

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**Х. Н. Негматшаева**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, акушерские осложнения, профилактика.**Таянч сўзлар:** преэклампсия, ҳомиладорлик, акушерлик асоратлари, олдини олиш чоралари.**Key words:** preeclampsia, pregnancy, obstetric complications, prevention.**ПРЕЭКЛАМПСИЯ ПРОФИЛАКТИКАСИ УСУЛЛАРИ, ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ****Х. Н. Негматшаева**

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

PREECLAMPSIA PREVENTION METHODS, ACTUAL ISSUES**H. N. Negmatshaeva**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

Преэклампсия является мультисистемным расстройством, которое осложняет 3-5% беременностей и остается одной из основных причин материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Данная патология характеризуется гипертензией и протеинурией после 20 недель беременности и часто приводит к эндотелиальной дисфункции и акушерским осложнениям в дальнейшем [1;2]. До сегодняшнего дня не существует эффективной профилактической терапии, и роды остаются единственным подходом к профилактике материнской заболеваемости и смертности. Однако это обычно достигается за счет преждевременных родов и связанных с ними осложнений и патологических процессов, которые вовлекаются в последующем [3].

Хотя было предложено множество механизмов для патогенеза преэклампсии, аномалии в следующих процессах в целом были приняты следующие: ангиогенез, повреждение эндотелия, окислительный стресс и воспаление.

Считается, что ангиогенный дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов играет роль при преэклампсии. Было показано, что два антиангиогенных фактора, растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), связывают ангиогенные факторы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF) в обращении и подавить их последствия [4]. Избыточная экспрессия этих антиангиогенных факторов приводит к преэклампсии, подобной состоянию на животных моделях, и снижение уровня sFlt-1 в крови ниже критического порога устраняет патологические признаки преэклампсии. Известно, что у людей как sFlt-1, так и sEng резко возрастают за несколько недель до начала клинических проявлений преэклампсии [5;6;7].

Ангиогенный дисбаланс может представлять собой «последний общий путь», ответственный за выражение клинических признаков преэклампсии. Триггер для каскада событий, приводящих к преэклампсии, остается неизвестным и может включать иммунологическую, воспалительную или генетическую восприимчивость. Конечным результатом является чрезмерное высвобождение вазоактивных факторов, цитокинов и материнской эндотелиальной дисфункции, которая затем запускает клиническую стадию материнского синдрома.

Эндотелиальная дисфункция, окислительная травма и воспаление.

Есть данные из нескольких исследований, что преэклампсия сопровождается повреждением эндотелия. Это приводит к нарушению расслабления сосудов и активации тромбоцитов, которая связана с воспалением и окислительным дисбалансом. При преэклампсии активация воспалительного каскада, возникающая при нормальной беременности, еще более усиливается. Маркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), повышены у пациентов, у которых впоследствии развивается преэклампсия. Кроме того, преэклампсия связана с повышенными цитокинами, такими как фактор некроза

опухоли- α , интерлейкин-6 (IL-6) и IL-12. Они активируют воспалительный каскад и увеличивают образование свободных радикалов и окислительный стресс, тем самым способствуя повреждению эндотелия [9].

В дополнение к дислипидемии, связанной с преэклампсией, исследования показали увеличение количества антител к окисленной форме ЛПНП у пациентов с преэклампсией, что согласуется с окислительным стрессом и сходно с изменениями, отмеченными при атеросклеротическом заболевании. Кроме того, преэклампсия связана с подавлением пути гемоксигеназы-1 (НО-1) / оксида углерода. НО-1 является индуцибельным ферментом с противовоспалительными и цитопротекторными свойствами и обладает защитным действием против окислительного стресса в сосудистой системе.

Хотя преэклампсия является уникальной для беременности, она имеет общие биологические и патологические сходства, а также многие факторы риска (например, ожирение, диабет, дислипидемия, гипертензия и т. д.) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у взрослых (ССЗ). Дисфункция эндотелия и воспаление являются основными механизмами инициации и прогрессирования как атеросклероза, так и преэклампсии. Кроме того, по данным зарубежных авторов преэклампсия является либо ранним проявлением сердечно-сосудистых заболеваний, не связанных с беременностью, либо фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Эта связь продемонстрирована в исследованиях, которые показали, что диагноз преэклампсии в 2-3 раза увеличивает риск развития у пациента гипертонии, ишемического инсульта и сердечных заболеваний. Более того, тяжесть и гестационный возраст при диагностике преэклампсии являются важными факторами, определяющими риск развития ССЗ в будущем. Пациенты с тяжелой преэклампсией имеют более высокий риск по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания (относительный риск [ОР] 5,4 95% доверительный интервал [ДИ] 4,0–7,3 для тяжелой преэклампсии против 2,0 95% ДИ 1,8–2,2 для легкой преэклампсии). Точно так же ОР смерти от ССЗ в более позднем возрасте составляет 9,54 (95% ДИ 4,5–20,26), если преэклампсия произошла менее чем через 34 недели, по сравнению с 2,14 (95% ДИ 1,29–3,57) для пациентов, у которых была преэклампсия в срок [9;10].

Многочисленные попытки первичной и вторичной профилактики преэклампсии с использованием различных добавок и лекарств не увенчались успехом. Было обнаружено, что применение антигипертензивных препаратов у женщин с хронической гипертензией, которые подвержены более высокому риску преэклампсии, лучше контролирует тяжелую артериальную гипертензию без снижения риска преэклампсии. Добавки с рыбьим жиром, кальцием или антиоксидантами, витаминами С и Е, не показали какой-либо пользы в снижении частоты рецидивов или тяжести преэклампсии. Низкие дозы аспирина путем селективного ингибирования выработки вазоконстриктивного тромбоксана А₂ без воздействия на вазорелаксант простациклин, как полагают, защищают сосудистую сеть и предотвращают преэклампсию. Тем не менее, преимущества низких доз аспирина в профилактике преэклампсии не были подтверждены многочисленными крупными рандомизированными исследованиями, в которых участвовали женщины как высокого, так и низкого риска. Недавно Перинатальный антиагрегантный обзор группы международных исследований провел индивидуальный мета-анализ эффективности антиагрегантов (преимущественно аспирина) для профилактики преэклампсии у отдельных пациентов [11]. Они включили 31 рандомизированное исследование с участием 32 217 женщин и обнаружили небольшое преимущество в снижении уровня преэклампсии [ОР развивающейся преэклампсии 0,90 (95% ДИ 0,84–0,96)]. Когда эффект аспирина оценивали в соответствии с тем, когда он был начат, метаанализ показал, что польза от приема аспирина в низких дозах достигалась только тогда, когда он был начат до 16-недельного гестационного возраста, без каких-либо преимуществ, если аспирин начинался после этого.

В целом, испытания, касающиеся профилактики преэклампсии, были отрицательными, противоречивыми или недостаточно убедительными, чтобы привести к широкому при-

нятию какой-либо конкретной стратегии.

Вопреки опыту с преэклампсией, ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (HMG-CoA) редуктазы или статины играют важную роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой смертности и других сердечно-сосудистых событий через плеiotропные и липид-понижающие действия; и их использование для этих показаний широко признано. Свойства и механизмы действия статинов делают их весьма перспективными кандидатами для профилактики преэклампсии.

Используя модели преэклампсии на животных, было отмечено, что ежедневное введение липостата грызунам, которые входили в группу риска по преэклампсии, улучшает их аномальный сосудистый профиль, понижает кровяное давление и восстанавливает ангиогенный баланс. Кроме того, липостат усиливал экспрессию NOS3 в сосудистой сети, восстанавливал баланс NO-1 / CO и предотвращал повреждение почек. Эти преимущества наблюдались без влияния на уровень материнского холестерина и без увеличения скорости резорбции щенка или различий в весе при рождении щенка. На самом деле липостат предотвращал ограничение роста, связанное с преэклампсией, на этих моделях на животных. Способность статинов восстанавливать ангиогенный баланс в настоящее время проверяется на доказательной концепции «Испытание StAmP», в котором участвуют субъекты в Великобритании [11].

Также известно, что статины обладают противовоспалительными свойствами и, как было показано, снижают hs-CRP (37%) параллельно со снижением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости даже у пациентов с нормальным уровнем холестерина. Статины также корректируют дисбаланс в ответах цитокинов Th1 / Th2, наблюдаемых при преэклампсии (статины уменьшают провоспалительные цитокины Th1, такие как TNF- α , IL-1, IL-2, IFN- γ , и увеличивают Th2 противовоспалительные цитокины такие как IL-4, IL 10). Эти и другие плеiotропные действия в отношении образования свободных радикалов кислорода, пролиферации клеток гладких мышц и иммуномодулирующих эффектов делают статины весьма перспективными кандидатами для профилактики и / или лечения преэклампсии. Однако попытки предотвратить преэклампсию и другие осложнения беременности, основанные на патофизиологических путях, ранее провалились. Следовательно, правастатин далек от клинической применимости, прежде чем в клинических испытаниях будет показана определенная польза.

Вопросы, касающиеся тератогенности статинов всегда оставались актуальными, однако постмаркетинговый надзор за ловастатином и симвастатином (двумя липофильными статинами), опубликованный Merck, не выявил связи между ранним воздействием статинов на беременность и неблагоприятным исходом беременности или врожденными аномалиями. Несмотря на это, X-категоризация не подвергалась сомнению или адекватно исследовалась, потому что до сих пор не было причин использовать статины при беременности.

Заключение. Многочисленные клинические испытания с использованием различных добавок и лекарств не смогли предотвратить преэклампсию или ее осложнения. С другой стороны, было показано, что статины в различных доклинических и клинических исследованиях устраняют специфический ангиогенный дисбаланс во время беременности, связанный с преэклампсией, восстанавливает общее состояние эндотелия и предотвращает окислительное и воспалительное повреждение; действия, которые обеспечивают биологическое правдоподобие для использования статинов в профилактике преэклампсии. Несмотря на его классификацию категории X, статины не были продемонстрированы как тератогенный в исследованиях на животных и людях. Кроме того, данные зарубежных авторов долгосрочных исследований сердечно-сосудистой системы у небеременных женщин и мужчин свидетельствуют о благоприятной безопасности матери и фармакокинетических профилях. Тем не менее, знания о применении статинов во время беременности ограничены. Исходя из этого, вопрос о применении статинов в акушерской практике остается актуальным и подлежит дальнейшему изучению.

Использованная литература:

1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. Под ред. проф. А.П. Милованова. М: МДВ 2008. С. 228.
2. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия — ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. Красноярск 2009. С. 211.
3. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е.. Преэклампсия: Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2010. С. 576.
4. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791–1798 [на англ. яз.].
5. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569—579 [на англ. яз.].
6. Burger D., Touyz R.M. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *Am Soc Hypertension* 2012; 6: 2: 85—99 [на англ. яз.].
7. Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol* 2011; 89: 2: 126—32 [на англ. яз.].
8. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 4: 309—320 [на англ. яз.].
9. Marusic J., Prusac I.K., Tomas S.Z., Karara J.R., Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 7: 680—685 [на англ. яз.].
10. Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669—674 [на англ. яз.].
11. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 147—158.