

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В. Резник¹, кандидат медицинских наук,
Н. Тапильская¹, доктор медицинских наук, профессор,
С. Гайдуков¹, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Александрович¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Рязанова¹, кандидат медицинских наук,
А. Багров², доктор медицинских наук, профессор

¹Санкт-Петербургский государственный
педиатрический университет

²Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

При состояниях, сопровождающихся изменением объема циркулирующей жидкости (натрийзависимая гипертензия, преэклампсия), повышается концентрация в плазме крови одного из ключевых эндогенных дигиталисоподобных факторов – маринобуфагенина. В клинических исследованиях изучается эффективность применения антител к дигиталисоподобным веществам в лечении преэклампсии.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преэклампсия, синдром задержки внутриутробного развития плода, профилактика, лечение.

С учетом общности патогенетических механизмов [4, 37, 38] и вариантов исходов плацентарной недостаточности [11] в англоязычной литературе преэклампсию, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУРП) и преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) объединяют термином «ишемическая болезнь плаценты».

Плацента является временным органом с коротким периодом биологического существования. На границе ее происходит взаимодействие клеток 2 генетически разных организмов [20, 21], вследствие чего иммунологические [2, 20], эндокринные [1], метаболические [5] и любые другие нарушения [9, 21, 28, 29] в процессах инвазии трофобласта и (или) плацентации в дальнейшем могут иметь критические последствия [8]. Именно недостаточная плацентация, обусловленная снижением активности инвазивных процессов трофобласта и соответствующей гестационной перестройкой спиральных артерий матки [20, 34], приводит к формированию нарушений плацентарного ложа матки и высокой резистентности к кровотоку в маточных артериях (рис. 1), что становится патофизиологической основой формирования ишемической болезни плаценты [10].

НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В течение последнего десятилетия практически все полиэтиологические заболевания дополнены концепцией об эпигенетической регуляции [8], роли микробиома в патогенезе [6, 19–21, 35] заболевания и в случае возможного воспалительного генеза патологии – данными об инфламмоме [29]: совокупности экспрессирующих генов-регуляторов воспаления, образованных генами микро- и макроорганиз-

ма [5]. Исключением не является и преэклампсия (рис. 2): микробиому наряду с нутриентным статусом [7] (как основному влияющему на эпигенетический профиль фактору), а также остроум и хроническому стрессу [7, 29] отводится роль модулирующих факторов в патогенезе плацентарной недостаточности [8].

Поскольку последняя не во всех случаях клинически проявляется преэклампсией, на роль факторов, объясняю-

щих вазоконстрикцию, дисфункцию эндотелия, 80% [10] которого находится в почечных канальцах, и нарушения водно-электролитного баланса наиболее подходят ЭДФ, основной точкой приложения которых является мембранный фермент – Na⁺/K⁺-АТФаза (НКА): при взаимодействии с ЭДФ происходит ее интернализация [1, 3, 6]. В результате инактивации НКА способом интернализации – особой регуляции плотности мембранных ферментов – реализуется биологическое действие ЭДФ, которое заключается в усилении натрийуреза при повышении объема циркулирующей крови за счет снижения обратного захвата натрия. В случае формирования патологии продукция ЭДФ, секретируемого корковым веществом надпочечников и (или) плацентой, осуществляется с адаптивной целью для уменьшения объема циркулирующей жидкости посредством натрийуреза, обусловленного угнетением НКА в почечных канальцах [35]. Однако гиперпродукция ЭДФ вызывает угнетение НКА в мембране гладкомышечных клеток сосудов, при этом увеличение внутриклеточной концентрации натрия приводит к активации Na⁺/Ca⁺-обмена, что значительно усугубляет вазоконстрикцию [13, 28].

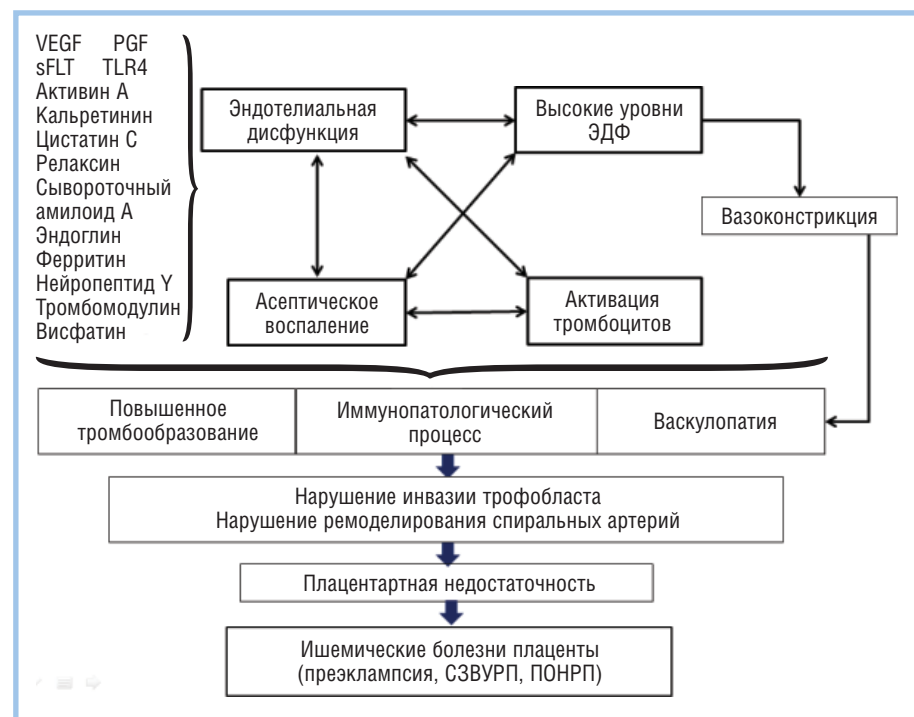


Рис. 1. Схема патогенеза преэклампсии: ЭДФ – эндогенные дигиталисоподобные факторы; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; PGF – плацентарный фактор роста; sFLT – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; TLR4 – Толл-рецепторы 4-го типа



Рис. 2. Факторы риска развития преэклампсии

Таким образом, действие ЭДФ является примером мальадаптации, а побочный эффект адаптивного процесса становится существенным элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза вазоконстрикции, артериальной гипертензии и нефропатии при преэклампсии.

Один из ключевых ЭДФ – маринобуфагенин (МБГ) с 2 основными эффектами – вызывает вазоконстрикцию и ингибирует почечную НКА. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что концентрация МБГ в плазме крови увеличивается при состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости: натрийзависимой гипертензии [14, 19], преэклампсии [3, 12], эссенциальной гипертензии [17] и хронической почечной недостаточности [35]. При физиологичном течении беременности концентрация МБГ в сыворотке крови увеличивается с I триместра и непрерывно нарастает; максимально высокие концентрации определяются в III триместре беременности, при этом основным источником продукции МБГ у беременных является плацента [15, 35]. В то же время уровень МБГ в сыворотке крови беременных с преэклампсией почти в 3 раза выше, чем при физиологическом течении беременности [13, 15].

К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие, что ЭДФ дополнительно являются регуляторами

иммунитета, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [12, 17, 19]. Для регуляции процессов развития беременности немаловажно, что буфадиенолиды (сходные по механизму действия производные МБГ) в низких концентрациях выступают индукторами Th1-зависимой дифференцировки клеток [24], активаторами экспрессии гена *IL-1β*, а в высоких концентрациях индуцируют апоптоз данного клонна (рис. 3). Данные свойства ЭДФ могут играть роль в нарушении инвазии трофобласта и формировании плацентарной сосудистой сети за счет дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов [14, 24, 35].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

L-аргинин улучшает маточно-плацентарный кровоток, вследствие чего частично или полностью купируется плацентарная ишемия посредством вазодилатации маточных артерий. К. Rytlewski и соавт. [33] выполнили рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое клиническое исследование по изучению влияния пероральных добавок с высоким содержанием L-аргинина (3,0 г/сут) на биофизический профиль плодово-плацентарного кровообращения у беременных с преэклампсией. По результатам исследования установлено, что прием L-аргинина способствует увеличению массы тела плода и улучшению кровотока с 3-й недели терапии, заключающемуся в увеличении индексов пульсации средней мозговой и пупочной артерий. У новорожденных от матерей, получавших L-аргинин, отмечены более высокие баллы по шкале Апгар, однако в исследовании предоставлена относительно небольшая выборка (30 пациентов основной группы и 31 обследованного группы сравнения).

Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота – АСК в низких дозах и дипиридамо́л). Многоцентровое исследование FLASP (FOGSI Low Dose Aspirin Study) проведено с целью оценки эффективности низких доз АСК для профилактики и лечения преэклампсии и СЗВУРП. По данным исследования, распространенность СЗВУРП и преэклампсии значительно ниже у пациентов, получающих АСК в профилактической дозе, назначенной до 16 нед беременности. В крупнейшем исследовании CLASP (Collaborative Low Dose Aspirin studies in pregnancy) установлено, что использование низких доз АСК может быть эффективно у беременных с ранним дебютом и (или) высоким риском развития преэклампсии [22].

В 2014 г. в США проведен метаанализ, включавший проспективные рандомизированные двойные слепые исследования; одно из них выполнено в США (n=2539), 1 – международное исследование с центром в Великобритании (n=9364), 13 исследований меньшей мощности, 6 рандомизированных многоцентровых контролируемых исследований или по типу «контроль-качество», из которых 2 выполнены в США (n=3135; n=606), остальные – во Франции и Бельгии (n=3294), на Барбадосе (n=3647), в Великобритании

(n=122) и Австралии (n=51); общее число участников исследования составило более 50 тыс. беременных.

На основе обобщенных результатов сделан вывод, что лечение АСК в низких дозах, назначенное после I триместра беременности при повышенном риске развития преэклампсии, снижает риск развития преэклампсии на 10–24%, СЗВУРП – на 20%, преждевременных родов – на 14%, хотя фактический эффект в последних 2 случаях может быть более скромным.

Также установлено, что масса тела при рождении была в среднем на 130 г больше у младенцев, чьи матери во время беременности принимали АСК в низких дозах. Статистическая обработка результатов подтвердила, что прием АСК в низких дозах приводит к снижению перинатальной смертности на 8% (отношение шансов – ОШ=0,92; 95% доверительный интервал – 95% ДИ 0,76–1,96), а у беременных с повышенным риском развития преэклампсии на – 19% (отношение рисков – ОР=0,81; 95% ДИ 0,65–1,01). Таким образом, для женщин с повышенным риском развития преэклампсии назначение низких доз АСК (от 60 до 150 мг) с профилактической целью после I триместра беременности снижает риск развития преэклампсии, СЗВУРП и наступление неблагоприятного перинатального исхода [18].

По данным метаанализа S. Roberge и соавт. (45 рандомизированных исследований с участием 20 909 беременных), выполнена попытка стратификации рисков развития преэклампсии и СЗВУРП в зависимости от начала терапии. АСК, назначенная до 16 нед беременности, снижает риск преэклампсии практически в 2 раза (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,43–0,75; p<0,001), преэклампсии тяжелой степени – в 3 раза (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,26–0,83; p=0,009), СЗВУРП – в 2 раза (ОШ=0,56; 95% ДИ 0,44–0,90; p<0,009). Назначение данного препарата в сроки >16 нед гестации характеризуется менее выраженным снижением рисков развития преэклампсии (ОР=0,81; 95% ДИ 0,66–0,99; p=0,04), при этом риск развития

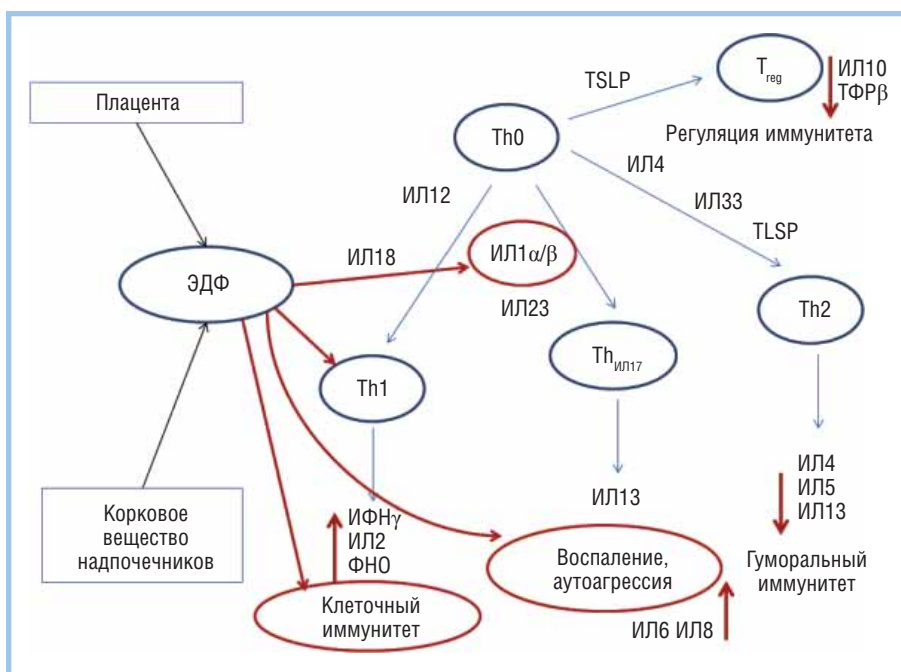


Рис 3. Иммуномодулирующие эффекты ЭДФ: ИЛ – интерлейкин; Th – семейство Т-регуляторных лимфоцитов; ТФР – трансформирующий фактор роста; ФНО – фактор некроза опухоли; ИФНγ – интерферон-γ; TSLP – стромальный лимфопоэтин

преэклампсии тяжелой степени не снижался (ОШ=0,85; 95% ДИ 0,64–1,14; p=0,28) [32].

В отличие от АСК, дипиридамол дополнительно расширяет артериолы в системе коронарного кровотока, при этом расширения более крупных коронарных сосудов не происходит. Сосудорасширяющее действие дипиридамола обусловлено 2 различными механизмами ингибирования: подавлением захвата аденозина и угнетением фосфодиэстеразы. Распад циклических нуклеотидов, подавляющих агрегацию тромбоцитов, происходит в тромбоцитах под действием тканеспецифичных фосфодиэстераз. В высоких концентрациях дипиридамол угнетает обе изоформы фосфодиэстеразы (цАМФ и цГМФ), в терапевтических концентрациях в крови – только цГМФ-фосфодиэстеразу. В результате стимуляции соответствующих циклаз увеличивается мощность синтеза цАМФ [11].

Опубликованный в 2017 г. метаанализ с включением 28 797 беременных из 17 рандомизированных исследований продемонстрировал, что прием антиагрегантов (АСК или дипиридамол) в сравнении с плацебо при преэклампсии достоверно снижает риск преждевременных родов при сроке до 37 нед беременности (ОШ=0,93; 95% ДИ 0,860–0,996) и до 34 нед беременности (ОШ=0,86; 95% ДИ 0,76–0,99) [36]. В другом метаанализе (2017) отмечено, что начало антиагрегантной терапии в 16 нед и позже достоверно не снижало риски развития преэклампсии (ОШ=0,90; 95% ДИ 0,79–1,03; 17 исследований, участвовали 9241 беременная), при начале терапии до 16 нед отмечено незначительное снижение рисков (ОШ=0,90; 95% ДИ 0,83–0,98; 22 исследования, участвовали 21 429 беременных) [27].

Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины.

Гепарин предотвращает потерю беременности путем ингибирования активации системы комплемента в тканях трофобласта в дополнение к антикоагулянтному эффекту [8]. Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин (НМГ) может быть использован при любом сроке беременности, однако следует помнить, что основная опасность терапии нефракционированным гепарином во время беременности проявляется в виде остеопороза, поскольку его применение в этот период несколько усиливает деминерализацию костей, однако адекватное потребление кальция и витамина D₃ и умеренные физические нагрузки способны предотвратить снижение минеральной плотности костной ткани. НМГ имеет более высокий профиль безопасности, чем обычный гепарин, и поэтому более часто используется во время беременности. НМГ оказывает антитромботическое действие за счет ингибирования фактора Ха, в то время как обычному гепарину присущ антикоагулянтный эффект вследствие его действия на антитромбин III и фактор Па [34]. При режиме дозирования 1 раз в сутки отмечается более низкий риск развития тромбоцитопении и остеопороза. Нефракционированный гепарин и НМГ не проникают через гематоплацентарный барьер [36].

В 2013 г. опубликован Кокрейновский обзор о влиянии антитромботической терапии на течение и исходы беременности. Установлено, что прием гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного – отдельно или в сочетании с другими антикоагулянтами) во время беременности более чем в 2 раза снижает риск перинатальной смерти (ОШ=0,40; 95% ДИ 0,20–0,78), преждевременных родов до 34 нед беременности (ОШ=0,46; 95% ДИ 0,29–0,73), развития преэклампсии (ОШ=0,43; 95% ДИ 0,28–0,65), рождения ребенка <10 процентиля кривой массы тела для соответствующего гестационного возраста (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,27–0,61), а также оценки по шкале Апгар <7 на 5-й минуте с момента рождения (ОШ=0,42; 95% ДИ 0,29–0,60) [11]. Метаанализ 5 исследований (n=403; у 68 диагностирована преэклампсия, у 118 – СЗВУРП), выявил, что применение НМГ ассоциировано со снижением риска преэклампсии (ОР=0,366; 95% ДИ 0,219–0,614) и СЗВУРП (ОР=0,409; 95% ДИ 0,195–0,932), при этом авторы ставят вопрос о неравнозначности НМГ [26]. Многими исследователями подтвержден высокий профиль безопасности НМГ: эноксапарин (40 мг/сут подкожно) или дальтепарин (5000 ед/сут) можно вводить с момента подтверждения беременности до родоразрешения [8, 34, 36].

Силденафила цитрат – специфический ингибитор фосфодиэстеразы, который применяется при легочной гипертензии во время беременности. Он также известен в качестве потенциального кандидата для лечения СЗВУРП и для профилактики преждевременных родов. С. Mahataj и соавт. [15] в серии экспериментов изучали влияние и механизмы действия силденафила и уста-

Перспективные лекарственные средства для лечения преэклампсии

Название	Готовые лекарственные препараты	Предполагаемый и (или) доказанный механизм действия
Антитела к ЭДФ	Digifab®, Digibind®	Восстановление активности НКА, купирование вазоконстрикции и нормализация АД, устранение цитокинового дисбаланса в сторону Th2→Th1 [10, 15, 17, 23]
Гидроксихлорохин	Плаквенил®	Иммуномодулирующее (снижает продукцию ИЛ1) и системное противовоспалительное (угнетает образование простагландинов, тормозит хемотаксис и фагоцитоз)
Рекомбинантный α ₁ -микроглобулин	–	Способен вызывать ремоделирование артерий плаценты и расширение венул в организме беременной
Антитела к ФНО	Инфликсимаб	Иммунодепрессивное
Антитела к С5-фактору системы комплемента	Экулизумаб	Иммунодепрессивное
Гиполипидемический препарат – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы	Правастатин	Контроль асептического воспаления [30]; улучшение маточно-плацентарного кровотока
Рекомбинантный релаксин или агонисты рецептора релаксина	–	Повышает синтез оксида азота, восстанавливает дисбаланс между VEGF и PLGF, увеличивает проангиогенную активность плаценты [9]
Рекомбинантный VEGF	–	Терапевтический ангиогенез [34]
Мелатонин и его селективные аналоги	Мелатонин	Увеличивает активность глутатионпероксидазы; цитопротективный и антиоксидантный эффекты, не прямое вазодилатирующее действие [31]

новили его дозозависимые сосудорасширяющие эффекты в хориальной ткани [25]. Р. von Dadelszen и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании (n=27) изучали эффективность sildenafil цитрата в лечении тяжелых форм СЗВУРП при начале заболевания в ранние сроки беременности. Беременные получали sildenafil цитрат по 25 мг 3 раза в сутки до родоразрешения в случае раннего дебюта СЗВУРП (<25 нед беременности), окружности живота <5 перцентили кривой роста или предполагаемой массы тела плода после полных 25 нед беременности <600 г. Авторы обнаружили, что прием sildenafil в 1,5–2,0 раза увеличивает окружность живота, а также улучшает показатели кровотока новорожденных, определенные через 48 ч после родов [39]. В 2014 г. начато проспективное рандомизированное исследование STRIDER (Sildenafil The Rapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) по изучению эффективности лечения sildenafilом СЗВУРП и преэклампсии, которое должно завершиться в конце 2017 г. [16].

В настоящее время доклинические и клинические исследования проходят несколько групп препаратов, использование которых планируется для лечения преэклампсии (см. таблицу).

Отдельного обсуждения требуют методы экстракорпоральной гемокоррекции (каскадный плазмаферез, гемо- и плазмасорбция); они позволяют сорбировать биологически активные вещества, активирующие вазоконстрикцию, системную воспалительную реакцию и способствующие прогрессированию нефро- и васкулопатии, тем самым уменьшая аутоагрессию, интенсивность воспалительной реакции, тромбоактивацию, спазм гладкомышечных клеток. Однако отсутствие рандомизированных исследований и значительного ограничения для использования данных методов (необходимость специализированного оборудования, обученного персонала, дорогостоящие расходные материалы) лимитируют их широкое внедрение в клиническую практику [3, 36].

Таким образом, накоплены значительные данные, касающиеся эффективности, режимов применения и используемых доз антиагрегантов в качестве средства эффективной профилактики преэклампсии и СЗВУРП, особенно у пациентов группы высокого риска. Однако лекарственных средств, воздействующих на ключевые звенья патогенеза и эффективных при клинических проявлениях преэклампсии, в настоящее время нет. Из перспективных средств, проходящих доклинические и клинические исследования, наиболее перспективны антитела к ЭДФ, а также активаторы терапевтического ангиогенеза и таргетные противовоспалительные средства.

Литература

1. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // *Гены и клетки*. – 2011; 6 (4): 26–33.
2. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // *Гены и клетки*. – 2011; 6 (1): 91–7.
3. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // *Артериальная гипертензия*. – 2006; 12 (1): 22–31.
4. Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Шифман Е.М. и др. Современные аспекты терапии маточных кровотоков при предлежании плаценты // *Педиатрия*. СПб. – 2016; 7 (3): 117–27.
5. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // *Гинекология*. – 2014; 16 (1): 104–9.
6. Averina I., Tapilskaya N., Reznik V. et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia // *Cellular and Molecular Biology*. – 2006; 52 (8): 19–23.
7. Bhargava S., Tyagi S. C. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014; 387: 55–61.
8. Bokslag A., van Weissenbruch M., Mol B. et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate // *Early Hum. Dev.* – 2016; 102: 47–50.
9. Conrad K. G-Protein-coupled receptors as potential drug candidates in preeclampsia: targeting the relaxin/insulin-like family peptide receptor 1 for treatment and prevention // *Hum. Reprod. Update*. – 2016; 22 (5): 647–64.
10. Costa M. Preeclampsia: Reflections on How to Counsel About Preventing Recurrence // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015; 37 (10): 887–93.
11. Dodd J., McLeod A., Windrim R. et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013; 7: CD006780.
12. Fedorova O., Kashkin V., Bagrov A. et al. Interaction of digibind with endogenous cardiotoxic steroids from preeclamptic placenta // *J. Hypertens.* – 2010; 28 (2): 361–6.
13. Fedorova O., Kolodkin N., Agalakova N. et al. Marinobufagenin, and endogenous a-1 sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats // *Hypertension*. – 2001; 37 (2): 462–6.
14. Fedorova O., Lakatta E., Bagrov A. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain like and marinobufagenin like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats // *Circulation*. – 2000; 102: 3009–14.
15. Fedorova O., Simbirtsev A., Kolodkin N. et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension // *J. Hypertens.* – 2008; 26 (12): 2414–25.
16. Ganzevoort W., Alfirevic Z., von Dadelszen P. et al. STRIDER: Sildenafil Therapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis // *Syst Rev.* – 2014; 3: 23.
17. Gonick H., Dring Y., Vaziri N. et al. Simultaneous measurement of marinobufegenin, ouabain and hypertension associated protein in various disease state // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1998; 20: 617–27.
18. Henderson J., Whitlock E., O’Conner E. et al. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Report No.: 14-05207-EF-1.
19. Kashkin V., Fedorova O., Bagrov A. et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis // *Pathophysiology*. – 2007; 14 (3–4): 147–51.
20. Kell D., Kenny L. A dormant microbial component in the development of preeclampsia // *Front. Med.* – 2016; 3: 60.
21. Kim C., Romero R., Chaemsaitong P. et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015; 213 (4 Suppl.): 53–69.
22. Krishna U., Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2011; 61 (5): 505–11.
23. Lam G. et al. Antepartum administration of a digoxin immune Fab (Digibind®) improves renal function in patients with severe preeclampsia. Proceedings of XVI congress of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Washington DC. – 2008; 44: 60.
24. LaMarca H., Morris C., Pettit G. et al. Marinobufagenin impairs first trimester cytotrophoblast differentiation // *Placenta*. – 2006; 27 (9–10): 984–8.
25. Maharaj C., O’Toole D., Lynch T. et al. Effects and mechanisms of action of sildenafil citrate in human chorionic arteries // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2009; 23 (7): 34.
26. Mastrolia S., Novack L., Thachil J. et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis // *Thromb. Haemost.* – 2016; 116 (5): 868–78.
27. Meher S., Duley L., Hunter K. et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017; 216 (2): 121–8.
28. Morton J., Cooke C., Davidge S. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy // *Physiol. Rev.* – 2016; 96 (2): 549–603.
29. Nadeau-Vallée M., Obari D., Palacios J. et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review // *Reproduction*. – 2016; 152: 277–92.

30. Ohkuchi A., Hirashima C., Takahashi K. et al. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy // *Hypertens. Res.* – 2017; 40 (1): 5–14.

31. Oyston C., Stanley J., Baker P. Potential targets for the treatment of preeclampsia // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2015; 19 (11): 1517–30.

32. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017; 216 (2): 110–20.

33. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2006; 99 (2): 146–52.

34. Saleh L., Danser J., van den Meiracker A. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2016; 25 (2): 94–9.

35. Shilova V., Fedorova O., Bagrov A. et al. In preeclampsia endogenous cardiotoxic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical arteries // *J. Hypertens.* – 2011; 29 (4): 769–76.

36. Thejeel B., Garg A., Clark W. et al. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review // *Am. J. Hematol.* – 2016; 91 (6): 623–30.

37. Townsend R., O'Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy // *Integr. Blood Press Control.* – 2016; 9: 79–94.

38. Visser S., Hermes W., Ket J. et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014; 211: 373.

39. von Dadelszen P., Magee L. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016; 36: 83–102.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PREECLAMPSIA

V. Reznik¹, *Candidate of Medical Sciences; Professor N. Tapilskaya¹, MD; Professor S. Gaidukov¹, MD; Professor Yu. Aleksandrovich¹, MD; O. Ryazanova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor A. Bagrov², MD*

¹*Saint Petersburg State Pediatric University*

²*I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg*

In conditions accompanied by an increase in the volume of circulating fluid (sodium-dependent hypertension, preeclampsia), there are elevated plasma concentrations of one of the key endogenous digitalis-like factors of marinobufagenin. Clinical trials investigate the efficacy of antibodies to digitalis-like substances in the treatment of preeclampsia.

Key words: obstetrics and gynecology, preeclampsia, intrauterine growth restriction syndrome, prevention, treatment.