

УДК 618.3-008.6(.001)

DOI: 10.12737/23261

## ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ В АКУШЕРСТВЕ

К.Ю.Стокоз, Д.С.Лысяк

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

## РЕЗЮМЕ

Преэклампсия/эклампсия является одним из тяжелых осложнений беременности современного акушерства. В статье приведены исторические данные по изучению преэклампсии и эклампсии, начиная с 4 века до н.э. Представлена эволюция терминологии. По мере развития медицинской науки появлялись новые теории этиологии и расширялись представления о патогенезе. Отражен вклад отечественных ученых в совершенствовании методов диагностики, лечения и профилактики этого осложнения беременности. Достижения современной акушерской науки позволяют прогнозировать преэклампсию с ранних сроков беременности. Несмотря на длительную историю изучения проблемы, многие аспекты остаются нерешенными.

*Ключевые слова: преэклампсия, эклампсия.*

## SUMMARY

## HISTORY OF STUDY OF PRE-ECLAMPSIA AND ECLAMPSIA IN OBSTETRICS

K.Yu.Stokoz, D.S.Lysyak

*Amur State Medical Academy, 95 Gor/kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Pre-eclampsia/eclampsia is one of the most serious pregnancy complications in modern obstetrics. The article presents the historical data about the study of pre-eclampsia and eclampsia since the 4th century BC. The evolution of terminology is presented. According to the development of medical science there appeared a new theory of the etiology and the conception of pathogenesis developed. It shows the contribution of Russian scientists to improve methods of diagnosis, treatment and prevention of this complication of pregnancy. The achievements of modern obstetric science allow to predict pre-eclampsia from early pregnancy. Despite long history of studying, many aspects of this problem still remain unresolved.

*Key words: pre-eclampsia, eclampsia.*

Несмотря на то, что эклампсия известна с древнейших времен, изучение ее неотрывно связано с развитием акушерства. Научный подход к проведению исследований и улучшение диагностических возможностей позволило предложить несколько гипотез патогенеза эклампсии, совершенствовать методы лечения. Однако, материнская смертность у женщин с эклампсией остается высокой и занимает ведущее место в ее структуре. Поэтому интерес ученых к изучению преэклампсии (ПЭ)/эклампсии и ее осложнений не снижа-

ется.

Эклампсия известна с древних времен. Ещё в 4 в. до н.э. Гиппократ описывал заболевание беременных, симптомы которого он сравнивал с эпилепсией. Вплоть до начала XVIII столетия считали, что эклампсия – это специфическая форма эпилепсии, возникающая во время беременности и родов, лишь в 1763 году французский акушер Соваж выделил эклампсию беременных.

Изменить устоявшееся мнение помогли исследования английского врача J.C.W.Lever. В 1843 году вышла в свет его работа, где было опубликовано, что развитию судорожного синдрома в родах часто предшествует протеинурия. Он сделал вывод, что для эклампсии характерны не только альбуминурия, но и отеки, пигментные пятна и головные боли. Данные клинические симптомы были описаны как предвестники эклампсии, высказано мнение, что эклампсию можно прогнозировать [41].

Одним из первых отечественных ученых, изучавших этиологию и патогенез эклампсии, был Н.И.Пирогов. В 1847 году на заседании Пироговского фрейера он доложил свою работу «Об альбуминурии при эклампсии» [23].

В дальнейшем появился новый термин «нефропатия беременных», который ввел М.Н.Lohlein после описания в 1886 году немецким терапевтом E.V.Leyden «почки беременных» [42]. Термин «преэклампсия» предложил С.Д.Михнов в 1898 году, описывая клинические предвестники эклампсии [15].

В конце XIX века первое место занимала теория о нарастании специфических токсинов беременности, продуцируемых в плаценте. Суммируя данные литературы и проведя собственные исследования, в 1905 году J.B.DeLee сделал вывод, что эклампсия является результатом действия токсинов крови на нервные центры матери. Позже немецкий гинеколог W.A.Freund предложил термин «токсикоз» или «токсемия беременных» [32].

Поиск специфических токсинов не увенчался успехом, поэтому был предложен термин «гестоз» (от лат. gestatio – беременность) [53]. В 1972 году Американское общество акушеров-гинекологов, существовавшее ранее название «токсемия беременных», заменило термином «EPH-gestosis». В 1985 году Пленум Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов ввел термин ОПГ-гестоз. В 1996 году на пленуме межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН и Российской ассоциации акушеров-гинекологов было принято решение использовать термин «гестоз».

В 1994 году вышла Международная классификация болезней десятого пересмотра, в которой, термин «гестоз» заменен на «гипертензивные расстройства во время беременности», что наиболее полно отражает этиопатогенез ПЭ/эклампсии.

Триаду симптомов токсикоза беременных – артериальная гипертензия, протеинурия, отеки описал в 1913 году немецкий акушер W.Zangemeister, которые в дальнейшем получили название «триада Цангемейстера». По его мнению, «ядовитым веществом» при позднем токсикозе является вода [56].

В 1950 году P.M.G.Russel в обзорной статье подвел итоги по изучению ПЭ/эклампсии первой половины XX века, в то время предлагалось несколько теорий патогенеза ПЭ. Многие ученые того времени связывали развитие ПЭ с сахарным диабетом, основная роль отводилась повышению глюкозы в крови [50].

В серии исследований G.Van S. Smith, и O.W.Smith показано, что в развитии ПЭ имеется глубокий гормональный дисбаланс в виде низких уровней эстрогенов и прогестерона в крови [50].

В 1948 году J.C.Beker рассматривал ПЭ как дезадаптацию кровеносной системы во время беременности. Он высказал мнение, что маточная гипертензия обусловлена несовершенством васкуляризации мышц или чрезмерным растяжением органа, что приводит к сопротивлению кровотоку в матке и гипертензии при попытке поддерживать адекватный кровоток в плаценте [25].

Следует отметить «теорию невроза», выдвинутую в 1933 году F.J.Browne, которую рассматривали как «ранний предвестник повышения артериального давления» [50].

В 1952 году W.J.Deckmann и соавт. экспериментально показали, что ПЭ развивается при введении хлорида натрия, то есть соли. В период с 1950 по 1952 гг. проведены исследования, посвященные гормональной функции плаценты, а именно синтезу кортизола и АКГГ-подобных гормонов. Суммируя полученные данные, Н.М.Сегеу сделал выводы, что плацента прямо или косвенно может быть источником гормонов, ответственных за удержание соли, что приводит к повышению артериального давления и развитию ПЭ [27].

В 50-х годах XX века опубликовано большое число работ, посвященных патогенезу токсикоза беременных. Высказывался вариант, согласно которому гипертензия возникает вследствие маточно-почечного рефлюкса, вызванного перерастяжением беременной матки [45, 54].

В дальнейшем большое внимание уделялось нейрогенной теории развития позднего токсикоза беременных. Л.С.Персианинов и А.И.Николаев рассматривали поздний токсикоз беременных как кортико-висцеральное заболевание, имеющее черты невроза [16, 17]. В 1961 году С.А.Ringrose называл токсикоз психосоматическим заболеванием [49].

И.Ф.Жордания в 1964 году описывал поздний токсикоз беременных, как извращенную реакцию организма вследствие истощения коры головного мозга под

воздействием импульсов с интерорецепторов матки [8].

В 1968 году по результатам клинических наблюдений В.И.Грищенко сообщил, что тяжелейшая водянка не переходит в другие формы позднего токсикоза беременных, моносимптомная гипертензия остается без других проявлений этого осложнения, а эклампсия может возникнуть без отеков, гипертензии и протеинурии [6].

В 70-х годах XX века J.S.Scott, D.M.Jenkins вплотную занялись изучением иммунного фактора. В своей работе они сообщили, что заболевания с неизвестной этиологией имеют иммунологическую основу, поэтому целесообразно тщательно рассмотреть возможность развития ПЭ с иммунным фактором. Они провели большой объем исследований и анализ ранее проведенных научных работ, доказывающих иммунную этиологию ПЭ [53].

Согласно концепции И.П.Иванова, токсикоз беременных является по своей природе полиэтиологичным [12]. Л.С.Волкова, М.А.Петров-Маслаков, Л.Г.Сотникова, П.Г.Жученко доказали, что перестройка кортико-висцеральных взаимоотношений и развитие системных поражений носит вторичный характер. Они считали, что поздний токсикоз – это результат нарушения адаптационного иммунитета беременных [9, 19].

В 1972 году J.Brosens опубликовал данные, что при ПЭ наблюдаются признаки задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта в 16-18 недель гестации, в результате миометральные сегменты спиральных артерий сохраняют среднюю (мышечную) оболочку, эндотелий, эластические мембраны, а главное – узкий просвет. Эти изменения приводят к развитию эндотелиоза в спиральных артериях [26].

Е.М.Вихляева установила, что при позднем токсикозе беременных развивается гиповолемия, обусловленная выходом жидкой фракции крови из сосудистого русла в ткани [4].

В 1978 году С.W.G.Redman и соавт. опубликовали статью, посвященную исследованиям главного комплекса гистосовместимости (HLA) и предложили гипотезу, что ПЭ развивается у женщин гомозиготных и имеющих рецессивные гены по системе HLA [47].

И.И.Бенедиктов рассматривал токсикоз беременных как сложный симптомокомплекс с разнообразными клиническими проявлениями. Механизм его развития зависит от состояния регулирующих систем матери и плода, опосредованно замыкающихся через плаценту, а также от иммунологической реакции материнского организма на развивающийся плод. Ведущим звеном патогенеза является генерализованный и региональный ангиоспазм, вызывающий гипертензию, гипоксию тканей, повышение проницаемости сосудистой стенки, изменения тканевого обмена, развитие дистрофических процессов в тканях, особенно в мозговой, почечной и печеночной. Резкое нарастание мозговых симптомов связано с отеком мозга, спазмом сосудов, дефицитом кровоснабжения мозга, повышением внутричерепного давления и гипоксией [2].

В 80-х годах XX века большое значение уделялось

изучению маточно-плацентарного кровотока. Некоторые авторы нарушение маточно-плацентарного кровотока относят к первичному патофизиологическому механизму гестоза, другие – как вторичный процесс, обусловленный генерализованным спазмом сосудов, в том числе спиральных и аркуатных артерии матки [3, 7, 36].

Э.Р.Баграмян и соавт. в 1987 году пришли к выводу, что при гестозе нарушается транспортная, трофическая, метаболическая и эндокринная функции плаценты [3]. Ранее Р.И.Арифханов определил, что снижение кровообращения в плаценте при гестозах уменьшает роль плаценты как иммунобиологического барьера [1].

Публикуется большое число исследований, посвященных иммунологическим изменениям во время беременности, осложненной гестозом. V.Sridamac применением моноклональных антител обнаружил снижение клеточной иммунной реактивности при гестозах. Количество Т-хелперов и Т-супрессоров пропорционально уменьшалось, отношение этих субпопуляций не отличалось от такового при неосложненной беременности [55].

Как показали исследования Р.М.Хаитова и М.Ш.Вербицкого, плацента не является барьером, совершенно непроницаемым для клеток. Была доказана возможность перехода через плаценту эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, клеток трофобласта и других эмбриональных антигенов. Следовательно, при гестозах снижается роль плаценты, как иммунобиологического барьера, что способствует сенсибилизации организма матери к антигенным структурам плодного яйца. Об этом свидетельствовали данные о возрастающей продукции анти-HLA антител, увеличении числа сенсибилизированных лимфоцитов, противотканевых и антиплацентарных антител [3, 22].

Т.С.Быстрицкая у беременных с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными, выявила подавление миграции лейкоцитов к плацентарным антигенам при использовании теста торможения миграции лейкоцитов, что связано со снижением клеточной иммунной реактивности [3].

В 1996 году O.Genbasev и соавт. опубликовали исследование, в котором смоделировали нарушение инвазии цитотрофобласта в лабораторных условиях. Основной причиной этих нарушений являлась гипоксия, которая приводила к изменению баланса между пролиферацией и дифференцировкой цитотрофобласта, нарушению экспрессии интегрин альфа-1, к активации на клетках эндотелия пуловина молекул адгезии и, как следствие, к миграции в их сторону лейкоцитов [37]. В это же время Н.Р.Schobel и соавт. провели исследования и сделали вывод, что преэклампсия – это состояния симпатической гиперреактивности [52]. В этом же году вышла статья J.Duda «Preeclampsia. Stillan Enigma» («Преэклампсия. Все еще загадка»), в которой наиболее полно отражены этиология, патогенез, лечение и ведение беременности [34].

В дальнейшем проведено большое количество ис-

следований, посвященных изучению роли биологически активных веществ в патогенезе ПЭ: фактора некроза опухоли, эндотелина, серотонина, прокальцитонина [28, 31, 44].

В последние годы большое внимание уделяется поиску маркеров ПЭ. А.Hunter и соавт. сообщили о значительном увеличении концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови за несколько недель до клинических проявлений ПЭ [39]. С.Lam и соавт. определили высокий уровень специфического растворимого рецептора-1 (sFlt-1) и низкий свободного фактора роста плаценты и СЭФР в сыворотке крови. Исследования показали, что концентрация sFlt-1 изменяется за несколько недель до клинической манифестации ПЭ. Предложено использовать sFlt-1 в качестве скринингового маркера ПЭ [40].

В 2012 году Т.Ю.Иванец и соавт. показали, что для ранней диагностики угрозы развития преэклампсии необходимо определять уровень sFlt-1, плацентарного фактора роста (PIGF) и их отношение одновременно с проведением пренатальной диагностики [11].

Л.Е.Mignini выявил повышение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови у женщин с развившейся впоследствии ПЭ [46]. А.CondeAgudelo и соавт. проанализировали шесть исследований, направленных на выявление гомоцистеина с целью прогнозирования развития ПЭ. При значении гомоцистеина более 5,5 ммоль/л чувствительность метода – 36%, специфичность – 88%. В связи с низкой чувствительностью был сделан вывод, что концентрация гомоцистеина не может быть использована для прогнозирования ПЭ [30].

В настоящее время изучение ПЭ проводятся на генном уровне. Исследования P.L. Zusterzeel и соавт. показали, что уровень глутатион-S-трансферазы-пи-1 (GSTP1) ниже в плацентах женщин с ПЭ, чем у женщин с физиологической беременностью. При сравнительном протеомном анализе исследуемых плацент установлено увеличение экспрессии глутатион-S-трансферазы (GST) в плацентах женщин с ПЭ [13, 57].

М.М.Зиганшина и соавт. выявили, что гуморальный ответ на антигены эндотелиальных клеток является подтверждением выраженной эндотелиальной активации, которая служит одним из основных патогенетических факторов ПЭ [10].

Особый интерес для дальнейших исследований представляет поиск значимых ассоциаций между однонуклеотидными генетическими полиморфизмами в генах GPX и развитием ПЭ с учетом влияния на уровень экспрессии генов и активность кодируемого фермента. Это имеет значение в возможности расчета индивидуального риска ПЭ на основании данных о наличии сочетаний разных полиморфизмов в генотипе женщины [13].

До начала XX века основными методами лечения ПЭ были кровопускание, морфин, хлороформ, диуретики, трибромэтанол. Наиболее эффективным методом лечения ПЭ считалось прерывание беременности [56].

Существенного сдвига в лечении преэклампсии добился профессор В.В.Строганов. В 1898-1914 годах он опубликовал 26 научных работ, в которых приводил опыт лечения эклампсии. Материнскую смертность от эклампсии ему удалось снизить до 2,7%. Предложен алгоритм лечения эклампсии: создание лечебно-охранительного режима для устранения внешних раздражителей; понижение раздражительности, предупреждение и устранение припадков эклампсии (посредством насыщения организма наркотическими средствами – морфином и хлоралгидратом); ускоренное и бережное родоразрешение; поддержание и регуляция функций жизненно важных органов, в первую очередь, снижение артериального давления и нормализация кислотно-основного состояния крови [21].

В 1937 году Г.Г.Гентер писал, что наилучшим средством для лечения ПЭ является магния сульфат [5].

В 1934 году Д.П.Бровкин впервые применил магния сульфат для лечения эклампсии, исходя из того, что это средство позволяет купировать экламптические припадки и предупредить их развитие. В 1948 году Д.П.Бровкин подвел итоги применения магния сульфата на основании 967 наблюдений и сообщил о снижении материнской смертности при эклампсии до 3,5% и мертворождения до 8%, что явилось большим достижением для практического акушерства. Внедрение магния сульфата в схему лечения тяжелых форм позднего токсикоза имело огромное значение. Он дал возможность отказаться от частого применения наркотических средств (хлороформ, эфир, хлоралгидрат) в пользу более безопасных и щадящих способов достижения пролонгированного лечебно-охранительного режима. Была снижена опасность осложнений, связанных с применением самих наркотических средств, их отрицательными последствиями со стороны функции печени, почек, сердечной деятельности. Способ лечения эклампсии магния сульфатом применялся в Европе и в США [18].

В послевоенные годы основным способом борьбы с эклампсией был усовершенствованный профилактический метод В.В.Строганова, дополненный методом Д.П.Бровкина. В основе их лежало планомерное введение наркотических средств и магния сульфата [14]. В последующем предпочтение отдавали аминазину, дроперидолу, диазепаму. Были проведены многоцентровые исследования, посвященные сравнительной оценке действия магния сульфата и других противосудорожных препаратов, которые показали, что магния сульфат имеет преимущество в лечении и в профилактике эклампсии по сравнению с диазепамом и фенитоином, внутривенное введение превосходит плацебо в профилактике судорог при тяжелом гестозе [43].

В 60-х годах были опубликованы работы по изучению действия метилдопы и хлортиазида с целью лечения артериальной гипертензии и у беременных женщин с ПЭ [29, 38]. Вторая половина 60-х годов и все последующее десятилетие характеризовалось дальнейшим интенсивным изучением механизмов развития позднего токсикоза беременных и совершенствованием

способов лечения. Успехи фармакологии, анестезиологии, реаниматологии, патофизиологии и иммунологии существенно изменили представление о возможностях профилактики и лечения эклампсии и обусловили дальнейшее снижение частоты эклампсии и связанной с ней материнской и перинатальной смертности [14].

В 70-е годы в нашей стране проводились исследования по тактике родоразрешения и послеродовой реабилитации у женщин с гестозом. Установлено, что роды являются стрессовым фактором, усугубляющим тяжелое состояние вплоть до эклампсии, кровоизлияния в мозг, острой почечной недостаточности. Ведение родов должно быть направлено на достижение четырех целей: длительная поэтапная анальгезия, контролируемая относительная гипотония, регуляции сократительной деятельности матки, обеспечение жизнестойкости плода [14].

В 1980 году С.W.G.Redman опубликовал статью, в которой оценивалась эффективность применения гипотензивных препаратов для лечения ПЭ, наиболее эффективным препаратом являлся метилдопа. Автор указывал на безопасность применения бета-адреноблокаторов для плода. Диуретики он рекомендовал применять только при сердечной недостаточности [48].

Многие ученые исследовали механизм действия магния сульфата. В 1989 году М. Sadeh опубликовал исследование, в котором он пришел к выводу, что ионы магния являются антагонистами ионов кальция, но все же остаются вопросы действия магния на сосуды головного мозга [51].

До настоящего времени ученые не могут объяснить действие магния сульфата на молекулярном уровне. Исследование, проведенное Т.Eshkoli и соавт. показало, что перфузия магния сульфата через ткани плаценты в течение 6 часов не изменяет антиангиогенное состояние, характерное для ПЭ, и не влияет на секрецию основного антиангиогенного фактора (sFlt-1) [35].

Дискутабельным был вопрос о сроке родоразрешения беременных женщин с ПЭ. В соответствии с этим группа экспертов ВОЗ рекомендует при тяжелой ПЭ до 34 недель беременности выжидательную тактику при условии отсутствия неконтролируемой артериальной гипертензии, полиорганной недостаточности у матери и дистресса плода. Выжидательная тактика должна включать введение глюкокортикоидов, магния сульфата, антигипертензивных препаратов, тщательный мониторинг состояния матери и плода [20].

Систематический Кохрановский обзор, в который было включено 4650 беременных женщин с тяжелой ПЭ до 24 недель, показал высокую перинатальную заболеваемость и смертность. ВОЗ рекомендовала прерывание беременности у женщин с тяжелой ПЭ и гестационным сроком до 24 недель. В 34-36 недель беременности и жизнеспособном плоде рекомендована выжидательная тактика при условии отсутствия неконтролируемой артериальной гипертензии, полиорганной недостаточности у матери и дистресса плода [20].

Возможность первичной профилактики ПЭ является предметом активного исследования. Результаты

мультицентровых исследований показали, что так называемый режим «bedrest», ограничение употребления соли до 2-5 г в сутки достоверно не влияет на частоту развития эклампсии. Ежедневное применение 1,5-2,0 г кальция (объем исследования 15730 беременных группы риска ПЭ) показал снижение риска развития ПЭ только у пациенток с нутриентным дефицитом. Применение витамина D в дозе 800-1200 мкг в сутки (общее число обследованных 1023 пациентки) и антиоксидантов – витаминов E и C (число обследованных 22359 пациенток) достоверно не влияет на частоту возникновения ПЭ, поэтому они не рекомендованы ВОЗ для профилактики ПЭ [21, 39]. С начала 90-х годов XX века проводились исследования по применению антиагрегантов с целью профилактики. Однако в 1997 году J. Van и соавт. опубликовали исследования, в которых сравнивали эффективность аспирина и плацебо и сделали вывод, что низкие дозы аспирина не улучшают маточно-плацентарно-плодовый кровоток [24].

Кохрановский систематический обзор исследований, посвященных применению антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола) для профилактики ПЭ (объем исследования – 37720 пациенток) показал отсутствие достоверной разницы в частоте ПЭ в группах умеренного риска. Согласно результатам исследований и рекомендациям ВОЗ, ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 75 мг для профилактики ПЭ рекомендуется только у женщин группы высокого риска с первого триместра беременности [20].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных ПЭ и эклампсии, патогенез заболевания окончательно не изучен. Исследования в этом направлении продолжаются, что имеет существенное значение в совершенствовании профилактики, снижении материнской и перинатальной смертности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арифханов Р.И. Человеческий плацентарный гамма-глобулин как ингибитор реакции трансплантационного иммунитета: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 16 с.
2. Бенедиктов И.И., Пироговский Л.П. Претоксикоз и токсикоз беременных: Учебно-методическое пособие. Свердловск: СГМИ, 1978. 76 с.
3. Быстрицкая Т.С. Гестозы беременных. Профилактика тяжелых форм. Благовещенск: АГМА, 1995. 128 с.
4. Вихляева Е.М. Дискуссионные вопросы лечения позднего токсикоза беременных // Акушерство и гинекология. 1976. №6. С.4.
5. Гентер Г.Г. Учебник акушерства. Л.: Биомедгиз, 1937. 942 с.
6. Грищенко В.И. Поздний токсикоз беременных. Киев: Здоров'я, 1968. 204 с.
7. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. 1988. №9. С.60–63.
8. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. М.: Медгиз, 1964. 598 с.
9. Жученко П.Г. Иммуногенетика беременности и токсикозов. Киев: Здоров'я, 1977. 128 с.
10. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А., Бот И., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2016. №3. С.24–31.
11. Иванец Т.Ю., Алексева М.Л., Гончарова Е.А., Ходжаева З.С., Вавина О.В. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности // Проблемы репродукции. 2012. №3. С.83–87.
12. Иванов И.П. Поздний токсикоз беременных (вопросы патогенеза, терапии и антенатальной охраны плода): автореферат дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1969. 39 с.
13. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2016. №2. С. 8–13.
14. Козлов Л.А. Эклампсия: проблемы, успехи, прогнозы // Казанский медицинский журнал. 1985. Т.66, №1. С.1–4.
15. Михнов С.Д. К вопросу об этиологии эклампсии на основании клинических данных. СПб., 1899.
16. Николаев А.П. Поздние токсикозы беременных. М.: Медицина, 1972. 336 с.
17. Персианинов Л.С. Акушерский семинар, Т.2. Ташкент: Медицина, 1973. 444 с.
18. Персианинов Л.С., Расстригин Н.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. Ташкент: Медицина, 1983. 672 с.
19. Петров-Маслаков М.А., Сотникова Л.Г. Поздний токсикоз беременных. Л.: Медицина, 1971. 216 с.
20. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Всемирная организация здравоохранения, 2014. 39 с.
21. Строганов В.В. К лечению эклампсии // Современная медицина и гигиена. 1899. №2.
22. Хайтов Р.М., Вербицкий М.Ш. Онтогенез иммунной системы // Итоги науки и техники. Серия Иммунология. М.: Медицина, 1986. Т.14. 164 с.
23. Цвелев Ю.В. Роль Николая Ивановича Пирогова в развитии отечественного акушерства и гинекологии // Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. 52, №4. С. 77–81.
24. Bar J., Hod M., Pardo J., Fisch B., Rabinerson D., Kaplan B., Meizner I. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. Vol.9, №4. P.262 – 265.
25. Beker J. C. Aetiology of eclampsia // Br. J. Obstet. Gynecol. 1948. Vol.55, №6. P.756–765.
26. Brosens I., Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1972. Vol.79, №9. P.794–799.

27. Carey H.M. Ion exchange resins in the treatment and prophylaxis of pre-eclampsia // *Obstet. Gynecol.* 1953. Vol.1, №2. P.177–182.
28. Chen G. L., Wilson R., Wang S.H., Zheng H.Z., Walker J.J., McKillop J.H. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia // *Clin. Exp. Immunol.* 1996. Vol.104, №1. P.154–159.
29. Clark J.F., Jackson L.A. Jr., Gray J.C. Chlorothiazide in the treatment of toxemia of pregnancy // *J. Natl. Med. Assoc.* 1963. Vol.55, №1. P.23–25.
30. Conde-Agudelo A., Romero R., Lindheimer M.D. Tests to predict preeclampsia // *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy* / eds. M. Lindheimer, J. Roberts, G.C. Cunningham. 3rd. ed. New York: Academic Press. 2009. P. 189–211.
31. Davidge S.T., Signorella A.P., Hubel C.A., Lykins D.L., Roberts J.M. Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacyclin // *Hypertension.* 1996. Vol.28, №5. P.758–764.
32. DeLee J.B. Theories of eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1905. №51. P.325–330.
33. Duley L. Aspirin for preventing and treating pre-eclampsia // *B.M.J.* 1999. Vol.318, №7186. P.751–752.
34. Duda J. Preeclampsia still an Enigma // *West. J. Med.* 1996. Vol.164, №4. P.315–320.
35. Eshkoli T., Holcberg G., Bronfenmacher B., Amash A., Huleihel M., Erez O. Perfusion with magnesium sulfate increases sFlt-1 secretion only in the fetal side of placenta of women with preeclampsia // *J. Mater. Fetal Neonatal Med.* 2013. Vol.26, №2. P.116–122.
36. Fievet P., Tribout B., Verhoest P., Dufour F., Boulanger J.C., Vitse M., Fournier A. Physiopathology of pregnancy-induced hypertension // *Revue Francaise de Gynecologie et d Obstetrique.* 1984. Vol.79, №12. P.759–764.
37. Genbacev O., Joslin R., Damsky C.H., Polliotti B.M., Fisher S.J. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol.97, №2. P.540–550.
38. Hans S. F., Kopelman H. Methyl dopa in treatment of severe toxemia of pregnancy // *Br. Med. J.* 1964. Vol.1, №5385. P.736–739.
39. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy // *Hypertension.* 2000. Vol.36, №6. P.965–969.
40. Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia // *Hypertension.* 2005. Vol.46, №5. P.1077–1085.
41. Lever J.C.W. Cases of puerperal convulsions with remarks // *Guy's Hospital Reports.* 1843. №1. P.495–517.
42. Loudon I. Some historical aspects of toxemia of pregnancy. A review // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol.98, №9. P.853–858.
43. Lucas M.J., Leveno K.J., Cunningham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol.333, №4. P.201–205.
44. Lyall F., Greer I.A. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia // *Rev. Reprod.* 1996. Vol.1, №2. P.107–116.
45. McClure Browne J.C. Discussion on the aetiology of pre-eclampsia // *Proc. R. Soc. Med.* 1957. Vol.50, № 10. P.787–788.
46. Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J., Kilby M.D., Carroli G., Khan K.S. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol.105. P.411–425.
47. Redman C.W.G. Bodmer W.F., Bodmer J.G., Beilin L.J., Bonnar J. HLA antigens in severe pre-eclampsia // *Lancet.* 1978. Vol.312, №8086. P.397–399.
48. Redman C.W.G. Treatment of hypertension in pregnancy // *Kidney International.* 1980. Vol.18, №2. P.267–278.
49. Ringrose C. A. Psychosomatic influences in the genesis of toxemia of pregnancy // *Can. Med. Assoc. J.* 1961. Vol.84, №12. P.647–651.
50. Russell P.M.G. Pre-eclampsia in the light of current research // *Postgrad. Med. J.* 1950. Vol.26, №299. P.488–490.
51. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia // *Stroke.* 1989. Vol.20, №9. P.1273–1275.
52. Schobel H.P., Fischer T., Heuszer K., Geiger H., Schmieder R.E. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol.335, №20. P.1480–1485.
53. Scott J. S., Jenkins D. M. Immunogenetic factors in aetiology of pre-eclampsia/eclampsia (gestosis) // *J. Med. Genet.* 1976. Vol.13, №3. P.200–207.
54. Sophian J. The Cause of Pregnancy Toxemia // *Proc. R. Soc. Med.* 1957. Vol.50, №10. P.790–792.
55. Sridama V., Yang S.L., Moawad A., DeGroot L.J. T-cell subsets in patients with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983. Vol.147, №5. P.566–569.
56. Zangemeister W. Die Lehre von der Eklampsie auf Grund eigener Untersuchungen. Leipzig: Verlag von S. Hirzel, 1926. 44 p.
57. Zusterzeel P.L., te Morsche R.H., Raijmakers M.T., Roes E.M., Peters W.H., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. N-acetyl-transferase phenotype and risk for preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol.193, №3(Pt.1). P.797–802.

## REFERENCES

1. Arifkhanov R.I. Human placental gamma-globulin as an inhibitor reaction transplantation immunity: abstract of PhD thesis. Moscow; 1984 (in Russian).
2. Benediktov I.I., Pirogovskiy L.P. Pretoxemia and toxemia of pregnancy. Sverdlovsk; 1978 (in Russian).
3. Bystritskaya T.S. Gestoses of pregnant. Preventing severe. Blagoveshchensk: AGMA; 1995 (in Russian).
4. Vikhlyaeva E.M. Controversial issues of treatment of late toxicosis pregnant. *Akusherstvo i ginekologiya* 1976; 6:4 (in Russian).
5. Genter G.G. Obstetrics textbook. Leningrad: Bio-

medgiz; 1937 (in Russian).

6. Grishchenko V.I. Late toxicosis pregnant. Kiev: Zdorov'ya; 1968 (in Russian).

7. Grishchenko V.I., Shcherbina N.A. Current approaches to diagnosis and treatment of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 1988; 9:60–63 (in Russian).

8. Zhordaniya I.F. Obstetrics textbook. Moscow: Medgiz; 1964 (in Russian).

9. Zhuchenko P.G. Immunogenetics and pregnancy toxicosis. Kiev: Zdorov'ya; 1977 (in Russian).

10. Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Novakouski M.E., Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V., Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V., Sergunina O.A., Bot I., Tyutyunnik V.L., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Autoantibodies against endothelial antigens in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 3:24–31 (in Russian).

11. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Goncharova E.A., Khodzhaeva Z.S., Vavin O.V. The markers of preeclampsia in the first and second trimesters of pregnancy. *Problemy reproduksii* 2012; 3:83–87 (in Russian).

12. Ivanov I.P. Late toxemia of pregnancy (pathogenesis, therapy and antenatal protection of the fetus): abstract of PhD (DSc) thesis. Moscow; 1969 (in Russian).

13. Kan N.E., Bednyagin L.A., Tyutyunnik V.L., Khovkhaeva P.A., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Significance of detoxification system gene polymorphisms in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 2:8–13 (in Russian).

14. Kozlov L.A. Eclampsia: problems, successes, forecasts. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 1985; 66(1):1–4 (in Russian).

15. Mikhnov S.D. On the question of the etiology of eclampsia based on clinical data. St. Petersburg; 1899 (in Russian).

16. Nikolaev A.P. Late toxicosis pregnant. Moscow: Meditsina; 1972 (in Russian).

17. Persianinov L.S. Obstetric seminar, Vol.2. Tashkent: Meditsina; 1973 (in Russian).

18. Persianinov L.S., Rasstrigin N.N. Emergency care in obstetrics and gynecology. Tashkent: Meditsina; 1983 (in Russian).

19. Petrov-Maslakov M.A., Sotnikova L.G. Late toxicosis pregnant. Leningrad: Meditsina; 1971 (in Russian).

20. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization; 2014 (in Russian).

21. Stroganov V.V. For the treatment of eclampsia. *Sovremennaya meditsina i gigiena* 1899; 2 (in Russian).

22. Khaitov R.M., Verbitskiy M.Sh. The ontogeny of the immune system. Results of science and technology. Immunology. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russian).

23. Tsvelev Y.V. The role of Nikolai Pirogov in development of domestic obstetrics and gynecology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2003; 52(4):77–81 (in Russian).

24. Bar J., Hod M., Pardo J., Fisch B., Rabinerson D., Kaplan B., Meizner I. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ul-*

*trasound Obstet. Gynecol.* 1997; 9(4):262–265.

25. Beker J. C. Aetiology of eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1948; 55(6):756–765.

26. Brosens I., Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1972; 79(9):794–799.

27. Carey H. M. Ion exchange resins in the treatment and prophylaxis of pre-eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1953; 1(2):177–182.

28. Chen G. L., Wilson R., Wang S.H., Zheng H.Z., Walker J.J., McKillop J.H. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin. Exp. Immunol.* 1996; 104(1):154–159.

29. Clark J.F., Jackson L.A. Jr., Gray J.C. Chlorothiazide in the treatment of toxemia of pregnancy. *J. Natl. Med. Assoc.* 1963; 55(1):23–25.

30. Conde-Agudelo A., Romero R., Lindheimer M.D. Tests to predict preeclampsia. In: Lindheimer M., Roberts J., Cunningham G.C. (eds). Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd. ed. New York: Academic Press, 2009.

31. Davidge S.T., Signorella A.P., Hubel C.A., Lykins D.L., Roberts J.M. Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacyclin. *Hypertension* 1996; 28(5):758–764.

32. De Lee J.B. Theories of eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1905; 51:325–330.

33. Duley L. Aspirin for preventing and treating preeclampsia. *B.M.J.* 1999; 318(7186):751–752.

34. Duda J. Preeclampsia still an Enigma. *West. J. Med.* 1996; 164(4):315–320.

35. Eshkoli T., Holcberg G., Bronfenmacher B., Amash A., Huleihel M., Erez O. Perfusion with magnesium sulfate increases sFlt-1 secretion only in the fetal side of placenta of women with preeclampsia. *J. Mater. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(2):116–122.

36. Fievet P., Tribout B., Verhoest P., Dufour F., Boulanger J.C., Vitse M., Fournier A. Physiopathology of pregnancy-induced hypertension. *Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique* 1984; 79(12):759–764.

37. Genbacev O., Joslin R., Damsky C.H., Polliotti B.M., Fisher S.J. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 1996; 97(2):540–550.

38. Hans S.F., Kopelman H. Methyl dopa in Treatment of Severe Toxaemia of Pregnancy. *Br. Med. J.* 1964; 1(5385):736–739.

39. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C. McCracken G., Wilson D., McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension* 2000; 36(6):965–969.

40. Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5):1077–1085.

41. Lever J.C.W. Cases of puerperal convulsions with remarks. *Guy's Hospital Reports* 1843; 1:495–517.

42. Loudon I. Some historical aspects of toxemia of pregnancy. A review. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1991;

98(9):853–858.

43. Lucas M.J., Leveno K.J., Cunningham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(4):201–205.

44. Lyall F., Greer I.A. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev. Reprod.* 1996; 1(2):107–116.

45. McClure Browne J.C. Discussion on the aetiology of pre-eclampsia. *Proc. R. Soc. Med.* 1957; 50(10):787–788.

46. Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J., Kilby M.D., Carroli G., Khan K.S. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(5):411–425.

47. Redman C.W.G., Bodmer W.F., Bodmer J.G., Beilin L.J., Bonnar J. HLA antigens in severe pre-eclampsia. *Lancet* 1978; 312(8086):397–399.

48. Redman C.W.G. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney International* 1980; 18(2):267–278.

49. Ringrose C.A. Psychosomatic influences in the genesis of toxemia of pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 1961; 84(12):647–651.

50. Russell P.M.G. Pre-eclampsia in the light of current

research. *Postgrad. Med. J.* 1950; 26(299):488–490.

51. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989; 20(9):1273–1275.

52. Schobel H.P., Fischer T., Heuszer K., Geiger H., Schmieder R.E. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(20):1480–1485.

53. Scott J. S., Jenkins D. M. Immunogenetic factors in aetiology of pre-eclampsia/eclampsia (gestosis). *J. Med. Genet.* 1976; 13(3):200–207.

54. Sophian J. The Cause of Pregnancy Toxemia. *Proc. R. Soc. Med.* 1957; 50(10):790–792.

55. Sridama V., Yang S.L., Moawad A., DeGroot L.J. T-cell subsets in patients with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147(5):566–569.

56. Zangemeister W. Die lehre von der eklampsie auf grund eigener untersuchungen. Leipzig: Verlag von S. Hirzel, 1926.

57. Zusterzeel P.L., te Morsche R.H., Raijmakers M.T., Roes E.M., Peters W.H., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. N-acetyl-transferase phenotype and risk for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193(3Pt.1):797–802.

Поступила 06.10.2016

Контактная информация

Константин Юрьевич Стокоз,  
аспирант кафедры акушерства и гинекологии,  
Амурская государственная медицинская академия,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: constoz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Konstantin Yu. Stokoz,  
MD, Postgraduate student of Department of Obstetrics and Gynecology,  
Amur State Medical Academy,  
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: constoz@mail.ru

Подписано к печати 16.12.2016. Дата выхода из печати 26.12.2016. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии рекламно-производственной компании "Фабрика рекламы" ООО "Антураж". Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 13,6. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес редакции: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Главный редактор академик М.Т. Луценко.

Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев.  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.  
Свободная цена.

Телефон (факс) 77-02-07.