

## ПРЕЕКЛАМПСІЯ: ТАКТИКА, СПРЯМОВАНА НА ЗАПОБІГАННЯ УСКЛАДНЕННЯМ

Зореслава Городенчук

Львівський національний медичний університет, кафедра акушерства і гінекології №2

Гіпертензія — це одне з найпоширеніших ускладнень вагітності, яке трапляється у 6–8% вагітних жінок. Прееклампсія, еклампсія та зумовлені ними ускладнення є однією з основних причин материнської смертності. Щороку у світі від прееклампсії та еклампсії гине близько 50 тисяч жінок; переважна більшість цих випадків припадає на країни з низьким рівнем медичної допомоги. За даними Американського товариства акушерів-гінекологів, специфічний для вагітності гіпертензивний стан трапляється у 5–8% усіх вагітностей, а еклампсія — у 0,05%. Перинатальна смертність при вагітності, ускладненій артеріальною гіпертензією, становить 35–300 випадків на 1000 новонароджених, що майже удвічі перевищує перинатальну смертність за відсутності цього ускладнення. За даними Австралійського товариства акушерів-гінекологів, 3–4% вагітностей у цій країні ускладнюються прееклампсією, 3–4% — гестаційною гіпертензією, а 1–2% вагітних жінок мають хронічну гіпертензію, яка розпочалася ще до вагітності. Кожні 20 з 1000 таких вагітностей закінчуються внутрішньоутробною загибеллю дитини або постнатальною смертю внаслідок недоношеності.

### Визначення

Пацієток із гіпертензією під час вагітності поділяють на 4 категорії:

*1. Жінки з нормальним до вагітності артеріальним тиском (АТ), в яких з'являється тривала гіпертензія, протеїнурія і набряки після 20-го тижня гестації. Це власне і є прееклампсія або індукована вагітністю гіпертензія. Помірна прееклампсія характеризується зростанням систолічного АТ на 30 мм рт. ст. та діастолічного — на 15 мм рт. ст., або абсолютними показниками АТ більше 140/90 мм рт. ст., мінімальною протеїнурією та наявністю патологічних набряків. Систолічний АТ понад 160 мм рт. ст. і діастолічний понад 110 мм рт. ст. з суттєвою протеїнурією (>5 г/добу) та симптоматикою ураження органів-мішеней свідчить про важку прееклампсію. На прееклампсію припадає 50–70% випадків гіпертензії під час вагітності.*

*2. Жінки з хронічною гіпертензією, яка була ще до вагітності. АТ понад 140/90 мм рт. ст., який виявляють раніше 20-го тижня гестації, не асоціюється з вираженою протеїнурією й ураженням органів-мішеней і спостерігається також після пологів.*

*3. Пацієнтки з хронічною гіпертензією, на яку нашарувалася прееклампсія; на цей стан припадає 15–30% випадків гіпертензивних розладів під час вагітності.*

*4. Транзиторна гіпертензія з АТ понад 140/190 мм рт. ст. без протеїнурії та симптомів ураження органів-мішеней. У таких випадках у жінок зі стабільно нормальним АТ виникає гіпертензія наприкінці вагітності, під час пологів і в перші 24 години після пологів, причому АТ повертається до норми у перші 10 днів після пологів.*

### Фактори ризику

Вважають, що є генетична схильність до прееклампсії, яка передається найімовірніше, за автосомно-рецесивним типом. Проте дискордантність щодо появи прееклампсії в монозиготних близнюків ставить під сумнів деякі генетичні постулати цього припущення. Можливо, що в цьому разі має значення поєднання батьківського і материнського факторів, оскільки відомо, що якщо чоловік народився

від ускладненої прееклампсією вагітності, то внутрішньоутробний розвиток його дитини також асоціюється із вищою частотою прееклампсії.

Про роль генетичних чинників певною мірою свідчить і той факт, що серед населення різних країн і народностей поширеність прееклампсії відрізняється. Наприклад, вона суттєво рідше трапляється у країнах Північної Європи порівняно з іншими країнами, натомість найвища її частота у країнах Східної та Західної Африки. За даними, отриманими у США, частота цього ускладнення вагітності серед чорношкірого населення удвічі вища, ніж серед жінок європейської раси.

Відомо також, що прееклампсія частіше трапляється в дуже молодих жінок та тих пацієнток, які наближаються до верхньої межі репродуктивного віку.

Імунна теорія базується на даних епідеміологічних досліджень про те, що прееклампсія частіше трапляється при першій вагітності, а зміна партнера для народження дитини асоціюється із зростанням ризику прееклампсії в жінок, в яких попередні вагітності не супроводжувалися цим станом. Тривале статеве співжиття з тим самим партнером до настання вагітності має певний протекторний ефект щодо прееклампсії, який можливо зумовлений появою в жінки “толерантності” до батьківських антигенів, які потрапляють в її організм зі спермою. Користування презервативом позбавляє співжиття такого протекторного ефекту, що впливає з факту вищої частоти прееклампсії в жінок, які користуються цим методом контрацепції. Водночас підтвердженням імунної теорії є факт, що прееклампсія частіше трапляється в жінок, у яких вагітність настала в результаті застосування деяких допоміжних репродуктивних технологій, зокрема, донації ооцитів або сперми.

Із зростанням ризику прееклампсії асоціюється також користування оральними контрацептивами, особливо якщо жінка приймає їх до настання першої вагітності. Очевидно, це зумовлене типовими побічними ефектами цих препаратів — індукцією гіпертензії і схильності до тромбозів.

Ризик прееклампсії визначають також особливості харчування (зокрема, є дані про протекторну роль морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот), достатнє надходження в організм мікроелементів (кофакторів багатьох ферментних реакцій) та інші ендо- і екзогенні фактори, зокрема, стрес. Високий вміст

#### Фактори ризику прееклампсії

*Перша вагітність у жінки*

*Вагітність у неодруженої жінки*

*Дуже молодий або старший вік жінки*

*Перша вагітність від іншого чоловіка в жінки, яка вже народжувала дітей*

*Багатоплідна вагітність*

*Міхурцевий занесок*

*Генетичні аномалії плоду (наприклад, трисомія)*

*Вагітність при застосуванні донорських ооцитів*

*Вагітність при застосуванні донорської сперми*

*Прееклампсія в індивідуальному анамнезі жінки*

*Прееклампсія в сімейному анамнезі жінки або батька її дитини*

*Есенціальна гіпертензія*

*Захворювання нирок*

*Ожиріння*

*Прегестаційний цукровий діабет*

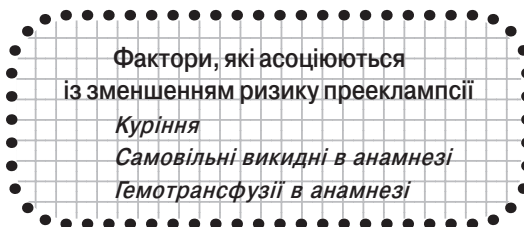
*Тромбофілія (наприклад, мутація генів фактору V Leiden або протромбіну)*

*Користування презервативом*

*Застосування оральних контрацептивів*

стероїдних гормонів, який виникає при надмірному емоційному навантаженні, може спричинити певні метаболічні зміни та урухомлення пускових механізмів прееклампсії. Це, зокрема, підтверджує той факт, що прееклампсія частіше трапляється в неодружених жінок.

Парадоксально, що прееклампсія рідше трапляється в жінок, які курять, які мали самовільні викидні або перенесли гемотрансфузії.



### Патофізіологія

Прееклампсію традиційно розглядають як захворювання плаценти, наслідки якого відчувають на собі і мати, і плід. Частою патогістологічною знахідкою при прееклампсії є неглибока інвазія трофобласту у спіральні артерії плаценти, що спричинює неспроможність плацентарних судин забезпечити такий кровоплин, як при нормальній вагітності. Ця знахідка, проте, не патогномонічна, оскільки трапляється також при ідіопатичній затримці розвитку плоду, яка не супроводжується жодними патологічними проявами в матері. Отже, взаємозв'язок гіперперфузії плаценти та відносної гіпоксії з багатосистемними ефектами прееклампсії остаточно не підтверджено.

У недавніх дослідженнях *Maynard et al.* виявили посилену продукцію у плаценті рецепторів тирозинкінази-1 (sFlt 1), які зв'язують ендотеліальний і плацентарний фактори росту. При введенні sFlt 1 вагітним самкам щурів у тварин виникала протейнурія, артеріальна гіпертензія і гломерулярний ендотеліоз, які нагадували типові прояви прееклампсії у людини, проте клінічне значення цього фактору невідоме.

Відомо, що характерні для прееклампсії зміни ендотелію випереджають появу клінічної симптоматики, проте ці зміни неспецифічні. Гломерулярний ендотеліоз виявляють лише в половини пацієток з наявністю критеріїв, які підтверджують діагноз, до того ж це має невелике клінічне значення, оскільки дослідження вимагає біопсії нирки. Аналогічні патогістологічні знахідки трапляються і при інших зумовлених вагітністю станах (зокрема, відшаруванні плаценти) і хронічних захворюваннях нирок.

Судинні зміни при прееклампсії — це гемоконцентрація і вазоспазм. При ураженні печінки розвивається HELLP-синдром (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets count*), при цьому прогноз для матері і плоду суттєво погіршується. Стіяка олігурія, спричинена гострим тубулярним некрозом, може призвести до гострої ниркової недостатності. Летальним ускладненням є, як звичайно, геморагічний інсульт.

Водночас теорія про те, що зменшення інтенсивності матково-плацентарної перфузії є ключовим моментом патогенезу прееклампсії, має певні суперечності. Зокрема, у дослідженні *Xiong X, Demianchuk N.N. et al.*, виконаному наприкінці 1990-х років в Альберті, аналіз 97 270 пологів засвідчив значущу асоціацію між прееклампсією та занадто великим для гестаційного віку плодом. На основі цих даних автори висувають теорію про материнсько-плодовий конфлікт, який спричинює появу симптоматики прееклампсії: підвищені вимоги плоду щодо забезпечення пластичним матеріалом у таких випадках не компенсуються спроможністю матері задовольнити ці вимоги без шкоди для власного організму. З цієї точки зору неадекватна плацентажія, погане харчування матері і деякі особливості генотипу плоду є незалежними чинниками, які підвищують ризик прееклампсії. Підтвердженням теорії про пріоритетне забезпечення плоду є загальновідомий факт, що при внутрішньоутробній загибелі плоду або при загибелі одного з близнюків при

багатоплідній вагітності симптоматика прееклампсії регресує. Водночас автори наголошують на тому, що в дітей, які народжуються від ускладненої прееклампсією вагітності, рідше трапляється дитячий церебральний параліч, до чого ймовірно спричинюють механізми, спрямовані на якнайповніше забезпечення в цій ситуації потреб плода. Концепція материнсько-плодового конфлікту підтримується теорією генетичного конфлікту вагітності, яку висунув наприкінці 1990-х років Девід Хейг. Теорія ґрунтується на тому, що генетичні набори матері і дитини різні, отже, їхні інтереси не завжди узгоджуються, що й зумовлює низку специфічних для вагітності станів (нудоту, блювання, коливання тривалості вагітності, прееклампсію).

Ключовим моментом тут вважають інтенсивний розвиток головного мозку у другій половині вагітності, для якого необхідне адекватне надходження через плаценту поліненасичених жирних кислот, зокрема, арахідонової, докозагексаєнової та ейкозапентаєнової (останні дві в організмі людини взаємно перетворюються одна в одну). Відомо, що під час нормальної вагітності рівні обох цих речовин у крові суттєво зростають, натомість при прееклампсії спостерігають суттєвий дисбаланс між докозагексаєновою та ейкозапентаєновою кислотами із практично нормальним рівнем першої та значущим зниженням рівня другої. Інакше кажучи, якщо надходження  $\omega$ -3-поліненасичених жирних кислот недостатнє, організм намагається компенсувати це забезпеченням в першу чергу відповідних рівнів докозагексаєнової кислоти, необхідної для плоду як пластичний матеріал для розвитку ЦНС. Сказане узгоджується з добре відомим фактом дисбалансу в системі простагландинів у жінок з прееклампсією: зниженням рівня простагландинів, субстратом для яких є ейкозапентаєнова кислота, та підвищенням рівня тромбоксанів, натомість при нормальній вагітності це співвідношення характеризується суттєвим переважанням простагландинів. Підвищення рівня фізіологічно активного тромбоксану-2, який має вазопресорні властивості й провокує вазоспазм — один з важливих патогенетичних компонентів прееклампсії. Заслугує уваги й той факт, що метаболізм  $\omega$ -3-поліненасичених жирних кислот при першій і наступних вагітностях відрізняється. З кожною наступною вагітністю переважання докозагексаєнової кислоти менш виражене, чим можна певною мірою пояснити факт асоціації прееклампсії з першою вагітністю.

### Клініка

Перше, що типово виявляють у жінок з прееклампсією, це безсимптомна гіпертензія. У пацієнтки можуть бути також локалізовані набряки і незначна протеїнурія, проте ізольовано інтерпретувати ці симптоми важко через їх низьку специфічність. Натомість високоспецифічними симптомами є генералізовані набряки, неврологічні симптоми (гіперрефлексія) та офтальмологічні (набряк диска зорового нерва), які свідчать про суттєве прогресування патологічного стану і вимагають невідкладного терапевтичного втручання. Загрозливими симптомами є поява петехій, біль у верхньому правому квадранті живота або епігастрії, зменшення діурезу, біль голови, сплутаність свідомості та розлади зору. Як звичайно, виражена симптоматика свідчить про важкий стан пацієнтки.

При прееклампсії можливе ураження очей різної важкості, інколи з відшаруванням сітківки. Відшарування сітківки при прееклампсії, як звичайно, білатеральне і серозне, а його патогенез полягає в ішемії судинної оболонки, яка виникає вторинно до спазму артеріол. У більшості пацієнток зір відновлюється спонтанно на фоні загальної терапії, хірургічне лікування не потрібне. Prado et al. описують випадок прогресуючого погіршення зору (жінка розрізняла лише тіні) в 27-річній пацієнтці з важкою прееклампсією при першій вагітності. При офтальмологічному обстеженні виявили відшарування сітківки. Зір відновився спонтанно водночас зі стабілізацією артеріального тиску після пологів.

### Ускладнення прееклампсії з боку матері

Еклампсія  
 Геморагічний інсульт  
 Крововиливи на різних рівнях спинного мозку  
 HELLP-синдром  
 Відшарування сітківки  
 набряк легень  
 Зупинка серцево-легеневої діяльності  
 Ускладнення прееклампсії з боку фето-плацентарного комплексу  
 Відшарування плаценти (ретроплацентарна гематома)  
 Олігогідрамніон  
 Дистрес плода  
 Затримка внутрішньоутробного розвитку плода

Рідкісним ускладненням прееклампсії та еклампсії є зупинка серцевої і легеневої діяльності. У цих випадках спостерігають підвищення рівня магнію у крові, гіпоксію, масивні крововиливи і інсульт. Наслідок для матері і плоду та ефективність реанімаційних заходів суттєво залежать від того, наскільки швидко відбулося розродження.

Еклампсія проявляється судомним нападом або комою в пацієнтки з прееклампсією. Екламптичні напади можуть бути вогнищеві моторні або генералізовані тонічно-клонічні. Дуже типова їх поява в перші 24 години після пологів. Нейропатологічні зміни при еклампсії включають дифузний набряк мозку, субарахноїдальні та субкортикальні крововиливи, невеликі геморагії, мікроінфаркти на різних рівнях спинного мозку. У багатьох пацієнток з еклампсією є зорові симптоми, які розвиваються вторинно до змін ока або зорових відділів кори головного мозку; певну роль тут відіграє і вазоспазм. У патогенезі еклампсії має значення також метаболічна та гіпертензивна енцефалопатія.

### Можливості скринінгу

Оскільки етіологія прееклампсії невідома, запобігти появі цього стану практично неможливо. Відомо, проте, що в низці ситуацій вона виникає частіше, що дає змогу виявити жінок групи ризику і ретельніше спостерігати за ними під час вагітності, щоб вчасно виявити небезпечну гіпертензію чи затримку розвитку плода, хоч така тактика неспроможна виявити всі випадки, оскільки, як відомо, прееклампсія може розвинутиися в кожній вагітній жінки.

Скринінгові тести для виявлення прееклампсії розробити важко через відсутність “золотого стандарту” для підтвердження діагнозу; загалом методів скринінгу, які виправдовували б себе економічно, поки що немає.

Переважна більшість скринінгових тестів, запропонованих з метою раннього виявлення прееклампсії, непридатні для застосування. Локальні набряки трапляються і при неускладненій вагітності, отже, цей симптом неспецифічний, натомість генералізовані набряки свідчать про суттєве прогресування патологічного процесу і є одним із критеріїв діагностики важкої прееклампсії. Протеїнурія з’являється, як звичайно, після гіпертензії, отже, засновані на її виявленні тести непридатні для ранньої діагностики прееклампсії. У двох проспективних дослідженнях за участю жінок з терміном гестації 24–34 тижні виявили, що концентрація альбуміну в сечі 11 мг/мл та більше мала чутливість у передбаченні прееклампсії лише 50%. Ви-

### **Вимоги до вимірювання АТ у вагітних пацієнток**

*Бажано застосовувати ртутний сфігмоманометр*

*Добирають манжетку відповідного розміру*

*АТ вимірюють у положенні пацієнтки сидячи після 10-хвилинного відпочинку*

*У стаціонарі можна вимірювати АТ в положенні пацієнтки лежачи на спині або на лівому боці, з рукою на рівні серця*

*Жінка не повинна курити або пити каву принаймні за 30 хвилин до дослідження*

значення вмісту білка в добовій сечі для скринінгу непрактичне. Запропоновано також тест з інфузією ангіотензину II, проте він незручний. Натомість тест з перевертанням (вимірювання тиску в положенні на лівому боці, а потім зразу ж після перевертання на спину) має невисокі чутливість, специфічність і позитивне передбачувальне значення<sup>1</sup>. Позитивне передбачувальне значення рівня сечової кислоти становить лише 33%. Корисності доплерографії маткових артерій у жінок групи низького ризику не підтверджено.

Найперспективнішим скринінговим тестом на прееклампсію є сфігмоманометрія з метою виявлення підвищеного артеріального тиску. За рекомендаціями АКАГ<sup>2</sup>, артеріальний тиск треба вимірювати в кожній вагітній пацієнтки при першому візиті, принаймні раз на 4 тижні в терміні гестації до 28 тижнів, через кожні 2–3 тижні до 36 тижнів і раз на тиждень у пізніших термінах вагітності. Важливо пам'ятати, що прееклампсія може розвинутися практично в кожній вагітній жінки, незважаючи на відсутність факторів ризику.

Треба, проте, зауважити, що низка чинників знижує передбачувальне значення отриманих при сфігмоманометрії результатів. Типовими є похибка апарата і техніки вимірювання. Крім того, у деяких жінок показники артеріального тиску суттєво коливаються зі зміною пози, наприклад, результат буде неточний, якщо тиск вимірювати в позі лежачи на спині. Важливо й те, що у другому триместрі вагітності АТ у нормі знижується, що доводиться враховувати в інтерпретації результатів. Отже, при сфігмоманометрії у вагітних жінок треба дотримуватися низки правил (таблиця).

### **Діагностика**

Традиційно в діагностиці прееклампсії застосовують критерії, запропоновані Робочою групою національної навчальної програми з контролю артеріального тиску у США (див. таблицю). Низка захворювань, які трапляються також у вагітних жінок, можуть супроводжуватися симптоматикою, яка нагадує прееклампсію. Перелік цих станів, з якими треба проводити диференціальну діагностику прееклампсії, подано в таблиці 1.

### **Лікування**

Незважаючи на те, що рандомізовані клінічні дослідження не засвідчили переваг раннього лікування прееклампсії, клінічний досвід доводить, що рання діагностика й адекватний пренатальний нагляд суттєво поліпшують прогноз при прееклампсії для матері і дитини, оскільки вони дають змогу своєчасно помітити прогресування цього стану і запобігти ускладненням.

<sup>1</sup> Докладно про ці статистичні поняття див.: Медицина світу, т. XIV, ч. 2, с. 128–134.

<sup>2</sup> Американська колегія акушерів-гінекологів.

### **Діагностичні критерії преєклампсії та еклампсії**

Систолічний артеріальний тиск (АТ) 140 мм рт. ст. і більше, діастолічний – 90 мм рт. ст. і більше при терміні гестації понад 20 тижнів у жінки з нормальним початковим АТ.

Протеїнурія з екскрецією 0,3 г і більше білка за добу (визначають у добовій сечі).

Важку преєклампсію діагностують за наявності одного або більше з переліку таких симптомів:

Систолічний АТ 160 мм рт. ст. і більше, діастолічний – 110 мм рт. ст. і більше при двох вимірюваннях з проміжком принаймні 6 годин у вагітної жінки, яка перебуває на ліжковому режимі.

Протеїнурія з екскрецією білка 5 г і більше (визначають у добовій сечі) або при показнику 3+ або більше при дослідженні двох окремих порцій сечі, зібраних з проміжком часу година або більше.

Олігурія з екскрецією менше 500 мл сечі протягом 24 годин.

Набряк легень або ціаноз.

Порушення функції печінки.

Розлади зору або мозкового кровообігу.

Біль в епігастрії або правому верхньому квадранті живота.

Зменшення кількості тромбоцитів.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плоду.

Діагноз еклампсії ставлять у випадку, якщо в жінки з преєклампсією, в якій раніше не було нападів, з'являється хоча б один великий судомний напад (*grand mal*).

(За ACOG Practice Bulletin on Diagnosis and Management Preeclampsia and Eclampsia, obstetrics and Gynaecology, January 2002)

Єдиним радикальним методом лікування преєклампсії є розродження. Розродження доцільно проводити в усіх випадках, коли плід життєздатний, а здоров'я матері під суттєвою загрозою. Ситуації високого ризику — це еклампсія, набряк легень, порушення функції нирок, відшарування плаценти, кількість тромбоцитів менш ніж 100 000, рівні АлАТ та АсАТ вдвічі вищі від верхнього показника норми з одночасним болем в епігастрії або правому верхньому квадранті живота.

При помірній вираженості симптомів преєклампсії і недоношеності плода рекомендують спостереження з ретельним моніторингом стану матері і плода. За рекомендаціями АКАГ, усіх жінок з уперше виявленою преєклампсією треба госпіталізувати, подальшу тактику ведення вирішують після обстеження. Амбулаторне спостереження є методом вибору лише для пацієнок з вагітністю, яка далека від доношеної, за умови ретельного спостереження, пунктуального виконання рекомендацій і негайної госпіталізації при погіршенні стану. При сумнівах щодо спро-

Таблиця 1.  
Стани, з якими треба проводити  
диференціальну діагностику преєклампсії

Аневризма черевної аорти
Ангіоневротичний набряк
Енцефаліт
Менінгіт
Гіпертироз, хвороба Грейвса
Гостра ниркова недостатність (іншої етіології)
Септичний шок
ДВЗ-синдром
Гостра жирова дистрофія печінки
Гемолітично-уремічний синдром
Склеродермія
Системний червоний вовчак
Тромбоцитопенічна пурпура
Первинні захворювання нирок
Феохромоцитома
Інтоксикація фенциклідіном
Наркоманія, особливо інтоксикація кокаїном
Синдром відміни

можності ретельного виконання рекомендацій лікаря пацієнтка повинна перебувати у стаціонарі.

Лабораторні дослідження (щотижня): підрахунок кількості тромбоцитів, рівні печінкових ферментів, ниркові тести, вміст білка в сечі за 24 або 12 годин. При підозрі на прогресування преєклампсії ці дослідження виконують частіше.

Жінки з важкою преєклампсією і далекою до доношеної вагітністю повинні перебувати у спеціалізованих центрах з досвідом ведення вагітності високого ризику. У цих випадках необхідне щоденне дослідження стану плода і виконання лабораторних тестів.

Важливий момент тактики — визначення терміну розродження. Його детермінують два чинники: 1) прогресуюче погіршення

стану матері; 2) погіршення стану плода з ризиком його внутрішньоутробної загибелі.

Негайне розродження в жінок з HELLP-синдромом, незалежно від гестаційного віку плоду, є доцільним заходом. При вагітності терміном до 32 тижнів у жінок з

### **Можливості лабораторних обстежень**

#### *Клінічний аналіз крові:*

*Анемія (мікроангіопатичний гемоліз, гемодилуція)*

*Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше 100 000/мл)*

*Підвищення рівня сироваткового креатиніну*

*Підвищення рівнів АсАТ (понад 72 МО/л), загального білірубину (понад 20,5 мкмоль/л), ЛДГ (понад 600 МО/л)*

#### *Коагулограма:*

*Нормальні показники: протромбіновий час, протромбіновий індекс, рівень фібриногену, продукти деградації фібриногену*

#### *Аналіз сечі:*

*Протеїнурія (визначити також вміст білка в добовій сечі)*



HELLP-синдромом можна пролонгувати вагітність лише в спеціалізованих центрах, за наявності інформованої згоди пацієнтки та лише у межах рандомізованих клінічних досліджень.

Таблиця 2.  
Рекомендації щодо лікування гіпертензивних станів під час вагітності

Категорія	Canadian Hypertension Society	National High Blood Pressure Education Programme Working group	Australian Society for Study of Hypertension
<b>Помірна гіпертензія</b>			
Показники АТ, при яких треба розпочинати лікування, мм рт. ст.	САТ > 149, або ДАТ >90	ДАТ >99	САТ >159 або ДАТ >89
Мета лікування (АТ, мм рт. ст.)	ДАТ 80-90	–	САТ >110
Препарати	Метилдопа, лабеталол, піндолол, окспренолол, ніфедипін	Метилдопа	Метилдопа, лабеталол, окспренолол, клонідин
Препарати, яких треба уникати	Інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II	Інгібітори АПФ	Інгібітори АПФ, діуретики
<b>Важка гіпертензія</b>			
Показники АТ, при яких треба розпочинати лікування, мм рт. ст.	САТ >169 або ДАТ >109	ДАТ >104	САТ >169 або ДАТ >114
Препарати	Гідралазин, лабеталол, ніфедипін	Гідралазин	Гідралазин, лабеталол, ніфедипін, діазоксид
<b>Судоми</b>			
Препарати для профілактики	Сульфат магнію	Сульфат магнію	Сульфат магнію, фенітоїн
Препарати для лікування	Сульфат магнію	Сульфат магнію	Діазепам внутрішньовенно

САТ — систолічний артеріальний тиск. ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

<sup>4</sup> Застосування інгібіторів АПФ асоціюється із зростанням частоти викиднів, внутрішньоутробної загибелі плоду, ниркової недостатності і вад розвитку нирок у новонароджених. Імовірно, що такі ж ефекти мають антагоністи рецепторів ангіотензину II.

<sup>5</sup> За іншими даними діуретики не є ефективні для запобігання важкій гіпертензії.

### **Схема спостереження при недоношеній вагітності і помірній преєклампсії**

Нестресовий тест та/або біофізичний профіль плоду раз на тиждень або двічі на тиждень (маловоддя, затримка розвитку плоду)  
Ультрасонографія раз на три тижні  
Занотовування частоти рухів плода пацієнткою

#### **Спосіб розродження**

У жінок з помірними проявами преєклампсії доцільно проводити пологи через природні родові шляхи у передбачений термін. Оптимального методу розродження в жінок із середньої важкості та важкою преєклампсією не встановлено. Кесарів розтин необов'язковий, рішення про абдомінальне розродження приймають суто індивідуально. Загалом вважають, що неефективність медикаментозної терапії є показанням до індукції пологів через природні родові шляхи; кесарів розтин обирають у випадках, коли є загроза життю матері або дитини.

#### **Медикаментозна терапія<sup>3</sup>**

Антигіпертензивна медикаментозна терапія зменшує ризик небезпечної для матері артеріальної гіпертензії і респіраторного дистрес-синдрому у плоду. З цією метою застосовують низку препаратів (див. табл. 3). Метою лікування є утримання діастолічного тиску на рівні 80–90 мм рт. ст.

#### **Застереження**

При одночасному застосуванні ніфедипіну і магnezії потрібні ретельний моніторинг нервово-м'язової функції і АТ  
Новонароджені матерів, які приймали атенолол, ацебутолол і метопролол, потребують ретельного спостереження з метою виявлення можливої бета-блокади.

#### **Рекомендації щодо лікування помірної гіпертензії під час вагітності**

(Canadian Hypertension Society)

##### **Металікування**

*Діастолічний АТ 80–90 мм рт. ст.*

##### **Препарат першої лінії**

*Метилдопа*

##### **Препарати другої лінії**

*Лабеталол*

*Піндолол*

*Оксспренолол*

*Ніфедипін*

##### **Препарати третьої лінії**

*Клонідин + гідралазин (проте віддають перевагу монотерапії)*

*Метопролол + гідралазин (проте віддають перевагу монотерапії)*

*Клонідин*

*Метилдопа + препарат другої лінії або гідралазин*

*Особливі показання (ниркова або серцева патологія)*

*Діуретики*

##### **Препарати, яких треба уникати**

*Інгібітори АПФ*

*Антагоністи рецепторів ангіотензину II*

<sup>3</sup> Див. також: Медицина світу, т. XIV, ч. 6, с. 404–417.

У новонароджених матерів, які отримували ацебутолол, атенолол і метопролол, інколи трапляються прояви бета-блокади: зниження АТ, зменшення частоти серцевих скорочень, тому вони потребують ретельного спостереження. Вплив антигіпертензивної терапії на подальший розвиток дітей докладно вивчали лише для метилдопи, небажаних ефектів при спостереженні за такими дітьми протягом 7,5 року не виявили. Проводили також невеликі аналогічні дослідження для атенололу і лабеталолу; даних щодо інших препаратів немає.

Питання щодо початку медикаментозної терапії є контроверсійним, оскільки відомо, що раннє лікування не поліпшує прогноз. Загалом не викликає сумнівів те, що лікування обов'язково повинні отримувати жінки з АТ понад 169/109 мм рт. ст., оскільки це запобігає геморагічному інсульту.

В одному з досліджень з'ясовано, що неонатальна смертність була вища у групі жінок, в яких середній АТ (систоличний + [2 x діастолічний]:3) перевищував 89 мм рт. ст. у другому триместрі і 109 мм рт. ст. у третьому триместрі. В іншому дослідженні межею, за якою зростала перинатальна смертність, був діастолічний АТ понад 95 мм рт. ст. за відсутності протеїнурії і 85 мм рт. ст. за наявності протеїнурії після 28 тижнів вагітності. У тих випадках, коли в жінок була гіпертензія до вагітності, критеріями ризику приєднання прееклампсії та затримки внутрішньоутробного розвитку плоду були діастолічний АТ понад 100 мм рт. ст. до 20 тижнів вагітності, гіпертрофія лівого шлуночка та рівень креатиніну понад 88,4 мкмоль/л.

Таблиця 3.

Рекомендовані дози антигіпертензивних препаратів при вагітності  
(Canadian Hypertension Society)

Стан, препарат	Доза
<b>Помірна гіпертензія</b>	
Метилдопа	500 мг двічі або тричі на день
Лабеталол	200–600 мг двічі або тричі на день
Оксспренолол	20–80 мг двічі або тричі на день
Піндолол	5–15 мг двічі на день
Ніфедипін	20–40 мг препарату з пролонгованою дією двічі на день
Клонідин	0,05–0,2 мг двічі або тричі на день
Гідралазин	10–50 мг двічі або тричі на день
<b>Важка гіпертензія</b>	
Гідралазин	5–10 мг внутрішньовенно (в/в) кожні 20 хвилин або інфузія зі швидкістю 0,5–10 мг/год.
Лабеталол	10–20 мг в/в кожні 10 хвилин (до 300 мг) або інфузія зі швидкістю 1–2 мг/хв.
Ніфедипін	10 мг перорально кожні 2–3 год.

Натомість в рандомізованому дослідженні, в якому вивчали активність метилдопи у зменшенні перинатальної смертності, критеріями включення вважали АТ 140/90 мм рт. ст. до 28 тижнів гестації та 150/95 мм рт. ст. у пізніших термінах. Отже, критеріями ризику є не лише величина АТ, але й наявність протеїнурії та залежність АТ від терміну гестації.

Лікування еклампсії включає контроль артеріального тиску в тих межах, коли не порушується авторегуляція мозкового кровообігу, зменшення набряку мозку і швидкий контроль і профілактику нападів.

Сульфат магнію є терапією першої лінії у запобіганні судомним нападам і їх лікуванні, оскільки він протидіє спазму мозкових судин, що і створює протекторний ефект. Дослідження, яке у 1995 році провела Eclampsia Trial Collaborative Group, виявило перевагу сульфату магнію при внутрішньом'язовому і внутрішньовенному введенні в запобіганні повторним нападам еклампсії порівняно з фенітоїном і діазепамом. У недавньому кохрейнівському огляді вказують на суттєве зниження материнської смертності при застосуванні магnezії. Значуще зниження частоти відшарування плаценти в пацієнток, які отримували магnezію, а також випадків смерті від ниркової недостатності, тромбоемболій та інфекційних ускладнень свідчить про існування альтернативних механізмів дії цього препарату. У дослідженні Magpie довели суттєві переваги користі сульфату магнію у профілактиці еклампсії над ризиком його застосування: частота судомних нападів при застосуванні цього препарату зменшувалася удвічі. Треба зазначити, що понад дві третини учасниць дослідження Magpie були з країн з низьким рівнем медичної допомоги та високим рівнем перинатальної смертності. У цьому дослідженні навантажувальна доза магnezії була 4 г, а швидкість внутрішньовенного введення обмежувалася 1 г/год.; при внутрішньом'язовому введенні навантажувальна доза становила 10 г з подальшим введенням 5 г через кожні 4 години. Застосування сульфату магнію в таких дозах, які суттєво нижчі, ніж в інших рекомендаціях, було достатньо безпечним і не вимагало визначення концентрації магнію у крові. Все ж доцільність застосування цього препарату у всіх пацієнток з прееклампсією сумнівна.

Пацієнтки з перенесеною прееклампсією потребують ретельного спостереження протягом тривалого часу після пологів, оскільки описано випадки судомних нападів навіть через 26 днів після народження дитини.

### **Прогноз щодо наступних вагітностей і можливості профілактики**

Жінок, які перенесли прееклампсію, найбільше цікавить питання, чи може трапитися таке ускладнення при наступних вагітностях. Відомо, що частота повторної прееклампсії коливається в широких межах: від 5–8% при появі перших симптомів наприкінці вагітності до 25% при виникненні цього стану на ранніх термінах гестації. З метою запобігання прееклампсії при наступній вагітності Австралійське товариство з вивчення гіпертензії у вагітних рекомендує призначати низькі дози аспірину жінкам з прееклампсією при попередній вагітності, в яких розродження відбулося у терміні гестації менше 32 тижнів або в яких була внутрішньоутробна загибель плоду. Приймання аспірину по 60–150 мг/день починаючи з 14-го тижня вагітності і до пологів дає змогу зменшити частоту появи прееклампсії на 15%, проте для того, щоб запобігти одному такому випадку, 90 жінок приймають лікування без потреби. Треба зауважити, що доцільність профілактичного застосування аспірину не знаходить однозначної підтримки ще й через ту причину, що асоціюється із зростанням ризику передчасного відшарування плаценти. У великих багаточисельних дослідженнях клінічно значущих збільшення маси тіла у новонароджених та тривалості вагітності при застосуванні низьких доз аспірину в жінок гру-

пи ризику прееклампсії та гестаційної гіпертензії не виявили. Рутинно призначати аспірин з метою профілактики низької маси тіла новонароджених та передчасних пологів не рекомендують.

Імовірно, що прееклампсії запобігає приймання антиоксидантів (вітаміну С по 1000 мг на день, вітаміну Е по 400 мг на день), проте для підтвердження цього потрібні великі рандомізовані дослідження. Незважаючи на припущення, що подібний ефект має кальцій, у великих дослідженнях це не підтвердилося. Є повідомлення про можливий профілактичний ефект морських продуктів (завдяки високому вмісту поліненасичених жирних кислот), певне значення може мати і уникнення чинників, які є можливими пусковими моментами прееклампсії (алкоголь, рафіновані вуглеводи, насичені жирні кислоти тощо).

### Віддалені наслідки

Всупереч традиційним уявленням про те, що проблема прееклампсії вичерпується розродженням, тепер вважають, що цей стан суттєво позначається на всьому подальшому житті жінки та асоціюється із зростанням ризику артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань і розладів мозкового кровообігу в майбутньому. У великому норвезькому дослідженні виявили, що в жінок, у яких прееклампсія з'являлася раніше 37 тижнів гестації, ризик смерті від серцево-судинних причин протягом наступних 13 років зростає у 8 разів. Враховуючи молодий вік жінок, у яких виникає це ускладнення, згадані дані заслуговують особливої уваги. Крім того, у шотландському дослідженні виявили, що прееклампсія та гестаційна гіпертензія асоціюються із зростанням ризику артеріальної гіпертензії в майбутньому, а жінки, які перенесли прееклампсію, мають вищий ризик смерті від інсульту. Тому доцільно рекомендувати всім жінкам, які перенесли прееклампсію, регулярно проходити обстеження з метою оцінки серцево-судинного ризику (яке передбачало б щорічне вимірювання артеріального тиску, визначення рівнів ліпідів і глюкози у крові натще принаймні раз на кілька років) та дотримуватися здорового способу життя, щоб запобігти віддаленим наслідкам прееклампсії.

### Література:

1. Brown M. A. Preeclampsia: a lifelong disorder. // *Med J Aust.* 2003 Aug 18;179(4):182-3 ACOG Practice Bulletin on Diagnosis and Management Preeclampsia and Eclampsia. // *Amer. Fam. Physician.* July 15, 2002
2. Prado R.S. et al. Retinal Detachment in Preeclampsia. // *Arq. Bras. Cardiol.* 2002 Aug, 79(2) 183-6. Da Silva O.P. Prevention of Low Birth Weight/Preterm Birth. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.* Ottawa: Health Canada, 1994; 38-50.
3. To W.K., Cheung RTF. Neurological Disorders in Pregnancy. // *HKMJ* 1997(Dec.); 3(4), 400-408. Brooks M.B. Pregnancy, Preeclampsia. // *www.eMedicine.com.* Sept. 10, 2001.
4. Rey E., LeLeroier J., Burgess E. et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacological treatment of hypertensive disorders in pregnancy. // *Can. Med. Assoc. J.* 1997(Nov. 1); 157 (9), 1245-1254.
5. Wooley R.J. Definitions of Preeclampsia. // *www.OBGYN.net*
6. Odent M. Hypothesis: Preeclampsia as a Maternal-Fetal Conflict. // *MedGenMed* September 5, 2001. <http://www.medscape.com/Medscape/GeneralMedicine/journal/2001/v03.n05/mgm0905.01.odent/m-01.htm>
7. Warden M., Euerle B. Preeclampsia (Toxemia of Pregnancy). // *www.eMedicine.com,* may 13, 2003.
8. Roberts et al. Preventing and treating eclamptic seizures. // *BMJ:* 2002(21 Sept.); 325; 609-610
9. Screening for preeclampsia. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services,* 2<sup>nd</sup> Edition. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.