. гипотензивными ЛС - не более 2мг/сут	Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных [104]. Имеются единичные сообщения о применении у человека [115]. Не рекомендован Обществом акушеров и гинекологов Канады (2008), в связи с выявленным увеличением мертворождений по сравнению с нифедипином в одном небольшом исследовании [89]. Рекомендован Обществом акушеров гинекологов Австралии и Новой Зеландии (2008), наряду с нифедипином и гидралазином, в качестве препарата второй линии [20].
Доксазозин (С)	табл. 1/2/4мг, табл. с модифицированным высвобождением 4мг начальная доза 1мг, максимальная - 16мг	Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных [104]. Нет сообщений о применении у человека
Диуретики	Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы [117]. Верошпирон противопоказан, так как вызывает феминизацию у плода мужского пола [96]. Препараты могут быть использованы для лечения хронической АГ и гестационной АГ, но не рекомендованы для применения при ПЭ.	
Гидрохлортиазид (С)	табл. 25мг 12,5-25мг/сут	Большая часть контролируемых исследований включала беременных с нормальным АД, а не с АГ. Применение может вызывать уменьшение объема циркулирующей крови, электролитные

		нарушения, повышение уровня мочевой кислоты [62]. Применение препарата не предотвращает развитие ПЭ или тяжелой АГ [97,98]. В отечественной литературе применение рекомендуется при хронической АГ с установленной гиперволемией и элементами гиперкинетического типа кровообращения, отсутствием синдрома задержки развития плода.
Фуросемид (С)	табл. 40мг 20-80мг/сут, при добавлении фуросемида к уже назначенным гипотензивным ЛС их доза должна быть уменьшена в 2 раза	Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
Индапамид (В)	табл.2,5мг, табл.1,5мг (пролонгированные или с модифицированным высвобождением) 1 раз в сутки	Данные по применению при АГ в период беременности ограничены [104].
Прямые вазодилататоры Гидралазин (С)	табл.25мг 50-200мг/сут в 2-4 приема, максимальная – 300мг/сут	Не отмечено тератогенного влияния у человека. Используется за рубежом для оказания неотложной помощи при тяжелой АГ в период беременности. Препарат не рекомендован для плановой терапии, в связи с большим количеством побочных эффектов со стороны матери [88,113,116]. Описаны случаи

		тромбоцитопении у новорожденного и волчаночный синдром у матери [112].
Блокатор рецепторов серотонина 2-го типа Кетансерин	Не зарегистрирован в РФ	Не было отмечено тератогенного эффекта у животных или человека в небольших исследованиях, проведенных в Австралии и Южной Африки [99, 100].

В настоящее время для лечения АГ во время беременности наиболее часто применяют метилдопу (препарат первой линии), антагонист кальция нифедипин (препарата второй линии) и β -адреноблокаторы (препараты второй линии). Необходимо отметить, что проведенный недавно мета-анализ 24 исследований, посвященных изучению эффективности применения различных антигипертензивных препаратов при лечении АГ у беременных, не обнаружил достаточно данных, подтверждающих преимущества какого-либо препарата по сравнению с другим [133].

Метилдопа в большинстве стран является препаратом первой линии при лечении АГ беременных [11, 13, 20, 62]. Выбор основан на результатах длительного опыта применения препарата в период гестации, продемонстрировавшего безопасность препарата для матери, плода и новорожденного. Клиническими исследованиями было показано, что в ходе лечения препаратом остаются стабильными маточно-плацентарный кровоток и гемодинамика плода, снижается перинатальная смертность. Отмечено, что метилдопа не влияет на величину сердечного выброса и кровоснабжение почек у матери. Важно, что метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, использующийся во время беременности, при применении которого изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 лет за небольшой группой детей, матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [63]. К недостаткам препарата

относится тот факт, что метилдопа не всегда хорошо переносится беременными: у 22% женщин на фоне терапии метилдопой отмечены побочные реакции в виде сонливости, депрессии, ортостатической гипотензии. Нельзя не подчеркнуть, что препарат широко используется при лечении АГ в период беременности только в связи с тем, что доказаны низкий риск для плода и отсутствие негативного влияния на дальнейшее развитие ребенка. В кардиологии для лечения АГ в общей популяции метилдопа в настоящее время не используется, так как не отвечает ряду современных требований. Препарат недостаточно эффективен по сравнению с современными антигипертензивными средствами, дает большое число нежелательных побочных реакций при длительном применении, не обеспечивает позитивных сосудистых, метаболических эффектов, органопротективного действия. Прием препарата возможен в I, II, III триместрах беременности.

Препараты второй линии

Антагонисты кальция (АК). Препараты этой группы рекомендуют использовать для лечения АГ беременных в случаях, когда АГ рефрактерна к терапии метилдопой. АК представлены как препараты второй линии, и имеются данные о том, что они более эффективны в лечении АГ беременных, чем некоторые β -АБ. Существует настороженность по поводу потенциального риска тератогенных эффектов АК, так как кальций активно участвует в процессах органогенеза.

Наиболее изученным препаратом группы АК является представитель дигидропиридиновой группы - нифедипин. Накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий считать его относительно безопасным для плода. Короткодействующий нифедипин (табл. 10 мг) рекомендован в качестве средства для фармакотерапии тяжелой АГ у беременных. Таблетки пролонгированного действия (20 мг), а также таблетки с модифицированным/контролируемым высвобождением (30/40/60 мг) используются для

продолжительной плановой базисной терапии АГ в период гестации. Гипотензивный эффект нифедипина достаточно устойчив, в клинических исследованиях не отмечено серьезных нежелательных явлений, в частности, развития тяжелой гипотензии у матери [152]. Нифедипин обладает прямым и опосредованным эндотелийзависимым вазодилатирующим действием, метаболически нейтрален, улучшает микроциркуляцию за счет позитивного влияния на показатели свертывающей системы крови, а также является эффективным токолитиком [128, 129, 130, 131, 132, 150].

Нифедипин короткого действия при сублингвальном использовании в ряде случаев может провоцировать резкое неконтролируемое падение уровня АД, что приводит к снижению плацентарного кровотока. В связи с этим, даже при оказании неотложной помощи, препарат внутрь. Пролонгированные формы нифедипина не вызывают патологического снижения уровня АД, рефлекторной активации симпатической нервной системы, обеспечивают эффективный контроль за уровнем АД на протяжении суток без значимого повышения вариабельности АД. Ранее высказывались опасения по поводу совместного применения нифедипина и сульфата магния. Описаны случаи гипотензии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады при использовании этой комбинации препаратов. Однако результаты ряда проведенных в дальнейшем исследований эти опасения не подтвердили и продемонстрировали эффективность и безопасность данной комбинации [62,64,75,76].

Применение АК возможно во II, III триместрах беременности. К побочным эффектам лечения АК относятся: тошнота, головная боль, головокружение; аллергические реакции; гипотония, периферические отеки.

β -адреноблокаторы (β -АБ). Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что β -АБ эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных.

Существует, однако, мнение, что назначенные на ранних сроках беременности β -АБ, в особенности атенолол и пропранолол, могут вызывать задержку развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления. В тоже время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. В связи с указанным выше, с целью минимизации побочных эффектов в период гестации предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β -АБ с вазодилатирующими свойствами, так как это, в первую очередь, позволяет избегать повышения общего периферического сосудистого сопротивления и тонуса миометрия. Преимуществами β -АБ в лечении АГ в период беременности являются: постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Наиболее перспективным для успешного использования в терапии АГ беременных является высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами небиволол. Препарат имеет устойчивую антигипертензивную активность, оказывает мягкое хронотропное влияние. Важными преимуществами этого препарата, особенно если говорить об АГ беременных, являются высокая эффективность в коррекции дисфункции эндотелия и нефропротективное действие. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни [123, 124].

К побочным эффектам β -АБ относятся брадикардия, бронхоспазм, слабость, сонливость, головокружение, редко – депрессия, тревога. Следует помнить о возможности развития «синдрома отмены».

Лабеталол (α - β -адреноблокатор) обладает вазодилатирующими свойствами за счет блокады α -рецепторов сосудов. В России не

зарегистрирован. За рубежом лабеталол широко используется как препарат замены при неэффективности или непереносимости препарата выбора – метилдопы - при умеренной АГ беременных и, как средство второго ряда, при тяжелой АГ. Привлекательность лабеталола повышает тот факт, что у него слабо, по сравнению с β -АБ, выражена способность проникать через плаценту. Вместе с тем, безопасность лабеталола изучена в меньшей степени, чем препарата метилдопа.

Препараты третьей линии

Диуретики. В настоящее время целесообразность применения мочегонных средств при АГ в период беременности ставится под сомнение [97,98]. Данные об эффективности и безопасности диуретиков в период беременности немногочисленны и противоречивы. Верошпирон противопоказан, так как вызывает феминизацию у плода мужского пола [168]. Данные ряда клинических исследований свидетельствуют об отсутствии увеличения неблагоприятных исходов для плода при применении тиазидных диуретиков.

Таким образом, диуретики не должны применяться при АГ беременных в качестве препаратов первого ряда, не рекомендуются для использования при ПЭ и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и при задержки развития плода. Однако препараты этой группы могут быть использованы для контроля АД у беременных с хронической АГ.

Побочные эффекты диуретиков: сухость во рту, диспептические расстройства, сердцебиение, судороги икроножных мышц, гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия.

Клонидин может использоваться в III триместре беременности, но не имеет преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами. Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ [11]. При использовании на ранних сроках беременности

выявлена эмбриотоксичность. Кроме того, отмечены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин [110].

Клонидин имеет многочисленные побочные эффекты: слабость, сонливость, головокружение, тревожность, депрессия, сухость во рту, анорексия, диспепсия.

Применение α - **адреноблокаторов** у беременных показано при феохромоцитоме. В качестве дополнительной терапии после достижения эффекта от применения α -блокаторов назначаются β -АБ [101, 102]. Сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности отсутствуют [89,104].

Возможно использование прямого вазодилатора **изосорбида динитрата** - источника оксида азота у пациенток с гестационной АГ и ПЭ. Как показали исследования, применение изосорбида динитрата 5 мг сублингвально не изменяло перфузию головного мозга у матери при существенном снижении уровня системного АД. Применение изосорбида динитрата может уменьшать риск развития ишемии и инфаркта при снижении АД [126].

При тяжелой АГ возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Возможные для периода беременности комбинации лекарственных средств представлены в таблице 13.

Таблица 13

Комбинации антигипертензивных препаратов, применяемые при АГ у беременных

Комбинации	Примечания
метилдопа + АК	усиление гипотензивного эффекта
метилдопа + диуретик	усиление гипотензивного эффекта
метилдопа + β -АБ	возможно развитие ортостатической гипотензии, есть вероятность повышения АД

АК (дигидропиридиновый) + β -АБ	усиление гипотензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + α -адреноблокатор	Подавляет метаболизм α -адреноблокаторов, вследствие чего возможно усиление гипотензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + верапамил	усиление гипотензивного эффекта
α -адреноблокатор + β -АБ	Комбинация используется при феохромоцитоме. Сначала назначают α -адреноблокаторы, затем β -АБ
3-х компонентные схемы	
метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β -АБ	
метилдопа + АК + диуретик	
метилдопа + β -АБ + диуретик	
АК (дигидропиридиновый) + β -АБ + диуретик	
4-х компонентные схемы	
метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β -АБ + диуретик	
метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β -АБ + α -адреноблокатор	
АК (дигидропиридиновый) + β -АБ + диуретик + клонидин	

При умеренной АГ у беременных использование комбинированной терапии позволяет достичь целевых значений АД на фоне приема меньших доз препаратов, снизить вероятность появления нежелательных эффектов - в некоторых случаях за счет взаимной их нейтрализации, а также обеспечить наиболее эффективную органопротекцию у матери.

Противопоказанные при беременности антигипертензивные препараты представлены в таблице 14.

Таблица 14

Антигипертензивные препараты, противопоказанные для применения в период беременности

Антигипертензивные препараты, противопоказанные для применения в период беременности	
Препарат	Примечания

<p>ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов АТІ (в I триместре – С; II, III триместры – D)</p>	<p>Хотя применение иАПФ в I триместре ассоциировано с увеличением частоты врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и центральной нервной системы с 3% до 7% (анализ данных 29 096 женщин, 209 из которых принимали иАПФ в течение I триместра), это не является показанием для искусственного прерывания беременности. Требуется отмена препарата (коррекция антигипертензивной терапии) и проведения УЗИ плода в плановом порядке (в 19-22 недели) с детальным исследованием структур плода, особенно сердца [134].</p> <p>Применение этих препаратов во II-III триместрах ассоциировано с уменьшением кровоснабжения почек у плода и развитием острой почечной недостаточности у плода/новорожденного; с развитием фетопатии, включающей дизгенезию почек, олигогидрамнион в результате олигоурии у плода, костные дисплазии с нарушением оссификации свода черепа и контрактурами конечностей, а также гипоплазию легких (с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных); с высоким риском задержки развития плода; гибелью плода или новорожденного [135,136,137,138,139].</p>
<p>Спиронолактон (D)</p>	<p>Не рекомендован при беременности, так как вызывает феминизацию плода мужского пола [96].</p>
<p>Дилтиазем (С)</p>	<p>Результаты исследований на животных свидетельствуют о высоком риске для плода [104]. Данные по применению при АГ в период беременности у человека недостаточны. Имеются единичные наблюдения применения дилтиазема у женщин. В одном исследовании, после применения дилтиазема в I триместре, у 4 из 27 новорожденных (15%), были зарегистрированы пороки развития, в том числе у 2 детей - порок сердца [104].</p>
<p>Резерпин (С)</p>	<p>Не рекомендован для терапии АГ у беременных. Не</p>

	<p>проводились исследования на животных. В одном исследовании (48 детей, матери которых принимали препарат в I триместре) зарегистрировано 4 врожденных дефекта, но не выявлено основных категорий мальформаций. В другом исследовании (15 новорожденных) не было обнаружено врожденных пороков. Всего задокументировано 475 случаев, встречались следующие мальформации: микроцефалия (7), гидронефроз (3), гидроуретер (3), паховая грыжа (12). Применение резерпина незадолго до родов приводило к ринорее, сонливости, расстройствам дыхания и глотания у новорожденных [104].</p>
--	--

Показания к госпитализции

В период беременности женщина с АГ должна быть немедленно госпитализирована при выявлении следующих обстоятельств или признаков:

- Тяжелая АГ (АД \geq 160/110 мм рт.ст.)
- Впервые выявленная в период беременности АГ
- Клинические признаки ПЭ
- Угроза развития ПЭ, продромальные симптомы: головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастрии, в правом подреберье, тошнота
- Протеинурия
- Клинические признаки развития HELLP-синдрома: повторные (персистирующие) приступы боли в эпигастрии
- АГ или протеинурия у пациенток с другими факторами риска, такими как:
 - предшествующая соматическая патология у матери (например, сахарный диабет)
 - угроза преждевременных родов (ранее 34 недель)

- плохое амбулаторное наблюдение (позднее обращение, редкие посещения врача, несоблюдение рекомендаций и т.д.)
- Патология плода:
 - подозрение/признаки гипоксии плода
 - признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока и/или фетоплацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии
 - синдром задержки роста плода

Также целесообразно госпитализировать беременную при чрезмерной прибавки веса в III триместре (1 кг в неделю) [146].

Сроки и условия родоразрешения

Общепризнано, что самое эффективное лечение ПЭ – это родоразрешение пациентки. При умеренно выраженной ПЭ без признаков задержки роста плода и нарушений показателей кровотока по данным ультразвуковой доплерографии можно пытаться пролонгировать беременность до 37 недель. При тяжелой ПЭ немедленное родоразрешение проводится независимо от срока гестации. Роды осуществляются как только стабилизируется состояние матери. В родильном отделении должна быть обеспечена возможность круглосуточной оперативной помощи (кесарево сечение).

Абсолютные показания к экстренному родоразрешению, независимо от срока гестации: эклампсия (после приступа); манифестация неврологических симптомов (развивающаяся эклампсия); критические осложнения преэклампсии; реверсионный (обратный) или неопределяющийся (отсутствующий) конечный диастолический кровоток в пупочной артерии по данным доплерографии.

6. Наблюдение в период после родов

После родов женщина с АГ нуждается в особенно тщательном наблюдении в течение не менее 48 часов. На послеродовой период приходится до 28% всех случаев эклампсии [144], 7-30% HELLP-синдрома [145]. Оптимально, чтобы уровень АД был ниже 150/95 мм рт.ст. Прерывание грудного вскармливания в большинстве случаев не обязательно.

В послеродовом периоде пациентка нуждается в дополнительном обследовании с целью выявления причин развития АГ, оценки состояния органов-мишеней. По истечении 12 недель после родов диагноз гестационной АГ при сохраняющейся АГ должен быть изменен на «Гипертоническая болезнь» или один из возможных вариантов диагноза вторичной (симптоматической) АГ. В случаях самопроизвольной нормализации уровня АД в срок до 12 недель после родов, ретроспективно устанавливается диагноз транзиторной (преходящей) АГ. Целесообразность длительного периода динамического наблюдения за женщинами после родов, по окончании которого необходимо пересмотреть диагноз у пациентки с АГ, имевшей место в период беременности, не вызывает сомнений. Существуют данные о том, что восстановительный период после родов у большинства женщин, перенесших гестационную АГ и ПЭ, независимо от тяжести АГ, протекает достаточно длительно. Через 1 месяц после родов только 43% из числа этих пациенток имеют нормальный уровень АД, и даже через 6 месяцев у половины женщин уровень АД остается повышенным [36]. Через 3 месяца (12 недель) наблюдения после родов 25% женщин, перенесших ПЭ, еще имеют АГ, через 2 года у 40% пациенток из их числа отмечается нормализация уровня АД [37].

7. Антигипертензивная терапия в период лактации

В послеродовом периоде состояние матери с АГ может ухудшиться. В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения ОЦК появляется опасность повышения ДАД более 100 мм рт.ст.

В периоде после родов следует выделить три различные клинические ситуации, в соответствии с которыми выбирается тактика лечения АГ.

1. **Отказ от медикаментозной терапии при АГ без ПОМ, АКС и уровне АД до 150/95 мм рт.ст.** Лактация при этом возможна.
2. **Низкодозированная медикаментозная терапия при АГ без ПОМ, АКС и уровне АД 150/95 – 179/109 мм рт.ст.,** что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.
3. **Антигипертензивная терапия, в том числе комбинированная с достижением целевого уровня АД у пациентов из группы высокого риска (при АГ с ПОМ и/или АКС, при уровне АД 180/110 и выше, сахарном диабете, метаболическом синдроме)** В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

При кормлении грудью в большинстве случаев возможно применение тех лекарственных средств, которые использовались и во время беременности. Одновременно контролируется уровень АД, при стойкой его нормализации антигипертензивная терапия прекращается.

Препараты антигипертензивного действия, применяемые в период лактации, представлены в таблице 15.

Таблица 15

Применение антигипертензивных препаратов при лактации

Применение антигипертензивных препаратов при лактации	
Препарат	Примечания

Нифедипин	Применение потенциально безопасно для грудного ребенка. Экскретируется в грудное молоко в количестве менее 5% от терапевтической дозы. Возможно отсрочить грудное кормление на 3-4 часа после приема препарата, что позволяет резко уменьшить количество поступающего в молоко препарата [104, 143, 153].
Метилдопа	Экскретируется в грудное молоко в небольших количествах, его использование потенциально безопасно для грудного ребенка [104, 143, 154].
Лабеталол*	Экскретируется в грудное молоко в незначительном количестве. Пиковые концентрации лабеталола в молоке создаются через 2-3 часа после приема. Лишь в одном случае были обнаружены уловимые в плазме ребенка концентрации лабеталола. У грудных детей, чьи матери во время лактации получали лабеталол, неблагоприятных эффектов отмечено не было [104, 142, 143, 151].
Каптоприл **	Концентрация в грудном молоке ничтожно мала, составляет 1% от уровня в плазме матери. У грудных детей, чьи матери во время лактации получали каптоприл, неблагоприятных эффектов отмечено не было [104, 143, 155, 156].
Эналаприл **	Концентрация в грудном молоке 1% от уровня в плазме матери. Количества эналаприла и эналаприлата, которые могут потенциально попадать плоду, ничтожны и клинически не значимы [104, 143, 155, 157].
Верапамил	Экскретируется в грудное молоко. При суточной дозе в 240 мг уровень в молоке составляет около 23 % [81]. Ни верапамил, ни его метаболит не обнаруживаются в плазме ребенка.
Дилтиазем	Экскретируется в грудное молоко. Концентрации препарата в сыворотке и молоке изменяются параллельно и почти равны [104].
Пропранолол*	Экскретируется в грудное молоко. Пик концентраций приходится на 2-3 часа после приема дозы [104, 143, 154].
Оксспреналол*	Экскретируется в грудное молоко в меньшем количестве, чем другие БАБ, это может быть обусловлено высокой степенью

	связи с белками сыворотки (80%), что препятствует попаданию слегка щелочного препарата в относительно кислое молоко [104, 143, 158, 159].
Надолол *	Экскретируется в грудное молоко. Уровень надолола в 4,6 раз выше одновременного уровня в сыворотке матери [104,143,160].
Тимолол*	Экскретируется в грудное молоко в минимальных количествах [104,143,159].
Гидрохлортиазид***	Экскретируется в грудное молоко в минимальных количествах [161,162,163].
Спиронолактон ***	Показан при гиперальдостеронизме [143].

Примечание:

*Хотя не приводилось сообщений о дыхательных расстройствах, брадикардии и гипогликемии, у детей, чьи матери получали БАБ при лактации, необходимо мониторировать состояние ребенка для ранней диагностики возможной клиники, обусловленной блокадой β -адренорецепторов. Американская Академия Педиатров классифицирует пропранолол, тимолол, надолол, окспреналол, лабеталол как совместимые с грудным вскармливанием. Прием метопролола считается совместимым с кормлением грудью, хотя он накапливается в молоке; ацебуталол и атенолол не следует применять у кормящих женщин.

** Возможно назначение при тяжелом течении АГ, в сочетании с сахарным диабетом, заболеваниями почек.

*** Применение диуретиков (фуросемида, гидрохлортиазида и спиронолактона) может вызывать уменьшение образования молока.

Факт кормления грудью имеет ведущее значение при выборе препарата, однако в большинстве случаев возможно применение тех лекарственных средств, которые использовались и до родов. Одновременно контролируется уровень АД, при стойкой нормализации показателей антигипертензивная терапия прекращается.

В некоторых случаях, в течение первых дней после родов, возникает необходимость кратковременного назначения фуросемида женщинам с ПЭ из-за опасности развития отека легких [140].

В послеродовом периоде у женщин с сохраняющейся АГ необходимо воздержаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов из-за их способности повышать уровень АД.

Адекватно спланированных исследований по изучению влияния на новорожденного антигипертензивных препаратов, применяемых кормящей матерью, не проводилось. Однако достаточно точно установлены фармакокинетические принципы, в соответствии с которыми происходит распределение лекарственных препаратов в материнском молоке и воздействие их на ребенка. При попадании лекарственного препарата с молоком в организм новорожденного выраженность его действия будет зависеть от объема полученного им молока, продолжительности интервала между приемом матерью препарата и кормлением, от биодоступности препарата, а также от способности организма ребенка к его выведению [141].

Выраженность воздействия **метилдопы** на организм ребенка не велика. В целом прием препарата в период лактации считается безопасным.

Выявлено, что **атенолол** и **метопролол** легко переходят в грудное молоко и концентрируются в нем. **Лабеталол** и **пропроналол**, напротив, содержатся в молоке в небольших количествах [142].

При приеме **диуретиков** возможно уменьшение количества секретирующегося молока. **Антагонисты кальция** поступают в молоко, но, по-видимому, не оказывают значительного негативно воздействия на новорожденных детей.

Обнаруженная в грудном молоке концентрация **каптоприла** и **эналаприла** ничтожно мала. В связи с этим эксперты Американской академии педиатрии считают приемлемым применение данных препаратов в период лактации [143]. Однако в настоящее время клинических данных по применению каптоприла и эналаприла в период лактации еще крайне мало, поэтому следует избегать необоснованного назначения ингибиторов АПФ кормящим матерям.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II не рекомендованы для применения у кормящих матерей.

8. Отдаленный прогноз

Абсолютное большинство авторов сходится во мнении, что АГ в период беременности является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для самой женщины и для ее ребенка. В ходе исследования, изучавшего осложнения беременности и риск смерти от ИБС в дальнейшей жизни у 129290 рожавших женщин, установлено, что число госпитализаций по поводу ИБС и риск смерти от этого заболевания связаны с неблагоприятием в период первой беременности. Рождение ребенка с низким весом повышало у матерей риск развития ИБС в 1,9 раз. Преждевременные роды были ассоциированы с увеличением риска ССЗ в 1,8 раз. Значимо повышало риск наличие в анамнезе ПЭ. В случаях, когда в период гестации у женщин развивалась ПЭ, происходили преждевременные роды и рождался ребенок с низким весом, риск смерти от ИБС возрастал в 7 раз [27]. Результаты Норвежского популяционного когортного исследования (626 272 женщин, родивших живых детей от первой беременности в период с 1967 до 1992 гг.) показали, что в группе женщин с ПЭ в анамнезе наблюдался в 1,2 раза более высокий отдаленный риск смерти, чем у матерей с нормально протекавшей беременностью. При сочетании ПЭ и преждевременных родов общая летальность возрастала в 2,71 раза, а летальность от ССЗ – в 8,12 раз в сравнении с группой женщин с нормотензией и срочными родами [31].

Проведенный недавно мета-анализ продемонстрировал значимое повышение риска развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений у женщин, перенесших тяжелую ПЭ. Относительный риск развития АГ в этой группе составил 3,7 через 14 лет наблюдения, ИБС – 2,16 через 11,7 лет, инсульта – 1,81 спустя 10,4 лет, смерти – 1,49 через 14,5 лет [7].

Связь АГ беременных с высоким риском ССЗ в дальнейшей жизни можно объяснить общностью важных аспектов патофизиологии ПЭ и ССЗ. Исследователями приводятся доказательства, что у женщин с ПЭ в анамнезе

раньше, чем у их сверстниц, выявляются такие факторы риска ССЗ, как дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, дислипидемия [147, 148, 149].

В настоящее время нет единого мнения относительно прогностического значения различных форм АГ беременных. Результаты проспективного исследования, опубликованные в 1998г., свидетельствуют, что АГ в последующей жизни чаще развивалась у женщин с гестационной АГ в анамнезе (54%), чем у женщин с ПЭ (38%), эклампсией (14%) или нормотензией (14%) в период беременности. Кроме того, исследователи установили, что гестационная АГ часто является манифестацией латентной АГ, спровоцированной беременностью [39]. Опубликованные в 2003 году данные ретроспективного когортного исследования [42] также дают представление о том, что гестационная АГ является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития ССЗ. В самом крупном проспективном когортном исследовании, посвященном изучению влияния АГ беременных на отдаленный прогноз, авторами выявлена значимая положительная корреляция между АГ беременных и последующим развитием АГ как в группе женщин с ПЭ в период беременности, так и в группе гестационной АГ. Однако риск развития АГ у женщин, перенесших ПЭ, был выше, чем у пациенток с гестационной АГ в анамнезе (увеличивался по сравнению с группой контроля соответственно в 3,02 и 2,67 раза). Риск смерти от инсульта также оказался выше: в группе с ПЭ в анамнезе он увеличивался в 3,39 раз, а в группе гестационной АГ – в 2,23 раза. [43]

Единичные работы посвящены изучению влияния АГ беременных на отдаленный прогноз для ребенка. Установлено, что размеры новорожденного и степень раннего постнатального роста ребенка могут дать представление о будущих антропометрических параметрах взрослого и предсказать риск развития ожирения, сахарного диабета 2 типа и ССЗ в

последующей жизни [57]. Известно, что у женщин с АГ в период беременности чаще рождаются дети с низким весом. Данные когортного исследования, проведенного в Великобритании, показали отрицательную корреляцию между весом при рождении и значениями САД у наблюдаемых в возрасте 36-53 лет [59]. Результаты еще одного исследования, опубликованные в 2003г. [106], свидетельствуют, что 12-летние дети, родившиеся от матерей с ПЭ в анамнезе, имеют достоверное повышение уровня АД и концентрации эпинефрина в крови.

Таким образом, АГ беременных может рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ. Факт ассоциации АГ беременных с повышением риска ССЗ - важная информация для долгосрочных стратегий здравоохранения.

Женщина, перенесшая в период беременности гестационную АГ или ПЭ, в связи с повышенным кардиоваскулярным риском должна находиться под наблюдением. Необходим контроль за весом, уровнем АД, показателями липидного, углеводного обменов. Своевременное выявление сердечно-сосудистой патологии и назначение медикаментозной терапии позволит улучшить отдаленный прогноз.

Известно, что в настоящее время, к сожалению, отсутствует должная преемственность в ведении пациенток, имевших АГ в период гестации. Кроме того, у врачей, и, соответственно, у самих пациенток нет достаточной настороженности в отношении того, что наличие АГ в период беременности является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Вместе с тем, пациентки, имеющие в анамнезе АГ беременных, а также их дети, требуют в течение всей жизни активного врачебного наблюдения и, при необходимости, проведения профилактических и лечебных мероприятий. Необходимо создание системы преемственности ведения пациенток с АГ беременных в анамнезе между

службами родовспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической.

Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ. Москва. Медицина. 1989. 654 с.
2. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989. с.109.
3. Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:181–192.,
4. Villar J, Say L, Shennan A, et al./ Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia//*Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Jun;85 Suppl 1:S28-41.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА, 1997. 436 с.
6. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. July 2000. 38 p.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335: 974–982
8. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, et al/ Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies.// *BJOG.* 2008 Jun;115(7):842-50.
9. Samangaya R.A., Heazell A.P., Baker P.N./Hypertension in pregnancy//in *Maternal Medicine. Medical Problems in Pregnancy* edited by Greer I.A., Nelson-Piercy C., Walters B.N.J. Churchill Livingstone Elsevier, 2007, p.40-52.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества

по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, Москва, 2008, 32 стр.

11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: S1–S22.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Hypertension.* 2003;42:1206–1252.
13. AWMF-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2007 www.dggg.de.
14. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). (Review). *Hypertens pregnancy* 2001;20(1):9-14
15. Rath W., Fischer Th. /The Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy New Findings for Antenatal and Inpatient Care // *Dtsch Arztebl Int.* 2009 November; 106(45): 733–738.
16. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:767-73.
17. Levine RJ. et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg? (abstract) *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:225.
18. Lenfant C; National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy./ Working group report on high blood pressure in pregnancy.//*J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001 Mar-Apr;3(2):75-88.
19. Magee LA, Helewa ME, Moutquin JM et al./ Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. This guideline

has been reviewed and approved by the Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.//JOGC, 2008 March, S1-48

20. Lowe SA, Brown MA, Dekker G, et al/Guidelines for the management of hypertension disorders of pregnancy, 2008, Society of Obstetric medicine of Australia and New Zealand// Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009 Jun;49(3):242-6.
21. Mancia G, Backer G, Dominiczak A. et al./ 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)// European Heart Journal 2007 28(12):1462-1536
22. Mugo M., Govindarajan G., Kurukulasuriya L.R. et al. / Hypertension in pregnancy. //Curr. Hypertens.2005, Rep. 7: 348-354]
23. Chappel LC, Enye S, Seed P. et al/Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study.// *Hypertension*.2008;51(4):1002–1009
24. Vigil-De Gracia P., Montufar-Reuda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic chronic hypertension: maternal outcome// *Hypertens. Pregnancy*-2004.-23(3).-P.285-293.
25. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных // Артериальная гипертензия – 2006. - том 12 - №1 – с.7-15.
26. Podymow T., August P. Update on the Use of Antihypertensive Drug in Pregnancy//*Hypertension* 2008; 51:960-969
27. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births // *Lancet*. – 2001. – V.357. - P.2002–2006.
28. Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:96–101; Barton JR,

- O'Brian JM, Berganer WK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:979–983..
29. Smith GD, Harding S, Rosato M. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ.* 2000;320(7238):839–40,
 30. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2007;3(11):613–22.,
 31. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study // *BMJ.* – 2001. – V.323 (24). – P.1213-1217
 32. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005;366(9499):1797–803.
 33. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-254.
 34. Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community-based home-care program for the management of pre-eclampsia: an alternative. *CMAJ* 1993;149:829-34.
 35. Roberts J.M., Pearson G.D., Cutler J.A., Lindheimer M.D./ (2003) National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy// *Hypertens. Pregnancy.* 22(2): 109-127.
 36. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *AdvChronic Kidney Dis.* 2007;14:178–190.
 37. Berks D, Steegers EA, Molas M,/ Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia // *Obstet Gynecol.* 2009, Dec;114(6):1307-14 .

38. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*. 2005;293: 77–85.
39. Lindeberg S., Axelsson O., Jorner U. et al. Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension. //Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1998. – V.67. – P.605-609
40. Brown MA, Hague WM, Higgins J. /The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: Full consensus statement.// Austr N. Z. J. Obstet Gynecol. 2000;40:139–155.
41. Sibai BM. /Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count.// Am J Obstet Gynecol. 2004;103:981–991.
42. Malhotra M., Sharma J.B. et al. Eclampsia is not a sign of latent hypertension // *BMJ*. - 2003. - V.20. – P.989-1000.
43. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // *BMJ*. – 2003. – V.326. – P.845.
44. Bobrowski RA, Bottoms SF. Underappreciated risks of the elderly multipara. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1764-7.
45. Dildy GA, Jackson GM, Fowers GK, Oshiro BT, Varner MW, Clark SL. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:668-74.
46. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991;266:237-41.
47. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.

48. Hulsey TC, Levkoff AH, Alexander GR, Tompkins M. Differences in black and white infant birth weights: the role of maternal demographic factors and medical complications of pregnancy. *South Med J* 1991;84:443-6.
49. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:620-4.
50. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biauxque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:31-5.
51. Cnossen JS, Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:519-25.
52. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979-83.
53. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:133-8.
54. Abalos E., Duley L., Steyn D., Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002252
55. Brown M.A., Buddle M.L. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996;165:360—365.
56. Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514 e511—e519

57. Oslen M.H., Wachtell K., Herman K.L. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery with longstanding hypertension. A LIFE substudy // *Blood Pressure*. – 2002. – V.11. - 285-292.
58. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. /Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension?// *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:13-7.
59. Hardy R., Kuh D., Langenberg C., Wadsworth M.E.J. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort // *Lancet*. – 2003. – V.362. – P.1178-1183.
60. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: metaanalysis. *BMJ*. 2003;327:955–960.
61. Magee LA, von Dadelszen P, Chan S, Gafni A, Gruslin A et al. The control of hypertension in pregnancy study pilot trial. *BJOG* 2007;114:770,e13-20.
62. Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG). Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy No. 206 March 2008
63. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
64. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-63.

65. Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W. Nicardipine in pre-eclamptic patients: placental transfer and disposition in breast milk. *BJOG*. 2007;114:230–233.
66. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol*. 1994;84:354–359.
67. Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, Forman A, Skajaa K, Lindberg B, Lindeberg S, Marsal K, Andersson KE. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:872–878.
68. Casele HL, Windley KC, Prieto JA, Gratton R, Laifer SA. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. *J Reprod Med*. 1997;42: 378–381.
69. Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, Davey DA. Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol*. 1990;75:970–974.
70. Lindow SW, Davies N, Davey DA, Smith JA. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:1276–1281.
71. Rizzo G, Arduini D, Mancuso S, Romanini C. Effects of nifedipine on umbilical artery velocity waveforms in healthy human fetuses. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24:151–154.
72. Ales K. Magnesium plus nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:288.
73. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:308–309.

74. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:262–263.
75. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877–1890.
76. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:336 –338; discussion 338–340.
77. Magee LA. Drugs in pregnancy. Antihypertensives. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:827– 845.
78. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-3
79. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:792-4.
80. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002252.
81. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002863.
82. Caetano M, Ornstein M, von Dadelszen P, Hannah ME, Logan AG, Gruslin A, et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;23:61-74.
83. Churchill D, Bayliss H, Beevers G. Fetal growth restriction. *Lancet* 2000;355:1366-7.

84. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725-33.
85. Easterling TR, Carr DB, Brateng D, Diederichs C, Schmucker B. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001;98:427-33.
86. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Schaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
87. Lydakis C, Lip GYH, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
88. Rosenfeld JB, Bott-Kanner G, Boner G, Nissenkorn A, Friedman S, Ovadia J, et al. Treatment of hypertension during pregnancy with hydralazine monotherapy or with combined therapy with hydralazine and pindolol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;22:197-204.
89. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy; a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:759-65.
90. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2:753-756.
91. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162: 960-966; discussion 966-967.
92. Leather HM, Humphreys DM, Baker P, Chadd MA. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet*. 1968;2: 488-490.
93. Fidler J, Smith V, Fayers P, De Swiet M. Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1983;286:1927-1930.

94. Gallery ED, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyldopa. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1985;291:563–566.
95. Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:868–876.
96. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1655–1656.
97. Churchill D, Beevers G, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004451.
98. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1985;290:17–23.
99. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Pharmacological treatment of severe hypertension in pregnancy and the role of serotonin(2)-receptor blockers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:22–36.
100. Steyn DW, Odendaal HJ. Serotonin antagonism and serotonin antagonists in pregnancy: role of ketanserin. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55: 582–589.
101. Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery*. 1993;114:1148 –1152.
102. Grodski S, Jung C, Kertes P, Davies M, Banting S. Phaeochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J*. 2006;36:604–606.
103. Munshi UK, Deorari AK, Paul VK, Singh M. Effects of maternal labetalol on the newborn infant. *Indian Pediatr*. 1992;29:1507–1512.
104. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and lactation. Seventh Edition. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* //Lippincott Williams&Wilkins, 2005, 1858p

105. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol.* 1987;70: 323–327.
106. Tenhola S., Rahiala E., Martikainen A. et al. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V.88(3). – P.1217-1222.
107. Waterman EJ, Magee LA, Lim KI, Skoll A, Rurak D, von Dadelszen P. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. *Hypertens Pregnancy.* 2004; 23:155–169.
108. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ.* 1990;301:587–589.
109. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride—a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985;66:634–638.
110. Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioural teratogen in the human? *Early Hum Dev.* 1986;14:43– 48.
111. Schweitzer IL, Peters RL. Acute submassive hepatic necrosis due to methyl dopa. A case demonstrating possible initiation of chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1974;66:1203–1211.
112. Widerlov E, Karlman I, Storsater J. Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1980;303:1235.
113. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003;24:761–781.

114. Constantine G, Beevers DG, Reynolds AL, Luesley DM. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1136-42.
115. Rubin PC, Butters L, Low RA, Reid JL. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:543-7.
116. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, et al. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:505-10.
117. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л. Е., Мишина И.Е., Тумбаев И. В. /Артериальная гипертония беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению// *РКЖ* 2003; 6: 59-65.
118. Levin A. C., Doering P. L., Hatton R. C. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy* Levin A. C., Doering P. L., Hatton R. C. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy//*Annals of Pharmacotherapy*. 1994; 28(12): 1371–1378
119. Vermillion S. T., Scardo J. A., Newman R. B., Chauhan S. P. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy//*American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1999; 181: 4: 858–861.
120. И.М. Давидович, И.А. Блощинская, Т.А. Петричко Артериальная гипертония и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=9943>
121. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88:15–26.
122. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999;318:1332–1336.

123. Барабашкина А.В. Особенности течения, оптимизация лечения и прогноз артериальной гипертонии у беременных: Дис... д. м. н. // М., МГМСУ. - 2006. - 276 с.
124. Барабашкина А.В., Верткин А.Л., Ткачева О.Н. и др. Лечение артериальной гипертонии беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004; 4: 51-56.
125. Кобалава Ж. Д., Серебрянникова К. Г. Артериальная гипертония и ассоциированные расстройства при беременности//Сердце. 2002. № 5. С. 244–250.
126. Nevo O., Thaler I., Shik V., et al./ The effect of isosorbide dinitrate, a donor of nitric oxide, on maternal cerebral blood flow in gestational hypertension and preeclampsia.// Am J Obstet Gynecol 2003;188:1360—1365
127. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М., и др./ Клиническая эффективность антигипертензивной терапии пролонгированным нифедипином и бисопрололом беременных с артериальной гипертонией//Кардиология 2008; 48(4):29-33
128. Manninen A. Nifedipine reduces thromboxan A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy // Pharmacol Toxicol. – 1996. – 78(6). – P.387-391.,
129. Schauf B., Becker S., Abele H. et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy // Hypertens Pregnancy – 2005. – 24(1). – 17-27
130. Tranguilli A., Romanini C. Nifedipine, blood cells and blood reology //Calcium antagonists in the treatment of hypertension in pregnancy Ed. by A. Tranguilli and C. Romanini. Pantheon Publishing Group, 1999, p.138-145
131. Papatsonis DN, Bos JM, van Geijn HP et al. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor// Am J Ther. 2007 Jul-Aug;14(4):346-50.

132. King J.F., Flenady V., Papatsonis D., Dekker G., Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Jun; 43(3):192-8.
133. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S./Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy//Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD001449.
134. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. /Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. //N Engl J Med. 2006;354: 2443–2451.
135. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. /Losartan and fetal toxic effects. //Lancet. 2001;357:363.
136. Briggs GG, Nageotte MP./ Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol.// Ann Pharmacother. 2001;35:859–861.
137. Centers for Disease Control and Prevention. /Postmarketing surveillance for angiotensin- converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy—United States, Canada, and Israel, 1987-1995.//JAMA 1997;277:1193-4.
138. Buttar H.S./An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal placental circulation and perinatal development // Mol. Cell. Biol. - 1997. - V.176. - P. 61-71
139. Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., Van Assche F.A./ Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy // Obstet. Gynecol. - 1991. - V.78. - P. 128-135
140. Ascarelli M.H., Johnson V., McCreary H., et al./ Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. //Obstet Gynecol 2005;105:29—33.

141. Breitzka R.L., Sandritter T.L., Hatzopoulos F.K. /Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant. *J Hum Lact*//1997;13:155—158.
142. Atkinson H., Begg E.J. /Concentrations of beta-blocking drugs in human milk//. *J Pediatr* 1990;116:156].
143. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. // *Pediatrics* 2001;108:776—789.
144. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in Understanding of eclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2008;10:305–312.
145. Martin JW, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP-syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:914–934.
146. Rath W., Fischer Th. /The Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy New Findings for Antenatal and Inpatient Care // *Dtsch Arztebl Int*. 2009 November; 106(45): 733–738
147. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // *JAMA*. – 2001. – V.285. – P.1607-1612.
148. Laivuori H., Tikkanen M.J., Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – V.81. – P.2908-2911.
149. Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // *Hypertension*. – 2004. – V.43(4). – P.825-831.
150. Papatsonis D.N., Lok C.A., Bos J.M., et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:122—140.
151. Lunell HO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28: 597–599

152. Brown M.A., Buddle M.L., Farrell T., Davis G.K. /Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy.// *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1046—1050.
153. Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr.* 1989;114:478–480
154. White WB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37:387–390
155. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) and lactation: an update. *J Hum Lact.* 2000;16:152–155.
156. Devlin RG, Fleiss PM. Captopril in human blood and breast milk. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:110–113
157. Redman CW, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38:99
158. Sioufi A, Hillion D, Lumbroso P, et al. Oxprenolol placental transfer, plasma concentrations in newborns and passage into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:453–456
159. Fidler J, Smith V, De Swiet M. Excretion of oxprenolol and timolol in breast milk. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90:961–965
160. Devlin RG, Duchin KL, Fleiss PM. Nadolol in human serum and breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:393–396
161. White WB. Management of hypertension during lactation. *Hypertension.* 1984;6:297–300.
162. Werthmann MW Jr, Krees SV. Excretion of chlorothiazide in human breast milk. *J Pediatr.* 1972;81:781–783
163. Miller EM, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. *J Pediatr.* 1982;101:789–791

164. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – 3:CD002863.
165. Wichman K., Ryulden G., Karberg B.E. A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1984. – V.169. – P.90-94.
166. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонян З.А., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2004. - №1. – С.7-15.
167. DeCherney AH, Nathan L. a Lange medical book. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 9th Edition. McGraw-Hill. 2003, p.338.
168. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Sumner J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1858 p.
169. Thaler I., Amit A., Kamil D., Itskovitz-Eldor J. The effect of isosorbide dinitrate on placental blood flow and maternal blood pressure in women with pregnancy induced hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – V.12(4). – P.341-347.