

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой серьезную нерешенную проблему современного акушерства, поскольку является одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери и ее ребенка в отсроченном периоде [1, 2]. Эффективное лечение ПЭ на сегодняшний день не разработано, поэтому на практике наиболее результативной является профилактика этого акушерского осложнения. Многие авторы выделяют не только ПЭ, но и плацента-ассоциированные осложнения (ПАО) или «материнский плацентарный синдром», который включает как ПЭ, так и внутриутробную задержку роста плода. Патогенез этих осложнений, по-видимому, сходный [3], поэтому подходы к профилактике могут быть одинаковыми.

Целью настоящего обзора является освещение современных и будущих возможностей медицины в профилактике ПЭ и ПАО.

### ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПЭ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Патогенез ПЭ и ПАО до конца не изучен, однако установлено, что ПЭ является акушерским осложнением, вторичным по отношению к плацентарной дисфункции. Первоначально изменяется ремоделирование сосудистой сети матки, что приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты. Гипоксия плаценты и окислительный стресс постепенно приводят к генерализованной дисфункции ворсинчатого трофобласта. Эта плацентарная дисфункция вызывает высвобождение в материнский кровоток различных факторов, в т. ч. антиангиогенных (свободных радикалов, окисленных липидов, цитокинов, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)), растворимого эндоглина (soluble endoglin, sENG), которые вызывают генерализованную эндотелиальную дисфункцию (ЭД), приводя к появлению клинической симптоматики ПЭ [4].

При неосложненной беременности существует баланс между уровнем тромбосана (активатор тромбоцитов и вазоконстриктор) и эндотелиального простациклина (ингибитор тромбоцитов и вазодилататор). Это равно-

весие регулирует агрегацию тромбоцитов и периферическую вазореактивность во время беременности и поддерживает удовлетворительный маточно-плацентарный кровоток [5]. ПЭ связана с недостаточной внутрисосудистой выработкой простациклина, вазодилататора, и с избыточной продукцией тромбосана, вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Показано, что этот дисбаланс появляется очень рано – с 13 недель беременности у беременных с высоким риском ПЭ [6].

ЭД при ПЭ усиливает перекисное окисление эндотелиальных липидов и снижает антиоксидантную защиту. Перекисное окисление липидов активирует циклооксигеназу и ингибирует простациклинсинтазу, вызывая быстрый дисбаланс в соотношении тромбосан/простациклин в пользу тромбосана [5]. Тромбосан способствует системной вазоконстрикции, которая в этом случае не компенсируется сосудорасширяющим действием простациклинов, т. к. их выработка резко снижена.

Дисбаланс тромбосан/простациклин можно устранить путем применения антиагрегантов. Эти данные привели к предположению, будто антиагреганты, в частности низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), могут предотвратить или отсрочить развитие ПЭ.

Так, АСК блокирует секрецию тромбосана из арахидоновой кислоты за счет ингибирования фермента циклооксигеназы, следовательно, тормозит агрегацию тромбоцитов [7]. Необходимо отметить, что при этом АСК не изменяет секрецию эндотелиального простациклина, который оказывает вазодилатирующее действие [8], способствуя системной вазодилатации. E. Scazzocchio et al. (2017) показали, что АСК не влияет на трофобластическую инвазию [9].

У дипиридамола несколько другой механизм антиагрегантного действия: он повышает уровень циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, вызывая кальций-блокирующий эффект и блокирование агрегации тромбоцитов [10].

Известно, что в патогенезе ПЭ ведущее значение имеет патологическая секреция sFlt-1, которая является растворимой формой рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и,

### В.М. ГУРЬЕВА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник акушерского физиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва, Российская Федерация

### А.А. ТРАВКИНА

к. мед. н., старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, г. Москва, РФ

### М.О. МАТВЕЕВ

клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИИАГ, г. Москва, РФ

### Л.С. МОРОХОТОВА

к. мед. н., врач observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, г. Москва, РФ

### Ю.Б. КОТОВ

д. физ.-мат. н., ведущий научный сотрудник Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, г. Москва, РФ

### Т.А. СЕМЕНОВА

к. физ.-мат. н., доцент Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, г. Москва, РФ

### Контакты:

Гурьева Вера Маратовна  
ГБУЗ МО МОНИИАГ, акушерское физиологическое отделение  
ул. Покровка, 22А  
101000, Москва,  
Российская Федерация  
Тел.: +7 (926) 862 17 28;  
+7 (495) 623 0097  
email: helgin99@gmail.com

связываясь с фактором роста плаценты (placental growth factor, PIGF) и VEGF, ведет себя как мощный антиангиогенный фактор [11]. Исследования последних лет показали, что антиагреганты оказывают ингибирующее влияние на экспрессию sFlt-1, проявляя таким образом проангиогенную активность [12].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПАО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поскольку публикаций, посвященных эффективности антиагрегантов в профилактике ПЭ, достаточно много, наибольший интерес представляют систематические обзоры, которые охватывают большой объем публикаций, значительное число больных и позволяют сделать достоверные выводы.

Одна из последних публикаций такого рода – систематический обзор L. Duley et al., в котором изучалась эффективность использования антиагрегантов для профилактики ПЭ [13]. В данный анализ включены результаты 77 исследований, общее число пациенток с высоким риском ПЭ составило 40 249. Оценивали эффективность и безопасность антиагрегантов: АСК и дипиридамола. Обнаружено, что профилактическое применение антиагрегантов достоверно снижало риск ПЭ с явлениями протеинурии на 18% (36 716 женщин, 60 исследований, отношение шансов (ОШ) = 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,77–0,88). Также наблюдалось небольшое (на 9%), но статистически достоверное снижение частоты досрочного родоразрешения (35 212 женщин, 47 исследований; ОШ = 0,91; 95% ДИ – 0,87–0,95), снижение неонатальной и ранней младенческой смертности на 14% (35 391 ребенок, 52 исследования; ОШ = 0,85; 95% ДИ – 0,76–0,95).

Применение антиагрегантов немного, но статистически достоверно снижало риск рождения ребенка с малой для данного гестационного возраста массой (35 761 ребенок, 50 исследований; ОШ = 0,84; 95% ДИ – 0,76–0,92) и частоту тяжелых акушерских осложнений: материнскую и перинатальную смертность, младенческую смертность, развитие ПЭ, внутриутробную задержку роста плода, досрочное родоразрешение (ОШ = 0,90, 95% ДИ – 0,85–0,96; 17 382 женщины; 13 исследований).

По мнению L. Duley et al., применение антиагрегантов во время беременности, вероятно, немного увеличивает частоту патологической кровопотери в родах – более 500 мл (23 769 женщин, 19 исследований; ОШ = 1,06; 95% ДИ – 1,00–1,12), однако данные статистически недостоверны. Кроме того, на фоне применения антиагрегантов отмечена тенденция к несколько более высокой частоте отслойки плаценты (30 775 женщин; 29 исследований; ОШ = 1,21; 95% ДИ – 0,95–1,54), данные также статистически недостоверны.

В заключение авторы указывают, что профилактическое применение антиагрегантов женщинам с риском развития ПЭ приводило к небольшим или умеренным преимуществам (снижение частоты ПЭ, внутриутробной задержки роста плода, досрочного родоразрешения, перинатальной и ранней неонатальной смертности), причем качество доказательств для всех этих результатов было высоким. Риски осложнений (патологической

кровопотери в родах и отслойки плаценты) на фоне применения антиагрегантов не слишком велики, и доказательные данные не убедительны. Данный обзор не дает ответа на вопрос, было бы более эффективным применение антиагрегантов с I триместра, поскольку почти во всех исследованиях начало лечения осуществлялось после 12 недель. Аналогичные выводы об умеренной эффективности антиагрегантов для профилактики ПЭ были сделаны и в более ранних обзорах [14].

На вопрос, насколько важен срок начала терапии антиагрегантами, отвечает работа S. Meher et al. (2017) [15]. В работе проведен мета-анализ 31 рандомизированного исследования (32 217 женщин и 32 819 детей). Сравнивались исходы беременности при применении антиагрегантов до и после 16 недель, конечными точками были ПЭ, перинатальная смертность, досрочное родоразрешение до 34-й недели и внутриутробная задержка роста плода. Авторы сделали вывод, согласно которому эффект от профилактики ПЭ антиагрегантами не зависит от того, начато ли лечение до или после 16 недель, и подчеркнули необходимость назначения антиагрегантов женщинам с высоким риском ПЭ независимо от срока гестации.

Хронические заболевания почек сопровождаются высоким риском ПЭ, поэтому для практики важны исследования эффективности профилактического лечения этого контингента беременных. Так, R.A. North et al. провели исследование с участием 147 женщин с почечной недостаточностью, которым с целью профилактики ПЭ во время беременности назначали гепарин в сочетании с антиагрегантами (n = 44, из них 38 – в сочетании с дипиридамолом отдельно или вместе с АСК), только АСК (n = 27) или плацебо (n = 76). Оказалось, что распространенность ПЭ была самой низкой среди беременных, получавших гепарин с антиагрегантами (2,3%), тогда как в остальных группах этот показатель составил 25,9 и 27,6% [16].

Также об опыте использования антиагрегантов при хронической болезни почек сообщают российские авторы. Применение дипиридамола беременными с хроническим гломерулонефритом (33 пациентки основной и 32 – контрольной группы) в сочетании с АСК снижало перинатальные потери и риск внутриутробной задержки роста плода [17].

Таким образом, можно утверждать, что применение антиагрегантов дает определенный клинический эффект. Этот эффект выражен умеренно, на сегодняшний день в арсенале клиницистов нет препаратов, позволяющих, например, эффективно купировать тяжелую ПЭ, и антиагреганты здесь неэффективны. Но в качестве профилактического средства препараты этой группы доказали свою эффективность в отношении женщин группы высокого риска как на уровне мета-обзоров, так и отдельных исследований. Невысокая стоимость и хорошая переносимость такого лечения, а также отсутствие серьезных побочных эффектов позволяет рекомендовать их применение пациенткам группы высокого риска развития ПАО. Следует отметить, что наряду с препаратами АСК эффективен и дипиридамола, тем более что он может быть назначен при наличии противопоказаний к АСК, а также на этапе прекоцепционной подготовки и в I, III триместрах, когда АСК противопоказана.

Предметом множества дискуссий является эффективность препаратов гепарина в профилактике ПЭ. Гепарин обладает широким спектром биологических эффектов – антикоагуляционным, гиполипидемическим, снижает агрегацию тромбоцитов, тормозит пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, возможно, ингибирует фосфодиэстеразу и увеличивает выработку эндотелина-1 – одного из самых мощных вазодилаторов. Поэтому препараты гепарина потенциально могут улучшать как функцию плаценты, так и материнскую гемодинамику [18].

Многочисленные клинические испытания демонстрируют, что фракционированный гепарин снижает частоту ПЭ, задержки роста плода, отслойки плаценты и перинатальных потерь [16, 19–23]. Тем не менее, другие исследования аналогичного дизайна не показали такой эффективности гепарина [24–26]. Так, два хорошо спланированных исследования позволили их авторам сделать вывод о том, что профилактическое применение эноксапарина не приводит к снижению частоты случаев ПАО, в т. ч. и ПЭ, по сравнению с АСК [27, 28].

Выводы системных обзоров и мета-анализов по этому вопросу также противоречивы. Так, в ряде работ показано, что гепарин значительно снижает риск рецидива ПЭ, перинатальную смертность, частоту досрочного родоразрешения и задержку роста плода [29–31]. К примеру, в работе J.M. Dodd et al. (2013) показано, что у беременных с риском плацентарной недостаточности по анамнестическим данным или с экстрагенитальными заболеваниями профилактическое применение гепарина было связано со статистически значимым снижением риска перинатальных потерь (ОШ = 0,40, 95% ДИ – 0,2–0,78), досрочного родоразрешения до 34 недель (ОШ = 0,46; 95% ДИ – 0,29–0,73) и до 37 недель (ОШ = 0,72; 95% ДИ – 0,58–0,9), а также задержки роста плода (ОШ = 0,41; 95% ДИ – 0,27–0,61) [29].

Вместе с тем мета-анализ M.A. Rodger et al. (2016), в котором рассмотрены данные 963 пациенток из 8 рандомизированных исследований, позволил авторам сделать вывод, согласно которому фракционированный гепарин не снижает риска рецидивирующих ПАО по сравнению с отсутствием такой терапии (14 против 22%; ОШ = 0,64; 95% ДИ – 0,36–1,11;  $p = 0,11$ ) [32]. К аналогичным выводам о неэффективности профилактики ПЭ гепарином пришли и другие авторы [33–35].

С чем же связана такая неоднозначность полученных результатов? ПЭ, по-видимому, является полиэтиологическим синдромом, а в большинстве крупных, особенно многоцентровых клинических исследований основное внимание уделялось клиническим исходам для матери и плода без учета потенциальных механизмов действия гепарина или верифицированной патологии плаценты. Напротив, в одноцентровых исследованиях, где отбор пациенток может быть более тщательным, фракционированный гепарин, по-видимому, значительно снижает частоту ПЭ по сравнению с отсутствием такой терапии (8 против 27%;  $p < 0,0001$ ) и особенно показан беременным, у которых в анамнезе были тяжелая ПЭ, перинатальные потери, задержка роста плода и отслойка плаценты [32].

Почему гепарин эффективен для профилактики ПЭ? Современные исследования позволяют утверждать, что профилактический эффект гепарина не связан с его антикоагуляционным действием [32–36]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что фракционированный гепарин оказывает благотворное влияние непосредственно на сосудистую сеть матери, в результате чего понижается артериальное давление, улучшается функция эндотелия, а также соотношение про- и антиангиогенных факторов, циркулирующих в крови беременной [27, 41–43].

Так, K. McLaughlin et al. (2017) показали, что фракционированный гепарин резко улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у беременных с высоким риском тяжелой ПЭ и значительно повышает уровень фактора роста плаценты (placental growth factor, PlGF), который является проангиогенным фактором [44]. Аналогичные наблюдения сделаны и в других исследованиях [39, 45].

Приведенные исследования позволяют предположить, что профилактическое применение гепарина оправданно в группе женщин с риском развития именно ранней ПЭ, а также при значительном снижении уровня плацентарного фактора роста и высоких значениях антиангиогенных факторов, таких как sFlt-1, и sENG.

Еще одним интересным направлением профилактики ПЭ является дотация фолатов. В ряде исследований показано, что прием поливитаминов, содержащих различные формы фолатов, снижает риск ПЭ. Предполагаемый механизм, с помощью которого добавки фолиевой кислоты (ФК) на ранних сроках гестации могут помочь предотвратить развитие ПЭ, заключается в обеспечении организма беременной достаточным количеством фолатов, необходимых для полноценного клеточного деления, ангиогенеза, полноценной инвазии трофобласта и эндотелий-зависимой вазодилатации при беременности [46–48].

Эффективность профилактического приема фолатов для профилактики ПАО связана с тем, что фолаты играют одну из ключевых ролей в процессах синтеза и эпигенетического регулирования ДНК, заключающегося в структурной организации хроматина и регуляции экспрессии генов. Помимо этого, фолаты участвуют в процессах клеточного деления при метилировании белков и фосфолипидов клеточных мембран. Фолаты *in vivo* задействованы во множестве метаболических процессов организма, таких как регенерация тканей, гемопоэз, работа иммунной системы, синтез аминокислот и нуклеотидов, в т. ч. и в процессах эмбриогенеза.

Необходимо подчеркнуть, что дотация фолатов при высоком риске ПЭ не должна ограничиваться I триместром. В исследованиях показано, что прием фолатов во II и III триместрах может снижать риск развития ПЭ как путем улучшения функции эндотелия, так и за счет снижения уровня гомоцистеина в сыворотке крови [49, 50].

Какое количество фолатов необходимо организму беременной в сутки и каких именно? Фармакологический избыток синтетической ФК в дозе более 1000 мкг/сут приводит к образованию множества дигидрофолата – эффективного ингибитора фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Следствием этого становится функциональный дефицит активных фолатов в организме [50]. Поэтому оптимальная

для беременных доза экзогенных фолатов составляет 400–600 мкг/сут [51–53].

Экзогенные фолаты существуют в различных формах – в виде ФК и ее активной формы метфолина. Прием только ФК может приводить к развитию гипергомоцистеинемии, которая оказывает тератогенный эффект, а также вызывает дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов и нарушение микроциркуляции. Прием чистого метфолина вызывает снижение уровня гомоцистеина, но угнетает синтез пуринов и процессы синтеза белка, что может нарушать процессы гемопоеза у беременной и органогенеза у плода [54, 55]. Поэтому оптимальная схема профилактики нарушений метаболизма ФК для профилактики ПАО – комбинированный прием метфолина и синтетической ФК в равных соотношениях [56]. Дополнительным защитным фактором эндотелия выступает также входящая в состав оптимальных поливитаминовых добавок для беременных докозагексаеновая кислота, снижающая уровень гомоцистеина [57, 58].

Таким образом, на сегодняшний день существуют методы профилактики ПАО, которые позволяют значимо (на 17–30%) снизить их вероятность у беременных с высоким риском этой акушерской патологии. Однако полного предупреждения и эффективного лечения ПАО на этапе развернутой клинической симптоматики на сегодняшний день не существует, что вынуждает клиницистов прерывать беременность независимо от срока гестации, в т. ч. и при неблагоприятном прогнозе для плода.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАО

Разработка новых методов лечения, полностью предотвращающих или излечивающих ПЭ, стала бы серьезным достижением для практического акушерства.

Один из важнейших механизмов патогенеза ПЭ – производство плацентой большого количества антиангиогенных факторов (sFlt-1 и sENG), которые вызывают гипертензию, ЭД и полиорганное повреждение. В настоящее время ведется активная работа по поиску препаратов, которые могли бы снижать секрецию sFlt-1 и sENG и таким образом излечивать ЭД при ПЭ.

Одним из таких препаратов является метформин, который представляет собой пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов (диметилбигуанид). Механизм действия метформина для снижения гликемии связан с его способностью подавлять глюконеогенез, а также образование свободных жирных кислот и окисление жиров. Этот препарат снижает концентрацию триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови.

Кроме того, в экспериментальных работах последних лет показано, что *in vitro* метформин эффективно снижает выработку sFlt-1 и sENG в тканях человека [59–61], возможно, путем воздействия на митохондрии.

Метформин имеет невысокую молекулярную массу (129 Дальтон) и поэтому легко проникает через плаценту, однако на сегодняшний день накоплено много данных о том, что этот препарат безопасен во время беременности, более того, он включен в клинические протоколы лечения

сахарного диабета во время беременности во многих странах. Клинический опыт применения метформина беременными свидетельствует о его эффективности для снижения риска ПЭ.

Так, мета-обзор E. Kalafat et al. (2018) показал, что при применении метформина беременными с гестационным диабетом или ожирением снижается частота гипертензивных осложнений беременности, в т. ч. ПЭ [62]. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований по оценке риска ПЭ у беременных с инсулинорезистентностью и высоким риском ПЭ также позволил сделать вывод, согласно которому прием метформина до или во время беременности может снижать частоту ПЭ [63].

В экспериментальной работе T.J. Kaitu'u-Lino et al. (2018) показано, что сочетание метформина и эзомепразола *in vitro* эффективно снижало секрецию sFlt-1 и маркеры ЭД. Авторы сделали следующий вывод: комбинация метформина и эзомепразола может обеспечивать более эффективное лечение или профилактику ПЭ по сравнению с одним из этих препаратов [61].

Еще одним очень интересным направлением поиска лекарства для лечения и профилактики ПЭ является применение статинов, поскольку их плеiotропные эффекты могут блокировать некоторые механизмы развития этого акушерского осложнения.

В доклинических исследованиях показано, что правастатин (гидрофильный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы) способен блокировать звенья патогенеза ПЭ и препятствовать ее развитию [64–67]. В экспериментальном исследовании F.C. Brownfoot et al. (2016) *in vitro* проведено сравнительное исследование эффективности применения самвастатина, розувастатина и правастатина в отношении секреции sFlt-1 и sENG из эндотелиальных клеток человека, клеток трофобласта и эксплантатов плаценты. Было показано, что все статины снижали секрецию sFlt-1 эндотелиальными клетками, трофобластом и плацентарными эксплантами, но самвастатин был наиболее сильным ингибитором секреции sFlt-1 из эндотелиальных клеток и плацентарных эксплантов [68].

Однако серьезным ограничением на пути внедрения статинов в акушерскую практику является их потенциальная тератогенность и фетотоксичность. Вместе с тем в экспериментах показано, что трансплацентарный перенос статинов достаточно ограничен. Это обстоятельство позволило использовать такую терапию и в отношении человека.

Так, пилотное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое испытание правастатина для профилактики ПЭ, проведенное на беременных с высоким риском этого осложнения, показало очень впечатляющие результаты [69]. В этом исследовании правастатин в дозе 10 мг/сут назначали с 12-й по 16-ю неделю до родоразрешения. К основным требованиям были отнесены безопасность матери и плода и фармакокинетические параметры правастатина во время беременности. Вторичные исходы включали частоту ПЭ и досрочного родоразрешения, срок родоразрешения, массу тела новорожденного, а также профиль липидов в материнской и пуповинной крови.

Завершили исследование 10 женщин, получавших правастатин, и 10 получавших плацебо. Между группами не было различий в частоте побочных эффектов лекарств, врожденных аномалий или других неблагоприятных или серьезных нежелательных явлений. Не было случаев материнской или перинатальной смертности. У четырех пациенток в группе плацебо развилась ПЭ, в группе правастатина случаев ПЭ не было. Хотя правастатин снижал концентрацию холестерина у матери, концентрации холестерина в пуповине и масса новорожденного не различались между группами. У большинства женщин концентрация правастатина в плазме пуповины была ниже уровня количественного определения анализа. Применение правастатина в этом исследовании обеспечивало более благоприятный ангиогенный профиль во время беременности по сравнению с плацебо [69].

Систематический обзор для обобщения роли статинов в профилактике и лечении тяжелой ПЭ провели E. Esteve-Valverde et al. (2018). Были изучены 24 исследования, из них 13 – описания отдельных клинических наблюдений и 11 – когортные исследования. Несмотря на то, что большинство исследований было низкого качества, авторы сделали вывод, согласно которому частота серьезных врожденных патологий у новорожденных, подвергшихся воздействию статинов во время беременности, не превышает ожидаемой по сравнению с общей группой риска. Обзор показывает потенциальный эффект статинов в профилактике и лечении тяжелой ПЭ, который необходимо оценить с помощью хорошо спланированных клинических испытаний [70].

Однако, несмотря на хорошие результаты клинических исследований, важно учитывать, что в настоящее время применение беременными метформина, эзомерпрозола и статинов в Российской Федерации запрещено и данные препараты беременным назначаться не должны.

### ВЫВОДЫ

Эффективное лечение ПАО при развернутой клинической симптоматике отсутствует, поэтому на сегодняшний день наиболее эффективной клинической стратегией является профилактика этих акушерских осложнений. Ее основным направлением является использование антиагрегантов и антикоагулянтов, также имеет значение ликвидация нутриентного дефицита, в частности дотация фолатов и докозагексаеновой кислоты. Существующие методы профилактики позволяют снижать вероятность ПАО на 17–30% у беременных с высоким риском этой акушерской патологии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубление знаний в области патогенеза ПАО, что позволит осуществлять таргетную профилактику. К наиболее перспективным научным разработкам лекарственных препаратов, которые полностью предотвращают или излечивают ПЭ, относятся препараты, снижающие секрецию ангиогенных факторов (sFlt-1 и sENG) и таким образом блокирующие ЭД. Ведущиеся в этом направлении работы позволяют надеяться, что в обозримом будущем клиницисты получат возможность эффективно лечить ПАО.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., et al. "Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis." *Lancet Glob Health* 2 (2014): e323–33.
- Шалина, Р.И. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р.И. Шалина, Л.М. Михалева, М.А. Симухина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — №16 (6). — С. 16–23.
- Shalina, R.I., Mikhaleva, L.M., Simukhina, M.A., et al. "Peculiarities of the current of heavy forms of preeclampsia in modern conditions." *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology* 16.6 (2017): 16–23.
- Sharp, A., Jackson, R., Cornforth, C., et al. "A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 241 (2019): 109–18.
- Lecapentier, E., Haddad, B., Goffinet, F., Tsatsanis, V. "Medical approaches for managing preeclampsia." *Presse Med* 45.7–8 Pt. 1 (2016): 638–45. DOI: 10.1016/j.pmp.2016.04.017
- Walsh, S.W. "Eicosanoids in preeclampsia." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70 (2004): 223–32.
- Walsh, S.W. "Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia." *Am J Perinatol* 6 (1989): 124–32.
- Pemeby, C., Vahter, M., Akesson, A., et al. "Thromboxane metabolite excretion during pregnancy – influence of preeclampsia and aspirin treatment." *Thromb Res* 127 (2011): 605–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.01.005
- Sibai, B.M., Mirro, R., Chesney, C.M., Lefler, C. "Low-dose aspirin in pregnancy." *Obstet Gynecol* 74 (1989): 551–5.
- Scacozchio, E., Oros, D., Diaz, D., et al. "Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study." *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (2017): 435–41.
- Harker, L.A., Kadatz, R.A. "Mechanism of action of dipyridamole." *Thromb Res* 29 (1983): 39–46.
- Viellefosse, S., Guibourdenche, J., Atallah, A., et al. "Predictive and prognostic factors of preeclampsia: interest of PlGF and sFlt-1." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45 (2016): 999–1008.
- Li, C., Raikwar, N.S., Santillan, M.K., et al. "Aspirin inhibits expression of sFlt1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1." *Placenta* 36 (2015): 446–53.
- Duley, L., Meher, S., Hunter, K.E., et al. "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2019): CD004659. DOI: 10.1002/14651858.
- Duley, L., Henderson-Smith, D.J., Meher, S., King, J.F. "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications." *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2007): CD004659.
- Meher, S., Duley, L., Hunter, K., Askie, L. "Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol* 216.2 (2017): 121–28. e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.016
- North, R.A., Ferrier, C., Gamble, G., et al. "Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 35.4 (1995): 357–62.
- Козловская, Н.Л. Состояние эндотелия и тромбоцитов у беременных с хроническим гломерулонефритом и лечебные возможности ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола / Н.Л. Козловская, И.С. Сидорова, В.А. Рогов и др. // Тер. архив. — 2004. — № 76 (12). — С. 58–64.
- Kozlovskaya, N.L., Sidorova, I.S., Rogov, V.A., et al. "Condition of endothelium and platelets in pregnant women with chronic glomerulonephritis and therapeutic capabilities of acetylsalicylic acid and dipyridamol." *Ther Arch* 76.12 (2004): 58–64.
- McLaughlin, K., Drewlo, S., Parker, J.D., Kingdom, J.C. "Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin." *Hypertension* 66 (2015): 1098–103.
- Gris, J.C., Chaulleur, C., Molinari, N., et al. "Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial." *Thromb Haemost* 106 (2011): 1053–61.
- Rey, E., Garneau, P., David, M., et al. "Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial." *J Thromb Haemost* 7 (2009): 58–64.
- deVries, J.J., van Pampus, M.G., Hague, W.M., et al. "Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inherited thrombophilia: the FRUIT-RCT." *J Thromb Haemost* 10 (2012): 64–72.
- Kupferminc, M., Rimon, E., Many, A., et al. "Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia." *Blood Coagul Fibrinolysis* 22 (2011): 123–6.
- North, R.A., Ferrier, C., Gamble, G., et al. "Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 35 (1995): 357–62.
- van Hoom, M.E., Hague, W.M., van Pampus, M.G., et al. "Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197 (2016): 168–73.
- Martinelli, I., Ruggenenti, P., Cetin, I., et al. "Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial." *Blood* 119 (2012): 3269–75.
- Rodger, M.A., Hague, W.M., Kingdom, J., et al. "Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial." *Lancet (London, England)* 384 (2014): 1673–83.
- Haddad, B., Winer, N., Chitrit, Y., et al. "Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 128 (2016): 1053–63.
- Groom, K.M., McCowan, L.M., Mackay, L.K., et al. "Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial." *Am J Obstet Gynecol* 216 (2017): 296.e1–14.
- Dodd, J.M., McLeod, A., Windrim, R.C., Kingdom, J. "Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction." *Cochrane Database Syst Rev* 7 (2013): CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3
- Roberge, S., Demers, S., Nicolaidis, K.H., et al. "Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis." *Ultrasound Obstet Gynecol* 47 (2016): 548–53. DOI: 10.1002/uog.15789
- Rodger, M.A., Carrier, M., Le Gal, G., et al. "Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications." *Blood* 123 (2014): 822–28.
- Rodger, M.A., Gris, J.C., de Vries, J.J., et al. "Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials." *Lancet (London, England)* 388 (2016): 2629–41.
- van Hoom, M.E., Hague, W.M., van Pampus, M.G., et al. FRUIT Investigators. "Low-molecular-weight Heparin and Aspirin in the Prevention of Recurrent Early-Onset Pre-Eclampsia in Women With Antiphospholipid Antibodies: The FRUIT-RCT." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197 (2016): 168–73.
- Martinelli, I., Ruggenenti, P., Cetin, I., et al. HAPPY Study Group. "Heparin in Pregnant Women With Previous Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Clinical Trial." *Blood* 119.14 (2012): 3269–75.
- Kingdom, J.C., Walker, M., Proctor, L.K., et al. "Unfractionated heparin for second trimester placental insufficiency: a pilot randomized trial." *J Thromb Haemost* 9 (2011): 1483–92.
- D'Souza, R., Keating, S., Walker, M., et al. "Unfractionated heparin and placental pathology in high-risk pregnancies: secondary analysis of a pilot randomized controlled trial." *Placenta* 35 (2014): 816–23.
- Mello, G., Parretti, E., Fatini, C., et al. "Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women." *Hypertension* 45 (2005): 86–91.
- Baldus, S., Rudolph, V., Roiss, M., et al. "Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase." *Circulation* 113 (2006): 1871–8.
- Yinon, Y., Ben Meir, E., Margolis, L., et al. "Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor." *Placenta* 36 (2015): 121–4.
- Hagmann, H., Bossung, V., Belaidi, A.A., et al. "Low-molecular-weight heparin increases circulating sFlt-1 levels and enhances urinary elimination." *PLoS One* 9 (2014): e85258.

41. Tasatargil, A., Ogutman, C., Golbasi, I., et al. "Comparison of the vasodilatory effect of nadroparin, enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in human internal mammary artery." *J Cardiovasc Pharmacol* 45 (2005): 550–4.
42. Georgescu, A., Alexandru, N., Nemezc, M., et al. "Enoxaparin reduces adrenergic contraction of resistance arterioles in aging and in aging associated with diabetes via engagement of MAP kinase pathway." *Blood Coagul Fibrinolysis* 22 (2011): 310–6.
43. Sobel, M.L., Kingdom, J., Drewlo, S. "Angiogenic response of placental villi to heparin." *Obstet. Gynecol* 117 (2011): 1375–83.
44. McLaughlin, K., Baczyk, D., Potts, A., et al. "Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia." *Hypertension* 69 (2017): 180–8.
45. D'Souza, R., Keating, S., Walker, M., et al. "Unfractionated heparin and placental pathology in high-risk pregnancies: secondary analysis of a pilot randomized controlled trial." *Placenta* 35 (2014): 816–23.
46. Williams, P.J., Bulmer, J.N., Innes, B.A., Broughton Pipkin, F. "Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy." *Biol Reprod* 84 (2011): 1148–53.
47. Mignini, L.E., Lathe, P.M., Villar, J., et al. "Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine." *Obstet Gynecol* 105 (2005): 411–25.
48. Makedos, G., Papanicolaou, A., Hitoglou, A., et al. "Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia." *Arch Gynecol Obstet* 275 (2007): 121–4.
49. Ray, J.G., Laskin, C.A. "Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placenta abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review." *Placenta* 20 (1999): 519–29.
50. Пустотина, О.А. Роль фолатов в развитии осложненной беременности. Эффективная фармакотерапия / О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова // Акушерство и гинекология. — 2014. — №3 (35). — С. 66–74.
51. Pustotina, O.A., Akhmedova, A.E. "The role of folates in the development of complications of pregnancy. Effective pharmacotherapy." *Obstet Gynecol* 33 (2014): 66–74.
52. Pietrzik, K., Bailey, L., Shane, B. "Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Clin Pharmacokinet* 49 (2010): 535–48.
53. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 572n of 12 November 2012 "On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care in the Profile of Obstetrics and Gynaecology (Except for the Use of Assisted Reproductive Technologies)".
54. Prinz-Langenohl, R., Brämwig, S., Tobolski, O., et al. "[6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase." *Br J Pharmacol* 158.8 (2009): 2014–21.
55. Obeid, R., Holzgreve, W., Pietrzik, K. "Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects?" *J Perinat Med* 41.5 (2013): 469–83.
56. Lamers, Y., Prinz-Langenohl, R., Moser, R., Pietrzik, K. "Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women." *Am J Clin Nutr* 79.3 (2004): 473–8.
57. Громова, О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты — перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Гинекология. — 2013. — №2. — С. 71–77.
58. Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A. "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates - prospects of complex application for nutritional support of pregnancy and prevention of developmental defects." *Gynecology* 2 (2013): 71–7.
59. Kulkarni, A., Dangat, K., Kale, A., et al. "Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats." *PLoS One* 6.3 (2011): e17706.
60. Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., et al. "Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity." *Am J Obstet Gynecol* 217.3 (2017): 282–302.
61. Kaitu'u-Lino, T.J., Brownfoot, F.C., Beard, S., et al. "Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction — implications for treating preeclampsia." *PLoS One* 13.2 (2018): e0188845.
62. Kalafat, E., Sukur, Y.E., Abdi, A., et al. "Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials." *Ultrasound Obstet Gynecol* 52.6 (2018): 706–14.
63. Alqudah, A., McKinley, M.C., McNally, R., et al. "Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis." *Diabet Med* 35.2 (2018): 160–72.
64. Costantine, M.M., Tamayo, E., Lu, F., et al. "Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia." *Obstet Gynecol* 116 (2010): 114–20.
65. Fox, K.A., Longo, M., Tamayo, E., et al. "Effects of pravastatin on mediators of vascular function in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 205 (2011): 366.e1–5.
66. Kumasawa, K., Ikawa, M., Kidoya, H., et al. "Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model." *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (2011): 1451–5.
67. Bauer, A.J., Banek, C.T., Needham, K., et al. "Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension." *Hypertension* 61 (2013): 1103–10.
68. Brownfoot, F.C., Tong, S., Hannan, N.J., et al. "Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta." *BMC Pregnancy Childbirth* 16 (2016): 117.
69. Costantine, M.M., Cleary, K., Hebert, M.F., et al. "Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* 214.6 (2016): 720.e1–720.e17.
70. Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Gil-Aliberas, N., et al. "Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review." *Obstet Gynecol Surv* 73.1 (2018): 40–55. □

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

### Обзор литературы

В.М. Гурьева, д. мед. н., ведущий научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИАГ, г. Москва, РФ  
 А.А. Травкина, к. мед. н., старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИАГ, г. Москва, РФ  
 М.О. Матвеев, клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИАГ, г. Москва, РФ  
 Л.С. Морохотова, к. мед. н., врач наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИАГ, г. Москва, РФ  
 Ю.Б. Котов, д. физ.-мат. н., ведущий научный сотрудник Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, г. Москва, РФ  
 Т.А. Семенова, к. физ.-мат. н., доцент Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, г. Москва, РФ

**Целью** настоящего обзора стало освещение современных и будущих возможностей медицины в профилактике преэклампсии (ПЭ) и плацента-ассоциированных осложнений (ПАО). ПЭ остается одной из значимых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, обуславливает большое количество преждевременных родов. Актуальность проблемы ПЭ и ПАО вызвана прежде всего отсутствием эффективного лечения при развернутой клинической симптоматике, а также необходимостью прерывать в таких случаях беременность независимо от срока гестации и прогноза для плода. В связи с этим большое значение для клинической практики приобретает профилактика ПЭ. В обзоре представлена современная концепция патогенеза ПЭ, освещены ключевые моменты нарушений в системе гемостаза, приводящие к развитию клинической симптоматики и ПЭ. Кроме того, показано, что дисбаланс между уровнем тромбоксана и эндотелиального простациклина, а также между количеством про- и антиагрегантных факторов у беременных с ПЭ может быть рассмотрен как терапевтическая мишень при профилактике и лечении ПЭ, обосновано назначение антиагрегантов и антикоагулянтов для профилактики ПЭ.

Современные систематические обзоры и мета-анализ показали определенную эффективность антиагрегантов и антикоагулянтов в профилактике ПАО. В обзоре освещена роль дефицита некоторых нутриентов в развитии ПАО и дотации фолатов для их профилактики. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день существуют методы профилактики ПАО, которые позволяют значимо снижать их вероятность на 17–30% у беременных с высоким риском этой акушерской патологии. Однако полного предупреждения и эффективного лечения ПАО на этапе развернутой клинической симптоматики на сегодня не разработано, что приводит к прерыванию беременности на ранних сроках, к перинатальной заболеваемости и смертности. Поэтому разработка новых методов лечения, которые полностью предотвращают или исключают ПЭ, стала бы серьезным достижением для практического акушерства. В обзоре представлены основные научные разработки в этом направлении, в частности клинические исследования препаратов, которые позволяют снижать секрецию sFlt-1 и растворимого эндоглина, исключая таким образом эндотелиальную дисфункцию при ПЭ.

**Ключевые слова:** преэклампсия, плацента-ассоциированные осложнения, профилактика преэклампсии, антиагреганты, гепарин.

## МОЖЛИВОСТІ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСІЇ: СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

### Огляд літератури

В.М. Гур'єва, д. мед. н., провідний науковий співробітник акушерського фізіологічного відділення ДБУОЗ МО МОНДІАГ, м. Москва, РФ  
 А.А. Травкіна, к. мед. н., старший науковий співробітник акушерського фізіологічного відділення ДБУОЗ МО МОНДІАГ, м. Москва, РФ  
 М.О. Матвєєв, клінічний ординатор ДБУОЗ МО МОНДІАГ, м. Москва, РФ  
 Л.С. Морохотова, к. мед. н., лікар спостережального відділення ДБУОЗ МО МОНДІАГ, м. Москва, РФ  
 Ю.Б. Котов, д. фіз.-мат. н., провідний науковий співробітник Інституту прикладної математики ім. М.В. Келдыша Російської академії наук, м. Москва, РФ  
 Т.А. Семенова, к. фіз.-мат. н., доцент Національного дослідницького ядерного університету МІФІ, м. Москва, РФ

**Метою** цього огляду стало висвітлення сучасних і майбутніх можливостей медицини в профілактиці преєклампсії (ПЕ) і плацента-асоційованих ускладнень (ПАТ). ПЕ залишається однією з суттєвих причин материнської і перинатальної захворюваності та смертності, обумовлює велику кількість передчасних пологів. Актуальність проблеми ПЕ і ПАТ викликана насамперед відсутністю ефективного лікування при розгорнутій клінічній симптоматичі, а також необхідністю преривати в таких випадках вагітність незалежно від терміну гестації та прогнозу для плода. У зв'язку з цим великого значення для клінічної практики набуває профілактика ПЕ. В огляді представлена сучасна концепція патогенезу ПЕ, висвітлені ключові моменти порушень в системі гемостаза, які призводять до розвитку клінічної симптоматики і ПЕ. Крім того, показано, що дисбаланс між рівнем тромбоксану і ендотеліального простацикліну, а також між кількістю про- і антиагрегантних чинників у вагітних із ПЕ може бути розглянутий як терапевтична мишень при профілактиці і лікуванні ПЕ, обґрунтовано призначення антиагрегантів і антикоагулянтів для профілактики ПЕ.

Сучасні систематичні огляди і мета-аналіз показали певну ефективність антиагрегантів і антикоагулянтів в профілактиці ПАТ. В огляді висвітлено роль дефіциту деяких нутрієнтів в розвитку ПАТ і дотації фолатів для їх профілактики. Наведені дані свідчать про те, що на сьогоднішній день існують методи профілактики ПАТ, які дозволяють значно знизити їх ймовірність на 17–30% у вагітних із високим ризиком цієї акушерської патології. Однак повного попередження і ефективного лікування ПАТ на етапі розгорнутої клінічної симптоматики на сьогодні не розроблено, що призводить до преривання вагітності на ранніх термінах, перинатальної захворюваності та смертності. Тому розробка нових методів лікування, які повністю запобігають або виключують ПЕ, стала б серйозним досягненням для практичного акушерства. В огляді представлені основні наукові розробки в цьому напрямку, зокрема клінічні дослідження препаратів, які дозволяють знизити секрецію sFlt-1 і розчинного ендогліну, виключуючи таким чином ендотеліальну дисфункцію при ПЕ.

**Ключові слова:** преєклампсія, плацента-асоційовані ускладнення, профілактика преєклампсії, антиагреганти, гепарин.

## OPPORTUNITIES FOR PREECLAMPSIA PREVENTION: TODAY AND TOMORROW

### Literature review

V.M. Guryeva, MD, leading researcher, Obstetric Physiological Department, State Budgetary Health Care Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russian Federation  
 A.A. Travkina, PhD, senior researcher, Obstetric Physiological Department, State Budgetary Health Care Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russian Federation  
 M.O. Matveev, clinical resident, State Budgetary Health Care Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russian Federation  
 L.S. Morokhotova, PhD, doctor of the Observational Department, State Budgetary Health Care Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology", Moscow, Russian Federation  
 Y.B. Kotov, MD, leading researcher, M.V. Keldysh Institute of Applied Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
 T.A. Semenova, PhD, associate professor, National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russian Federation

**Purpose** of this review was to highlight the current and future possibilities of medicine in prevention of preeclampsia (PE) and placenta-associated complications (PAO). PE remains one of the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, and is responsible for the mass of premature births. The urgency of PE and PAO problem is primarily due to the lack of effective treatment for extensive clinical symptoms, as well as need to terminate pregnancy regardless of the gestational age and prognosis for fetus. In this regard, PE prevention is of great importance for clinical practice.

This review presents the modern concept of PE pathogenesis, highlights the key points of hemostatic system disorders, leading to the clinical symptoms and PE. It was also shown that the imbalance between thromboxane and endothelial prostacyclin as well as between pro- and anti-angiogenic factors in pregnant women with PE can be considered as a therapeutic target in PE prevention and treatment; prescription of antiplatelet agents and anticoagulants for PE prevention is justified. Modern systematic reviews and meta-analysis have shown some effectiveness of antiplatelet agents and anticoagulants in PAO prevention. This review highlights the role of some nutrient deficiencies in the development of PAO and folate supplementation for their prevention. Presented data indicate that today there are methods for PAO prevention, which can significantly reduce their probability by 17–30% in pregnant women with a high risk of this obstetric pathology. However, a complete prevention and effective treatment of PAO at the stage of advanced clinical symptoms has not yet been developed, which leads to early termination of pregnancy, perinatal morbidity and mortality. Therefore, the development of new therapies that completely prevent or cure PE would be a major advance for practical obstetrics. This review presents the main scientific developments in this direction, in particular, clinical trials of drugs that can reduce sFlt-1 and soluble endoglin secretion, thus curing endothelial dysfunction in PE.

**Keywords:** preeclampsia, placenta-associated complications, prevention of preeclampsia, antiplatelet agents, heparin.