

Преэклампсия: современное состояние проблемы

Е.Г. Сяндюкова, В.С. Чулков, М.Г. Рябикина

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной российской и зарубежной литературе, о патогенезе преэклампсии, возможностях прогнозирования и профилактики этой патологии.

Основные положения. Общепринятой является теория, согласно которой преэклампсия возникает вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий на ранних сроках гестации со снижением плацентарной перфузии, однако такие изменения спиральных сосудов не являются обязательными или уникальными для преэклампсии. Не исключено, что повышенная резистентность маточных сосудов с нарушением перфузии матки может привести к аномальной инвазии и дисфункции трофобласта, поэтому преэклампсия обсуждается в контексте вторичного проявления сердечно-сосудистой патологии матери.

Заключение. Анализ состояния материнской системной и местной маточной гемодинамики, молекулярной патологии плодного яйца, его взаимодействия с окружающей средой и модифицируемыми факторами риска, вероятно, будет способствовать биологическому пониманию основ патогенеза преэклампсии, что позволит расширить наши возможности прогнозирования, профилактики и терапии данной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, профилактика.

Вклад авторов: Сяндюкова Е.Г. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи, утверждение рукописи для публикации; Чулков В.С. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи; Рябикина М.Г. — обзор литературы, перевод англоязычных источников литературы, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 11–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16

Preeclampsia: The Modern State of the Problem

E.G. Syundyukova, V.S. Chulkov, M.G. Ryabikina

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454091

ABSTRACT

Objective of the Review: To conduct a systematic analysis of the available data from the Russian and foreign literature on the pathogenesis of preeclampsia, possible prognosis and pathology prevention.

Key Points. The generally accepted theory is that preeclampsia is caused by defective spiral artery remodelling during early gestation associated with reduced placenta perfusion; however, such changes in spiral arteries are not unique for preeclampsia. It is not impossible that increased resistivity of uterine vessels with defective uterine perfusion can lead to abnormal invasion and trophoblast dysfunction; therefore, preeclampsia is discussed secondary to maternal cardiovascular symptoms.

Conclusion. Analysis of maternal system and local uterine hemodynamics, molecular gestational sac pathology, its interaction with the environment and modifiable risk factors will facilitate biological understanding of the basis of preeclampsia; therefore, we will be more able to predict, prevent and manage this pathology.

Keywords: preeclampsia, prognosis, prevention.

Contributions: Syundyukova, E.G. — review of critically important material, assistance with manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Chulkov, V.S. — review of critically important material, assistance with manuscript preparation; Ryabikina, M.G. — literature review, translation of sources from English into Russian, manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. Preeclampsia: The Modern State of the Problem. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 11–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16

Во время беременности АГ, по данным зарубежных источников, встречается в 5,2–8,2% случаев [1]. Преэклампсия становится причиной более 70 000 материнских и 500 000 внутриутробных/неонатальных смер-

тей ежегодно [2]. Частота гипертензии среди беременных в Российской Федерации на 1000 родов в 2018 году составила 46,9, при этом умеренной преэклампсии — 27,4, тяжелой — 8,4 и эклампсии — 0,12 соответственно. По данным

Сяндюкова Елена Геннадьевна (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>. E-mail: seg269@mail.ru

Чулков Василий Сергеевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>. E-mail: vschulkov@rambler.ru

Рябикина Мария Геннадьевна — врач отделения патологии беременности клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2. <https://orcid.org/0000-0003-0943-0448>. E-mail: tryabikina@mail.ru



Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия [3].

В зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю преэклампсию, что обобщается разными патогенетическими предпосылками патологии. Ранняя, чаще тяжелая, преэклампсия связана с аномальной плацентацией, дисбалансом про- и антиангиогенных маркеров и недостаточной перфузией плаценты, ассоциирована с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Поздняя преэклампсия, чаще умеренная, как правило, сопряжена с метаболическим синдромом матери и не сопровождается плацентарными нарушениями [2, 4, 5].

В Российской Федерации преэклампсия классифицируется по степени тяжести на умеренную и тяжелую формы в зависимости от тяжести проявлений АГ и протеинурии, нарушений функционирования ЦНС, печеночной и почечной дисфункции, плацентарных расстройств, что имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения [6, 7].

Таким образом, преэклампсия остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Однако недостаточность понимания патогенеза этой патологии существенно ограничивает разработку эффективных методов прогнозирования и профилактики.

В нашем обзоре мы проведем систематический анализ данных, имеющихся в современной российской и зарубежной литературе, о патогенезе преэклампсии, возможностях ее прогнозирования и профилактики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Согласно современным представлениям, для нормального развития плодного яйца на ранних сроках беременности необходима среда с относительно низкой напряженностью кислорода, что связывают с формированием trophoblast plug спиральных артерий матки, ограничивающего приток насыщенной кислородом материнской крови к плаценте [8]. Кроме того, такое гипоксическое состояние на уровне трофобласта до 9–10 недель гестации ассоциировано с высокой экспрессией гипоксией индуцированного фактора 1 α (HIF-1 α), что через повышение синтеза эритропоэтина (ЭПО), стимуляцию эритропоэза и ангиогенеза способствует плацентарному транспорту кислорода.

Межворсинчатый кровоток увеличивается на сроке гестации 9–10 недель, это обусловлено структурными изменениями в trophoblast plug и совпадает с моментом максимальной инвазии трофобласта в стенки спиральных артерий миометрия [8–11].

Трансформация спиральных артерий характеризуется потерей гладкомышечных клеток и вегетативной иннервации, что, в свою очередь, приводит к функциональным изменениям реактивности артериальной стенки и снижению маточного сосудистого сопротивления [9]. Если концентрация кислорода не повышается или трофобласт остается нечувствительным к гипоксии, плацентарная экспрессия HIF-1 и ЭПО в плаценте остается высокой, следствием чего становится недостаточная инвазия цитотрофобласта [11].

Действительно, согласно результатам наших исследований, при преэклампсии, чаще ранней или тяжелой, регистрируется значительное увеличение плацентарной экспрессии ЭПО

в эндотелии капилляров, макрофагах стромы ворсин и особенно в синцитиотрофобласте. При этом в эндотелии капилляров и макрофагах стромы плаценты преобладали маркеры клеточной пролиферации ki-67 и антиапоптоза bcl-2, а в синцитиотрофобласте были активизированы процессы апоптоза с увеличением экспрессии p53, и количество маркеров антиапоптоза bcl-2 оказалось очень низким [12].

Следует отметить, что современные представления отрицают гипотезу о наличии двух отчетливо выраженных волн инвазии цитотрофобласта, предполагается непрерывная эндovasкулярная миграция из децидуальных артерий в миометриальные [9].

Итогом нарушения ремоделирования спиральных артерий миометрия становятся дисфункциональная плацентарная перфузия, высвобождение воспалительных факторов плаценты, запускающих генерализованную эндотелиальную дисфункцию. Эти воспалительные факторы не полностью определены, но включают синцитиотрофобластные микровезикулы и про- и антиангиогенные факторы (например, повышенное содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1), низкий показатель плацентарного фактора роста (PlGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [13, 14].

VEGF является селективным фактором роста для эндотелиальных клеток, принимает участие в регуляции васкулогенеза и ангиогенеза. PlGF выделяют эндотелиальные клетки сосудов и цитотрофобласта. Установлено, что VEGF и PlGF участвуют в инвазии трофобласта, ремоделировании маточных сосудов, дифференцировке плацентарных сосудов. Уровни сывороточных PlGF и VEGF при преэклампсии значительно ниже в сравнении с таковыми при нормальной беременности. Избыток циркулирующего антиангиогенного протеина fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) при преэклампсии связывает проангиогенные белки PlGF и VEGF, что приводит к нарушению имплантации и плацентации [4, 13–15], а также к повреждению эндотелиальных клеток с формированием эндотелиальной дисфункции.

Ангиогенный эффект трансформирующего фактора роста β (TGF β) тормозится связыванием растворимого эндоглина (sEng) с рецептором TGF β со снижением выработки оксида азота (NO), который отвечает за вазодилатацию и обладает антиагрегационными, противовоспалительными свойствами [15]. К поврежденному эндотелию адгезируются моноциты и нейтрофилы, что индуцирует экспрессию ФНО- α и провоспалительного ИЛ-6, снижающих биодоступность NO и активирующих экспрессию эндотелина 1 с продукцией активных форм кислорода.

Вазоконстрикторы (ангиотензин II, эндотелин 1 и тромбоксан A2) увеличивают уровень Ca²⁺ в мышечных клетках сосудов, повышают активность протеинкиназы C, что приводит к сокращению сосудов, повышению сосудистого сопротивления и гипертонии [15].

Поврежденные эндотелиальные клетки при преэклампсии индуцируют свертывание крови и окклюзию сосудов, чему способствует повышенное содержание тканевого фактора в decidua basalis, плаценте и околоплодных водах, активация тромбоцитов с экспрессией рецепторов фибриногена, фактора Виллебранда, тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина, тромбксана B2 и P-селектина.

Агрегация тромбоцитов инициируется повышенным уровнем тромбксана A2 и сниженным содержанием простагландина 2 и NO. Системная эндотелиальная дисфункция и диссеминированная коагуляция могут приводить к развитию тяжелой тромботической микроангиопатии с повреждением печени,

почек и головного мозга (HELLP, эклампсии и отеку головного мозга, почечному гломерулярному эндотелиозу) [6, 15].

В последние годы накопилось множество доказательств того, что в развитии преэклампсии участвуют аномальные иммунные реакции, включая как адаптивный, так и врожденный иммунитет. Сдвиг к преобладанию Т-хелпер 1 лимфоцитов (Th1) во время беременности может способствовать нарушению плацентации, материнскому воспалению и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при преэклампсии регистрируются дисфункция и снижение количества и Treg-клеток, что приводит к дифференцировке Th1 и Th17 и чрезмерной системной воспалительной реакции. Дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10, секретируемого Treg-клетками, который способен ингибировать провоспалительную функцию CD4+ Т-клеток и улучшать сосудистую функцию, приводит к эндотелиальной дисфункции при преэклампсии.

Регуляторные В-клетки (Treg) также могут играть определенную роль в патогенезе данной патологии через регуляцию баланса Th1/Th2 и Th17/Treg-клеток, однако конкретные механизмы регуляции остаются неизвестными. Преимущественная индукция естественных киллерных Т-клеток (NKT-клеток), которые могут модулировать иммунный ответ через продукцию цитокинов Th-типа (ИФН- γ) и Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-10) как в периферической крови, так и в децидуе, способствует развитию преэклампсии [16].

В настоящее время активно обсуждается значение кальция в механизмах формирования преэклампсии. Доказано, что повышение внутриклеточного содержания кальция в эндотелиальных клетках — необходимый триггер для выработки эндотелием NO, который диффундирует из эндотелия в гладкую мышцу сосудов, способствуя синтезу циклического гуанозинмонофосфата, что в итоге приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. При преэклампсии зарегистрировано значимое снижение продукции эндотелиальными клетками NO или его биодоступности, что непосредственно связано с дефицитом кальций-сигналикации. Указанные изменения распространяются не только на маточные сосуды, но и на материнскую системную артериальную и венозную сосудистую систему.

Предполагается, что кальций-зависимая сигнализация внутри клеток и между клетками может регулировать продукцию простаглицина, который является мощным сосудорасширяющим средством. Снижение уровня простаглицина происходит еще до развития преэклампсии, и одним из основных механизмов изменения содержания вазодилатора является нарушение продукции простаглицин-синтазы, которая тесно связана с внутриклеточной концентрацией кальция [17, 18].

Обсуждается и значение дефицита витамина D в развитии преэклампсии, его связывают с иммуномодулирующей ролью кальцитриола в контроле эффекторных Т-клеток, с регуляцией пролиферации эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток через стимуляцию собственных рецепторов в промоторе VEGF, влиянием на поглощение холестерина макрофагами и гладкомышечными клетками стенок артерий [19]. Действительно, Кокрейновский обзор (2016) показал, что использование витамина D незначительно снижает риск преэклампсии (ОР = 0,52, 95%-ный ДИ: 0,25–1,05), при этом комбинированные добавки витамина D и кальция значительно уменьшают частоту данной патологии (ОР = 0,51, 95%-ный ДИ: 0,32–0,80) [20]. На сегодняшний день использование препаратов кальция (например, кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ в составе

препарата Натекаль Д₃) регламентировано для профилактики преэклампсии [4, 6, 21].

При преэклампсии в стенках спиральных артерий описано специфическое повреждение — острый атероз, который характеризуется периваскулярным инфильтратом, фибриноидным некрозом срединной оболочки и наличием пенистых клеток преэклампсии [22]. Иммуногистохимическим признаком острого атероза является выявление CD68-позитивных субэндотелиальных клеток, заполненных окисленными ЛПНП (пенистые клетки) [9].

Острый атероз обычно возникает очагово в концевых отделах неадекватно перестроенных спиральных артерий в *decidua basalis*, не обязательно затрагивает все спиральные артерии, всю окружность одной артерии или всю ее длину [22]. Атерозные поражения связаны с повышенной частотой локального артериального тромбоза и, следовательно, риском последующей ишемизации плаценты и инфарктов [9, 22].

Острый атероз не является обязательным гистологическим маркером при преэклампсии, может встречаться, например, при задержке роста плода (ЗРП) или СД. В ряде случаев патология наблюдается уже в первом триместре у женщин с хроническими аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, нарушения иммунного статуса и воспаление, играющие ключевую роль в патогенезе артериальных заболеваний, могут приводить к повреждению стенки спиральных артерий с ранних сроков беременности, что становится основой для острого атероза и плацентарных нарушений [9, 17].

Неполное ремоделирование спиральных артерий и плацентарная дисфункция не уникальны для преэклампсии, а связаны с целым спектром плацента-ассоциированных заболеваний (привычным невынашиванием, ЗРП, внутриутробной гибелью плода и отслойкой плаценты). Доказано, что патологическое ремоделирование спиральных артерий не является обязательным условием для всех форм преэклампсии и ЗРП, а другие плацентарные синдромы могут возникать при отсутствии дисфункции ремоделирования спиральных артерий [14].

Предполагается, что неполное ремоделирование спиральных артерий наряду с другими факторами, способствующими патологической плацентации, — это один из нескольких факторов, повышающих риск развития ранней преэклампсии с сопутствующей ЗРП [13].

Поздняя преэклампсия без признаков неполноценного ремоделирования спиральных артерий и ЗРП может быть вызвана переполнением терминальных ворсинок в большой по размеру плаценте, а также старением плаценты [13, 14].

Таким образом, пути развития ранней и поздней преэклампсии могут различаться по времени и по лежащим в их основе причинам, но все пути вызывают плацентарный стресс в синцитиотрофобласте и сходные материнские реакции (гипертонию, протеинурию, другие органические дисфункции) [9, 13].

Кровоток в маточных артериях матери является одним из важнейших факторов, способствующих сохранению внутриутробной среды, которая позволяет нормальной плаценте поддерживать рост и развитие плода. Поэтому активно изучаются особенности плацентации на ранних сроках при беременности, ассоциированной с высокими индексами доплерорезистентности маточных артерий, которые становятся предикторами плацентарных осложнений, таких как преэклампсия, ЗРП и мертворождение [5, 8]. Однако подвергается сомнению теория о том, что сопротивление в маточных артериях при нормальной беременности снижается вторично только после завершения трансформации спиральных

артерий миометрия. J. Binder и соавт. (2017) обнаружили, что в конце третьего триместра у трети пациенток, которые ранее имели нормальные доплерометрические показатели в маточных артериях, *de novo* увеличивалось сопротивление в этих сосудах, что сопровождалось повышением частоты преэклампсии [23]. Вероятно, такие изменения доплерографии маточных артерий могут фактически отражать изменения системного сосудистого сопротивления у матери [5].

Действительно, ряд систематических обзоров результатов доплеровской оценки лучевой и глазной артерий во время беременности показал, что эти сосуды также снижают свою резистентность с наступлением беременности и демонстрируют стойкую высокую резистентность в первом триместре беременности при повышенном риске развития преэклампсии [24, 25].

Таким образом, первично измененные сердечно-сосудистые характеристики матери с повышенной резистентностью маточных сосудов и сниженной перфузией матки, вероятно, могут впоследствии привести к нарушению инвазии и функции трофобласта, то есть системные и маточные сосудистые нарушения у матери, видимо, предшествуют нарушению развития плаценты.

Сегодня подвергается сомнению абсолютная ассоциация преэклампсии с сосудистой мальперфузией плацентарного ложа, обусловленной поражением миометрия/децидуальных сосудов или изменением ворсин плаценты. Так, в систематическом обзоре M.L. Falco и соавт. (2017) оценивалась распространенность сосудистых и ворсинчатых поражений при преэклампсии и нормальной беременности. Показано, что поражения ворсин и сосудов плаценты не наблюдались в большинстве случаев преэклампсии (общая распространенность — 45,2% и 38,2% во всех исследованиях соответственно), а также имели место при 10–20% нормальных беременностей. Сообщено о значимом завышении числа случаев поражения плаценты при преэклампсии в неослепленных исследованиях [26]. Эти данные показывают, что гистологические сосудистые и ворсинчатые поражения плаценты, ранее считавшиеся характерными для преэклампсии, не являются ни специфическими, ни чувствительными маркерами этой патологии [5].

Безусловно, симптомы преэклампсии регрессируют в течение нескольких дней после родоразрешения, однако это не улучшает материнское здоровье. Риск развития хронической гипертензии значительно увеличивается и достигает 30% в течение первого года после такой беременности [27]. Предполагается, что повышенный послеродовой сердечно-сосудистый риск после преэклампсии, скорее всего, может быть вызван уже существующими факторами риска, а не исключительно пагубным влиянием преэклампсии на сердечно-сосудистую систему матери [28].

F.L. Foo и соавт. (2018) установили, что измененный до беременности гемодинамический фенотип (низкий сердечный выброс, повышенное системное сосудистое сопротивление) связан с последующим развитием преэклампсии и/или ограничением роста плода [29].

Более сложная эхокардиографическая оценка показала ремоделирование сердца, нарушение гемодинамики и диастолическую дисфункцию как в первом триместре, так и в середине гестации у женщин, беременность которых осложнилась в дальнейшем преэклампсией [30].

Установлено, что женщины с децидуальным острым атерозом имеют липидемический профиль, сходный с таковым у пациенток с атеросклерозом [31]. Отмечена тесная связь

преэклампсии с изменениями, присущими метаболическому синдрому. Так, при анализе децидуальных «тканевых» особенностей при преэклампсии выявлено избыточное тканевое воспаление, сопровождающееся повышенным содержанием липидов и маркера окислительного стресса 8-изопростана, высокой активностью фосфолипазы A2 децидуальной ткани, которая высвобождает 8-изопростан из тканевых фосфолипидов.

При преэклампсии по сравнению с нормотензивной беременностью в ткани плаценты в 5 раз выше оказалась экспрессия децидуальных рецепторов к ангиотензину II типа 1 [9].

Таким образом, ключевая роль плаценты и продуцируемых ею веществ в возникновении дисфункции эндотелия матери во время беременности несомненна, однако предрасположенность женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией к развитию преэклампсии подтверждает теорию о том, что преэклампсия может быть вторичным проявлением сердечно-сосудистой патологии.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В настоящее время одним из приоритетных направлений в акушерстве остается поиск надежных предикторов преэклампсии, что позволит проводить профилактические мероприятия для снижения ее риска и степени тяжести, смещения сроков манифестации патологии. Однако на сегодняшний день не существует ни одного теста, обеспечивающего раннюю предикцию данной патологии. Эффективность прогноза преэклампсии на основании анамнестических параметров [4, 6] признана недостаточно высокой [32].

Наибольшую чувствительность для прогнозирования ранней преэклампсии показали результаты доплерографии маточных артерий. Однако модели, сочетающие несколько биомаркеров, в том числе пульсационный индекс в маточных сосудах, повышенный ИМТ, PlGF и плацентарный белок 13 (PP13), являются более перспективными для прогнозирования преэклампсии [4, 10, 33].

International Federation of Gynecology and Obstetrics (2019) в условиях ограничения ресурсов предлагает двухэтапную стратегию скрининга, когда на первом этапе проводится рутинный скрининг рисков преэклампсии по материнским факторам и среднего артериального давления среди всех беременных, а на втором этапе для подгруппы риска используются сывороточные маркеры PlGF и PP13. В результате двухэтапного скрининга выявлен 71% правильно классифицированных случаев преэклампсии [4].

Большинство исследователей считает, что преэклампсия имеет целый ряд генов предрасположенности (гены белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ген эндотелиальной NO-синтазы *eNOS*, гены протромбина *FII-20210GA*, V фактора *FVL-1691GA*, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, ген *VEGF*, ген лептина) [10, 34–37]. Аналогичные гены представлены у пациентов с рядом соматических заболеваний, в частности метаболическим синдромом, они одновременно являются бесспорными факторами риска формирования преэклампсии [9, 29, 34].

Однако сведения о распространенности и клинической значимости генетических дефектов нередко противоречивы. Показано, что полиморфизм гена *PAI-1*, который является центральным компонентом фибринолитической системы, ингибирует урокиназу, протеин C и тканевой активатор плазминогена, подавляет апоптоз, способствует

смещению баланса в пользу атерогенных липопротеинов, значимо ассоциирован с развитием преэклампсии [35]. Т.Е. Белокрыницкая и соавт. (2019) при тяжелой преэклампсии зарегистрировали комбинацию не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на АГ, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) α -аддуктина *ADD1-1378TT*, *GNB3-825TT* или цитохрома P450 (*CYP11B2-304TT*) и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина) [36].

В результате метаанализа выявлена ассоциация между полиморфизмом гена *VEGF +936C/T* и риском развития преэклампсии в общей исследуемой популяции [37].

Нами были предложены такие сыровоточные показатели для предикции тяжелой преэклампсии, как уровень ЭПО менее 9,61 мМЕ/мл (специфичность — 88,6%, чувствительность — 75,0%, точность — 81,8%) и коэффициент адекватности продукции ЭПО менее 0,758 (специфичность — 76,4%, чувствительность — 75,0%, точность — 75,7%) [38].

На сегодняшний день с целью профилактики преэклампсии в группе высокого риска ее развития регламентируется применение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (до 150 мг/сут) с 11–12 недель [4, 6]. Общеизвестными механизмами действия ацетилсалициловой кислоты являются угнетение синтеза простагландинов через ингибирование ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназы с нарушением последующих этапов превращений и подавлением синтеза простагландинов (G₂, H₂, E₂, I₂) в разных клетках организма, включая синтез тромбосана А₂ в тромбоцитах, что обеспечивает длительный дезагрегантный эффект [39].

Согласно результатам современных исследований, женщин с низким потреблением кальция (менее 800 мг/сут) относят к группе риска преэклампсии [4, 17, 18], поэтому в настоящее время в качестве превентивного мероприятия рекомендовано использование препаратов кальция (например, кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ в составе препарата Натекаль Д₃) в непрерывном режиме с этапа прегравидарной подготовки и до завершения грудного вскармливания [4, 6, 21]. Преимущество препарата Натекаль Д₃ — более высокая доза кальция (кальция карбонат 600 мг), чем в других препаратах кальция, в сочетании с допустимой для беременных суточной дозой витамина D₃ (колекальциферол 400 МЕ) в одной таблетке [21]. Микрокристаллическая таблетка для рассасывания в сравнении с жевательной формой вследствие выраженной дисперсии и длительного контакта со слюной способствует более быстрому и эффективному насыщению слюны лекарственным средством, что повышает качество его абсорбции и ускоряет поступление в системный кровоток, а также позволяет сохранить эмаль зубов. Данные характеристики препарата Натекаль Д₃ повышают комплаентность пациенток.

Однако поиск эффективных методов предупреждения преэклампсии продолжается, оставаясь актуальной проб-

лемой современного акушерства. Показано, что применение медицинского озона в комплексной профилактике преэклампсии за счет его антигипоксических, антиоксидантных, противовоспалительных, дезинтоксикационных эффектов, нормализация липидного обмена и микроциркуляции позволяют снизить риски преэклампсии и степень тяжести ее проявлений [40]. Перспективным является использование в профилактике преэклампсии миоинозитола (1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексаола), влияющего на рост и выживание клеток, развитие и функционирование периферической нервной системы, остеогенез, углеводный и липидный обмен. Миоинозитол может снизить резистентность к инсулину, усилить эффекты эндогенного инсулина, что позволяет использовать данное вещество (например, инозит 1000 мг и фолиевую кислоту 100 мкг в составе препарата Иноферт) во время беременности для профилактики гестационного СД [41–43]. Следует отметить, что факторы риска углеводных нарушений и АГ во время беременности однотипны, поэтому использование миоинозитола для профилактики гестационного СД, вероятно, будет одновременно снижать частоту развития преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основной является теория, согласно которой преэклампсия возникает вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий на ранних сроках гестации с последующим повреждением плацентарной перфузии, развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции и полиорганный недостаточности. Однако патологическая трансформация спиральных артерий — не обязательное условие преэклампсии и не уникальное только для этой патологии, а может быть связана с целым спектром плаценто-опосредованных осложнений.

На сегодняшний день подвергается сомнению теория о том, что сопротивление в маточных артериях снижается вторично только после завершения трансформации спиральных артерий эндометрия. Вероятно, первично измененные сердечно-сосудистые материнские параметры с повышенной резистентностью маточных сосудов и сниженной перфузией матки могут изначально привести к нарушению инвазии и функции трофобласта, поэтому нельзя исключить, что преэклампсия является вторичным проявлением сердечно-сосудистой патологии матери.

Таким образом, мы все еще далеки от понимания всех молекулярных, иммунологических, генетических и экологических механизмов, приводящих к развитию преэклампсии. Анализ состояния материнской системной и местной маточной гемодинамики, молекулярной патологии плодного яйца, его взаимодействия с окружающей средой и модифицируемыми факторами риска, вероятно, будет способствовать биологическому пониманию основ патогенеза преэклампсии, что позволит расширить наши возможности прогнозирования, профилактики и терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesslink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2018; 39(34): 3165–241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
2. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M. et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019; 366: l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
3. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018. М.; 2019. 172 с. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. et al. Key indicators of

material and baby health. *Child welfare and obstetrics services in the Russian Federation.* 2018. М.; 2019. 172 p. (in Russian)]

4. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention, 2019. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 145(suppl.1): S1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
5. Ridder A., Giorgione V., Khalil A. et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
6. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

- Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 72 с. [Adamyán L.V., Artyukov N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, delivery and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (treatment regimen). М.; 2016. 72 p. (in Russian)]
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 3786. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 8. James J.L., Saghian R., Perwick R. et al. Trophoblast plugs: impact on uteroplacental haemodynamics and spiral artery remodelling. Hum. Reprod. 2018; 33(8): 1430–41. DOI: 10.1093/humrep/dey225
 9. Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K. et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; S0002-9378(20): 31116–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
 10. Leslie K., Whitley G.St., Herse F. et al. Increased apoptosis, altered oxygen signaling, and antioxidant defenses in first-trimester pregnancies with high-resistance uterine artery blood flow. Am. J. Pathol. 2015; 185(10): 2731–41. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.06.020
 11. Chang C.W., Wakeland A.K., Parast M.M. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. J. Endocrinol. 2018; 236(1): 43–56. DOI: 10.1530/JOE-17-0402
 12. Chulkov V.S., Medvedev B.I., Syundyukova E.G. et al. P 24 Cell renovation markers, apoptotic markers and placental expression of erythropoietin in preeclampsia. Pregnancy Hypertension. 2017; 9: 48. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.07.102
 13. Redman C.W., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(4 suppl.): S9.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.003
 14. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. J. Reprod. Immunol. 2019; 134–135: 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
 15. Moghaddas Sani H., Zununi Vahed S., Ardalan M. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction. Biomed. Pharmacother. 2019; 109: 408–16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082
 16. Lu H.Q., Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. Scand. J. Immunol. 2019; 90(5): e12756. DOI: 10.1111/sji.12756
 17. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J. Endocrinol. 2017; 232(1): 27–44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340
 18. Alnaes-Katjavivi P., Roald B., Staff A.C. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. Pregnancy Hypertens. 2020; 19: 11–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.11.007
 19. Binder J., Monaghan C.A., Carta S. et al. OP17.07: Worsening of the uterine artery Doppler is associated with the development of hypertensive disorders of pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(suppl.1): 104. DOI: 10.1002/uog.17856
 20. Kalafat E., Laoreti A., Khalil A. et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(6): 731–7. DOI: 10.1002/uog.19002
 21. Долгушина Н.В., Артымуков Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2020. 80 с. [Dolgushina N.V., Artyukov N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Physiological pregnancy. Clinical recommendations. М.; 2020. 80 p. (in Russian)]
 22. Osman M.W., Nath M., Breslin E. et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: Findings of a systematic review and meta-analysis. J. Hypertens. 2018; 36(5): 1005–14. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001664
 23. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A. et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(3): 295–301. DOI: 10.1002/uog.17494
 24. Benschop L., Duvekot J.J., Vermisssen J. et al. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. Hypertension. 2018; 71(3): 491–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338
 25. Romundstad P.R., Magnusson E.B., Smith G.D. et al. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: Common antecedents? Circulation. 2010; 122(6): 579–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407
 26. Foo F.L., Mahendru A.A., Masini G. et al. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. Hypertension. 2018; 72(2): 442–50. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092
 27. Ambia A.M., Morgan J.L., Wells C.E. et al. Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(5): 519.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.015
 28. Moe K., Alnaes-Katjavivi P., Størvold G.L. et al. Classical cardiovascular risk markers in pregnancy and associations to uteroplacental acute atherosclerosis. Hypertension. 2018; 72(3): 695–702. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964
 29. Duffy J.M.N., Cairns A.E., Richards-Doran D. et al. A core outcome set for preeclampsia research: an international consensus development study. BJOG. 2020; 127(12): 1516–26. DOI: 10.1111/1471-0528.16319
 30. Townsend R., Khalil A., Premakumar Y. et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(1): 16–27. DOI: 10.1002/uog.20117
 31. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Верейна Н.К. и др. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(6): 4–8. [Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K. et al. Assessing the relationship of clinical and genetic factors to pregnancy complications and outcomes in women with preeclampsia in the presence of chronic hypertension. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014; 14(6): 4–8. (in Russian)]
 32. Giannakou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(6): 720–30. DOI: 10.1002/uog.18959
 33. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н. и др. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2019; 1: 1–13. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaia N.N. et al. Prevalence and gene-gene interactions of gene polymorphism associated with arterial hypertension, endothelial dysfunction, disorders of hemostasis and folate metabolism in patients with severe preeclampsia. ENI Transbaikalian Medical Bulletin. 2019; 1: 1–13. (in Russian)]
 34. Wang X., Sun T., Chen G. et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis. Immunol. Invest. 2020; 49(1–2): 120–33. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812
 35. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. и др. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(1): 12–17. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. et al. A clinical, laboratory and instrumental model for the early prognosis of preeclampsia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(1): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20191901112
 36. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С. и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 12–8. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S. et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. Obstetrics and Gynecology. 2018; 8: 12–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18
 37. Lopez-Jaramillo P., Barajas J., Rueda-Quijano S.M. et al. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. Front. Physiol. 2018; 9: 1838. DOI: 10.3389/fphys.2018.01838
 38. Agarwal S., Kovilam O., Agrawal D.K. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018; 58(5): 755–69. DOI: 10.1080/10408398.2016.1220915
 39. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K. et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 1: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
 40. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. Технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерской патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(5): 33–7. [Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L. et al. Ozone therapy technologies in the prevention and treatment of obstetric pathology. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(5): 33–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush202005133
 41. Sobota-Grzeszyk A., Kuźmicki M., Szamatowicz J.J. Myoinositol in the prevention of gestational diabetes mellitus: is it sensible? Diabetes Res. 2019; 2019: 3915253. DOI: 10.1155/2019/3915253
 42. Martis R., Crowther C.A., Shepherd E. et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 8(8): CD012327. DOI: 10.1002/14651858.CD012327.pub2
 43. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-inositol for the prevention of gestational diabetes mellitus. A brief review. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2019; 65(suppl.): S59–61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59

Поступила / Received: 09.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 11.01.2021