

Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*Одним из наиболее грозных осложнений беременности, ассоциированных с артериальной гипертензией, является преэклампсия. Для эффективной профилактики заболевания необходимо четкое понимание механизмов ее развития. В статье представлен анализ современных моделей, отражающих причины и механизмы развития преэклампсии, а также обоснование доказательных стратегий профилактики этой патологии, наиболее зарекомендовавших себя в настоящее время. В основе патогенеза преэклампсии лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция матери, обусловленная плацентарными факторами, генетической предрасположенностью и недостаточной сосудистой инвазией в клетки трофобласта, вследствие чего развиваются оксидативный стресс и воспалительный процесс, приводящие к осложнениям со стороны матери и плода. Более точное понимание механизмов заболевания позволяет эффективно корректировать неблагоприятные факторы образа жизни и выделять пациентов группы риска развития преэклампсии, которым необходимо назначать профилактику. Достоверно эффективным и общепринятым терапевтическим средством на данном момент является ацетилсалициловая кислота, назначаемая в качестве профилактики с 11–14-й недели в оптимальной дозировке от 75 до 162 мг.*

**Ключевые слова:** преэклампсия; артериальная гипертензия; оксидативный стресс; эндотелиальная дисфункция; профилактика; ацетилсалициловая кислота.

**Для цитирования:** Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю. Актуальные вопросы патогенеза и профилактики преэклампсии. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):651–656. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-651-656>

**Для корреспонденции:** Шкуренко Юлия Викторовна — e-mail: [shkurenko\\_yu\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:shkurenko_yu_v@staff.sechenov.ru)

*Yulia V. Shkurenko, Alexey D. Ibatov, Svetlana Yu. Trofimova*

### CURRENT ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND PREVENTION OF PREECLAMPSIA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*One of the most dangerous complications of pregnancy is preeclampsia. For effective prevention of preeclampsia, it is necessary to understand its mechanisms of development clearly. The analysis of modern patterns of preeclampsia cause and development are reviewed in this article. There are also the evidences of more effective strategies of prevention preeclampsia in our review, which have proven themselves most of all. The generalized endothelial mother's dysfunction is in the base of preeclampsia pathogenesis and caused by placental factors, genetical susceptibility and the lack of arterial invasion in trophoblast's cell hereupon it increases the oxidative stress and inflammatory process, leading to complications of mother and fetus. More accurate understanding of preeclampsia mechanisms allows us to correct the adverse of lifestyle of patients and highlight those who are in the group of PE risk and need the prophylaxis to be prescribed. Nowadays, acetylsalicylic acid is a commonly accepted therapeutic medication and reliably effective (optimal dose from 75 to 162 mg). It is prescribed as the prevention from 11th to 14th week.*

**Key words:** preeclampsia; arterial hypertension; oxidative stress; endothelial dysfunction; prevention; acetylsalicylic acid.

**For citation:** Shkurenko Yu.V., Ibatov A.D., Trofimova S.Yu. Current aspects of the pathogenesis and prevention of preeclampsia. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):651–656. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-651-656>

**For correspondence:** Yulia V. Shkurenko — e-mail: [shkurenko\\_yu\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:shkurenko_yu_v@staff.sechenov.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 23.07.2023 / Accepted 26.09.2023

Гипертензивные расстройства при беременности являются ведущей причиной серьезных осложнений здоровья матери и плода [1]. Одним из наиболее тяжелых расстройств является преэклампсия (ПЭ), поражающая от 5 до 10% всех беременных и представляющая собой серьезную угрозу для плода на любой стадии развития. По данным мировой статистики, ПЭ в 20–25% случаев заканчивается перинатальной и материнской смертностью [2]. Для эффективной борьбы с данной патологией необходимо глубокое понимание ключевых патологических механизмов, факторов риска и, как следствие, определение возможных путей профилактики ПЭ. Значительное количество исследований было посвящено из-

учению мер профилактики преэклампсии, однако положительной динамики по снижению частоты заболеваемости за последние десятилетия практически не отмечается. Вероятно, в основе неудовлетворительных клинических результатов лежит не до конца изученный патогенез преэклампсии, что требует дополнительных исследований [3].

Существуют некоторые различия в международных рекомендациях по профилактике гипертензивных расстройств беременности, касающиеся выбора группы препаратов, дозировки, пороговых значений артериального давления (АД) для начала приема антигипертензивных препаратов и целевых показателей АД. При этом рекомендации признают значительную заболеваемость,

связанную с гипертензивными расстройствами беременности, и выступают за своевременную диагностику и лечение для снижения сопутствующей заболеваемости и смертности [4]. В частности, для борьбы с ПЭ наиболее часто применяемым препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК). Также активно изучаются эффекты других лекарств (эзомепразола, метформина, статинов) в качестве средств профилактики ПЭ [5].

В настоящем обзоре литературе мы систематизировали современные представления о причинах и механизмах развития ПЭ, а также о наиболее результативных схемах профилактики осложнений беременности, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ).

### Классификация артериальной гипертензии при беременности

Гипертензивные расстройства беременности — это состояния, включающие в себя стойкое повышение артериального давления. АГ, ассоциированная с беременностью, включает в себя 4 категории: 1) гестационная гипертензия; 2) хроническая гипертензия; 3) преэклампсия/эклампсия; 4) варианты преэклампсии/эклампсии, «наложенные» на хроническую гипертензию [6].

Преэклампсия — это мультифакторное заболевание, характеризующееся впервые возникшей гипертензией, протеинурией более 0,3 г/л в суточной моче после 20 нед. беременности, нередко отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [2]. Тяжелые формы преэклампсии могут осложниться почечной, сердечной, печеночной, легочной и неврологической дисфункцией у матери, а также гематологическими нарушениями, задержкой внутриутробного развития плода и мертворождением [7, 8].

### Механизмы развития преэклампсии

Согласно современным представлениям, в зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 нед.) и позднюю преэклампсию, в основе которых лежат разные патогенетические механизмы. Ранняя форма заболевания, являющаяся наиболее тяжелой, в основном обусловлена дефектом плацентации, дисбалансом про- и антиангиогенных факторов. Напротив, поздняя форма преэклампсии, обусловленная окислительными изменениями в плаценте, вызванными прогрессирующим несоответствием между перфузией плаценты и потребностями плода в сочетании с предрасположенностью матери к сердечно-сосудистым заболеваниям, считается умеренной формой по степени тяжести [9–11]. Пути развития обеих форм могут отличаться временем возникновения и лежащими в основе патогенетическими механизмами, однако обе приводят к клиническим проявлениям у беременной женщины, таким как АГ, протеинурия и полиорганная недостаточность [12].

Признано, что именно дисфункция плаценты играет ключевую роль в патогенезе ПЭ [13]. Однако генерализованная эндотелиальная дисфункция матери, обусловленная плацентарными факторами, также представляет собой важный фактор развития преэклампсии. При этом

изучение механизмов недостаточной сосудистой инвазии и влияния других факторов продолжается до сих пор. Известно, что инвазия клеток трофобласта в стенку матки на ранних сроках беременности вызывает ремоделирование спиральных артерий матки. Если на данном этапе происходит нарушение этого процесса и децидуализации, развивается гипоксия. Как следствие, усиливается выработка активных форм кислорода, вызывающая окислительный стресс в плаценте, что дает начало бессимптомной фазе течения ПЭ [14]. При запуске окислительного стресса увеличивается синтез провоспалительных факторов (IL-1 $\beta$  и IL-18) и усиливается воспалительный ответ, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию эндотелия сосудов [15]. Продукцию провоспалительных цитокинов стимулирует также дефицит аутофагии в трофобластах, играющей роль в поддержании иммуносупрессии через Treg-клетки и предотвращающей инфильтрацию воспалительных клеток в другие органы [16]. Вызванное гипоксией повреждение плаценты согласуется с патологической воспалительной реакцией, увеличивается выработка антиангиогенных факторов: растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng). sFlt-1 и sEng, в свою очередь, вызывают системную воспалительную реакцию и повреждение эндотелия, что обусловлено связыванием sEng с рецептором трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), который отвечает за вазодилатацию и обладает антиагрегационными и противовоспалительными свойствами [13, 15, 17].

На нарушение ремоделирования спиральных артерий матки влияет сниженная биодоступность оксида азота (NO), являющегося одним из ключевых вазодилататоров и регуляторов артериального давления в сосудах плаценты. NO синтезируется в эндотелии сосудов плаценты эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), отвечает за сосудорасширяющую и антиагрегантную функцию, а также участвует в синтезе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и непосредственно в самой плацентации. Считается, что окислительный стресс играет ключевую роль в снижении биодоступности NO в патофизиологии ПЭ через несколько механизмов, включая ингибирование eNOS и последующий дефект биосинтеза NO [18]. Разрушающийся слой синцитиотрофобласта плаценты подвергается окислительному стрессу и местным воспалительным реакциям, которые способствуют выделению внеклеточных экзосом, увеличивающихся в количестве и потенциально усиливающих прокоагулянтные, провоспалительные и проангиогенные механизмы, способствуя развитию преэклампсии [17, 19].

Патоморфологически специфическим изменением в стенках спиральных артерий при преэклампсии является острый атероз, характеризующийся периваскулярным инфильтратом, фибриноидным некрозом срединной оболочки и наличием пенистых клеток преэклампсии, иммуногистохимическим признаком которого является выявление CD68-позитивных субэндотелиальных клеток, заполненных окисленными липопротеинами низкой плотности (пенистые клетки) [20].

Тяжесть этой чрезмерной воспалительной реакции определяется генетическими факторами. Одним из таких факторов является нарушение регуляции экспрессии генов белков, синтезируемых в плаценте (например, гена хорионического гонадотропина CGB, имеющего проангиогенную активность) [21]. Также известно, что дифференцировка и/или поддержание дифференцированных подтипов трофобласта зависят от ключевых факторов транскрипции: *Mash2* для спонгиотрофобласта, *Hand1* для гигантских клеток трофобласта и *Gcm1* для клеток синцитиотрофобласта. Подавление их экспрессии в хорионе важно для поддержания фенотипа трофобласта. Поэтому нарушение нормальной экспрессии этих факторов может быть рассмотрено в качестве одного из патогенетических звеньев развития ПЭ [21].

Большинство исследований показывает, что предрасположенность к ПЭ определяется набором генов (гены белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной NO-синтазы eNOS, протромбина FII-20210GA, V фактора FVL-1691GA, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, VEGF, лептина) [22]. Каждая беременность экспрессирует уникальную комбинацию генов материнских Ig-подобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) и фетального полиморфного лиганда (HLA-C) (имеет отцовский компонент), экспрессируемых трофобластом, что влияет на успешность плацентации и беременности [23]. Ингибирование ответов естественных клеток-киллеров матки (uNK) с помощью самораспознавания главного комплекса гистосовместимости (MHC) может привести к дефектному ремоделированию спиральной артерии. Ряд исследований показал, что при ПЭ преобладают клетки CX3CR+, CD86+ среди децидуальных макрофагов, являющиеся провоспалительными и способствующие запуску воспалительного ответа [24]. За последние несколько лет была проверена роль некоторых факторов (Pentaxin-3, T-клеточный иммуноглобулин муцин-3 — Tim-3) и идентифицированы многочисленные биохимические маркеры в патофизиологии преэклампсии, которые могут стать надежными прогностическими моделями для гипертензивных расстройств беременности в будущем [25, 26].

### Скрининг преэклампсии. Определение факторов риска

В настоящее время нет скрининговых тестов, позволяющих с достоверной точностью прогнозировать риск развития ПЭ у беременных женщин. Однако существуют исследования, доказывающие, что плацента высвобождает растворимые ангиогенные факторы, которые играют решающую роль в эндотелиальной дисфункции и развитии симптомов, связанных с ПЭ, до ее клинического проявления. Результаты показывают, что растворимая fms-подобная тироксиназа-1 (sFlt-1) в 5 раз выше у женщин с ПЭ по сравнению с контрольными группами, что сопровождается снижением уровня свободно циркулирующего плацентарного фактора роста (PlGF) [27]. Потенциальные биомаркеры для прогнозирования ПЭ,

выявляющиеся на сроках 11–13-я и 19–24-я неделя беременности, представляют собой среднее артериальное давление (MAP), индекс пульсации маточных артерий (UtA-PI) и PLGF, в начале третьего триместра — MAP, UtA-PI, PLGF, растворимая в сыворотке sFlt-1 и в конце третьего триместра — MAP, PLGF и sFlt-1 [28].

Существуют рекомендации, основанные на консенсусе и мнении экспертов, позволяющие определить группы пациенток с повышенным риском ПЭ. Женщинам с гестационной гипертензией при отсутствии протеинурии рекомендуется диагностировать ПЭ, если у них имеются какие-либо из следующих серьезных признаков: тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ); нарушение функции печени, о чем свидетельствуют аномально повышенные концентрации печеночных ферментов в крови (в 2 раза превышающие верхний предел нормы); сильная постоянная боль в правом подреберье или эпигастрии; почечная недостаточность (концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,1 мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови при отсутствии других заболеваний почек); отек легких или впервые возникшая головная боль, не реагирующая на ацетаминофен и не учитываемая альтернативными диагнозами, или нарушения зрения [29].

Национальный исследовательский институт Великобритании (NICE) отнес к факторам риска гипертоническую болезнь во время предыдущей беременности, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет; к факторам умеренного риска относятся первая беременность, возраст > 40 лет, интервал между беременностями > 10 лет, индекс массы тела (ИМТ) при первом посещении > 35 кг/м<sup>2</sup>. Американская ассоциация врачей, специализирующихся в области акушерства и гинекологии (ACOG), отнесла к факторам умеренного риска первую беременность, возраст > 35 лет, интервал между беременностями > 10 лет, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, семейный анамнез ПЭ, низкий социально-экономический статус, а также низкий вес при рождении или неблагоприятный исход беременности в анамнезе [28, 30].

### Меры профилактики преэклампсии

Учитывая патогенез ПЭ и имеющиеся в настоящее время средства для борьбы с ней, основная тактика ведения пациенток направлена на прогнозирование рисков развития ПЭ, раннюю диагностику, симптоматическую терапию и предупреждение развития органной недостаточности. Главной целью ведения беременных с ПЭ является пролонгирование беременности, в основе чего лежит своевременная профилактика на этапе выявления факторов риска развития ПЭ. Разработка эффективной профилактики ПЭ снизит риск развития осложнений матери и плода, способствуя благоприятному течению беременности [31].

Ацетилсалициловая кислота в настоящее время является единственным лекарственным средством, официально рекомендованным для профилактики преэклампсии. При назначении женщинам из группы высокого риска АСК в дозах, превышающих 100 мг, до 16 нед.

гестационного возраста наблюдается снижение риска развития преэклампсии более чем на 60% [32]. Предполагают, что АСК улучшает процесс плацентации, угнетая синтез простагландинов за счет ингибирования фермента метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназы с нарушением последующих этапов превращений и подавлением синтеза простагландинов, включая синтез тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах, тем самым обеспечивая длительный дезагрегантный эффект. Данные свойства приводят к снижению ишемии плаценты, а также к стабилизации эндотелия и обеспечивают противовоспалительный эффект [3]. Использование АСК безопасно во время беременности: было проведено несколько исследований, в которых не удалось выявить связь между приемом низких доз АСК во время беременности и повышенным риском отслойки плаценты, послеродового кровотечения, гематомы позвоночника, врожденных аномалий, стойкой легочной гипертензии у новорожденных, преждевременного закрытия артериального протока, осложнения неонатального кровотечения или внутричерепного кровоизлияния [33]. Объединяя результаты исследований, можно заключить, что оптимальным является прием АСК в дозе от 75 до 162 мг, начатый между 11-й и 14-й неделями беременности [34, 35]. Однако исследование ASPRE показало, что женщины из группы высокого риска с хронической гипертензией, получавшие АСК, имели повышенный риск ПЭ, в то время как применение АСК у женщин без хронической гипертензии доказало свою эффективность в значительном снижении риска ПЭ [36].

Активно проводятся исследования по изучению действия других терапевтических средств для профилактики ПЭ. Метформин является гипогликемическим препаратом с доказанным защитным действием на сердечно-сосудистую систему, уменьшает пролиферацию воспалительных клеток и участвует в активации генов, ответственных за антиоксидантную защиту клеток. Все эти эффекты приводят к благоприятному воздействию на клинические признаки и симптомы, такие как гипертония, ожирение, повышенное тромбообразование. Кроме того, было обнаружено, что метформин оказывает дозозависимое снижение sFlt-1 и sEng и противодействует опосредованному sFlt-1 ингибированию васкулогенеза. Эти эффекты могут нейтрализовать недостаточную перфузию плаценты и ангиогенный/антиангиогенный дисбаланс, приводящий к клиническому проявлению ПЭ. Таким образом, метформин представляется потенциальным кандидатом в качестве лекарственного средства для профилактики ПЭ [37].

Данные метаанализа, в который вошли 27 рандомизированных клинических исследований и было проанализировано 4777 участников, показали, что прием витамина D во время беременности был связан со снижением риска развития преэклампсии (ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,26–0,52;  $p < 0,001$ ). Если прием витамина D был начат до 20-й недели беременности, шансы были немного ниже (ОШ = 0,35; 95% ДИ 0,24–0,50;  $p < 0,001$ ). Эффект в значительной степени не зависел от прекращения при-

ема добавок (до родов или нет), типа вмешательства (только витамин D или в сочетании с кальцием). Увеличение дозы витамина D было связано со снижением частоты преэклампсии (log ОШ: =1,1; 95% ДИ –1,73; –0,46;  $p < 0,001$ ). Необходимы крупные, хорошо продуманные проспективные рандомизированные клинические испытания, чтобы окончательно рассмотреть прием витамина D в качестве возможной стратегии вмешательства и определить наиболее эффективный режим дозирования [38].

Доклинические исследования показали, что эзомепразол может ингибировать выработку sFlt-1 и sEng, оказывать сосудорасширяющее действие и уменьшать эндотелиальную дисфункцию, тем самым противодействуя некоторым механизмам, способствующим развитию ПЭ [39]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (Cluver и соавт., 2018) показало, что эзомепразол может пролонгировать беременность еще на 3 дня по сравнению с плацебо при беременности с ПЭ, поэтому он был предложен в качестве потенциального препарата для лечения преэклампсии. Однако механизмы влияния эзомепразола на функцию плаценты остаются неясными [40].

Исследования на животных моделях показали, что правастатин стимулирует инвазию трофобластов, улучшает плацентарный кровоток, действует как противовоспалительное средство и антиоксидант, защищает эндометрий и проявляет антикоагулянтный эффект [41]. В более ранних исследованиях было обнаружено, что назначение правастатина женщинам с ПЭ было связано с улучшением артериального давления, снижением концентрации sFlt-1 в сыворотке крови и улучшением исходов беременности. Эти результаты могут быть обусловлены его низким сродством к липидной среде и сниженной проницаемостью для внепеченочных тканей, в частности эмбриона и, следовательно, низким потенциалом неблагоприятного воздействия на биосинтез холестерина у развивающегося плода [39, 41].

Некоторые исследования показали снижение уровня эстрогена в плазме у женщин с ПЭ в анамнезе, поэтому был изучен потенциал использования эстрогенов в качестве профилактики. Фолликулярный эстроген приводит к расширению и поддержанию сосудов в ткани эндометрия, способен уменьшать выделение воспалительных цитокинов и окислительный стресс, улучшая перфузию плаценты, однако данный эффект был доказан лишь в эксперименте на животных моделях [42].

## Заключение

Преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых расстройств беременности и представляет собой серьезную угрозу для матери и плода. Поиск эффективных стратегий профилактики ПЭ остается актуальной темой для исследований уже многие годы. На сегодняшний день общепринятой и достоверно зарекомендовавшей себя эффективной мерой профилактики преэклампсии и ее осложнений является терапия АСК. Проблема выявления точных молекулярных, иммунологических, ге-

нетических механизмов развития преэклампсии и, как следствие, поиск путей снижения ее заболеваемости представляет собой дальнейшую тему для исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Queensland Clinical Guideline: Hypertension and pregnancy. 2021. P. 3. URL: [www.health.qld.gov.au/qcg](http://www.health.qld.gov.au/qcg)
2. Atamamen T.F., Naing N.N., Oyetunji J.A., Wan-Arfah N. Systematic literature review on the neonatal outcome of preeclampsia. *Pan African Medical Journal*. 2022;41:82. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.82.31413
3. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1108–1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045
4. Sinkey R.G., Battarbe A.N., Bello N.A., Ives C.W., Oparil S., Tita A.T.N. Prevention, Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Comparison of International Guidelines. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(9):66. DOI: 10.1007/s11906-020-01082-w
5. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*. 2020;25(5):101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123
6. Garovic V.D., White W.M., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
7. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita ATN, Oparil S., Preeclampsia — Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
8. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4246. DOI: 10.3390/ijms20174246
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
10. Ridder A., Giorgione V., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
11. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;134–135:1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Redman C.W.G., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 2015;213(4):S9.e1, S9–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.003
13. Wang Y., Li B., Zhao Y. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:883404. DOI: 10.3389/fimmu.2022.883404
14. Garrido-Gómez T., Castillo-Marco N., Cordero T., Simon C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 2022;226(2):S886–S894. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.039
15. Michalczyk M., Celewicz A., Celewicz., Wozniakowska-Gondek P., Rzepka R. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. *Mediators Inflammation*. 2020;2020:3864941. DOI: 10.1155/2020/3864941
16. Nakashima A., Shima T., Tsuda S., Aoki A., Kawaguchi M., Furuta A., Aggrephagy deficiency in the placenta: a new pathogenesis of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2432. DOI: 10.3390/ijms22052432
17. Wang Z., Zhao G., Zeng M., Feng W., Liu J. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia. *Biology Reproduction*. 2021;105(1):32–39. DOI: 10.1093/biolre/iaab060
18. Guerby P., Tasta O., Swiader A., Pony F., Bujold E., Parant O. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biology*. 2021;40:101861.18. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861
19. Matsubara K., Matsubara Y., Uchikura Y., Sugiyama T. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2572. DOI: 10.3390/ijms22052572
20. Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K., Moe K., Turowski G., Johnsen G.M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):895–906. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
21. Szilagy A., Gelencser Z., Romero R., Xu Y., Kiraly P., Demeter A. Placenta-specific genes, their regulation during villous trophoblast differentiation and dysregulation in preterm preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):628. DOI: 10.3390/ijms21020628
22. Wang X., Sun T., Chen G., Gao H. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2020;49(1–2):120–133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812
23. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., NeElrath T.F., Garmire L., Myatt L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430–1441. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14781
24. Vishnyakova P., Poltavets A., Nikitina M., Muminova K., Potapova A., Vtorushina V. Preeclampsia: inflammatory signature of decidual cells in early manifestation of disease. *Placenta*. 2021;104:277–283. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.011
25. Angeli F., Angeli E., Trapasso M., Verdecchia P. Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension Research*. 2020;43(9):979–981. DOI: 10.1038/s41440-020-0466-5
26. Wang S., Chen C., Sun F., Li M., Du M., Li X. Involvement of the Tim-3 pathway in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Reproductive Sciences*. 2021;28(12):3331–3340. DOI: 10.1007/s43032-021-00675-3
27. Veisani Y., Jenabi E., Delpisheh A., Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2019;17(1):1–10. DOI: 10.18502/ijrm.v17i1.3815
28. Wright D., Wright A., Nicolaides K.H. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(1):12–23.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247
29. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(6):1492–1495. DOI: 10.1097/aog.0000000000003892
30. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: 10.3390/biom10060953
31. Robertson S.A. Preventing preeclampsia by silencing soluble Flt-1? *New England Journal of Medicine*. 2019;380(11):1080–1082. DOI: 10.1056/nejmcibr1817501
32. Wright D., Wright A., Tan M.Y., Nicolaides K.H. When to give aspirin to prevent preeclampsia: application of Bayesian decision theory. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1120–1125. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.038
33. Duley L., Meher S., Hunter K.E., Seidler A.L., Askie L.M. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(10). DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub3
34. Foisy M.A., Marchant I., Lessard L., Caron L., Bujold E. Aspirin for the prevention of preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2022;50(9):1271–1272. DOI: 10.1515/jpm-2022-0301
35. LeFevre M.L., Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(11):819–826. DOI: 10.7326/m14-1884
36. Shen L., Martinez-Portilla R.J., Rolnik D.L., Pool L.C. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;58(4):546–552. DOI: 10.1002/uog.23668
37. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzynski R., Dluski D., Leszczynska-Gorzela B. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy-is there a place for metformin. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2805. DOI: 10.3390/jcm10132805
38. Fogacci S., Fogacci F., Banach M., Michos E.D., Hernandez A.V., Lip G.Y.H. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia:

- A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition. Elsevier*. 2020;39(6):1742–1752. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.015
39. Ma'ayeh M., Rood K.M., Kniss D., Constantine M.M. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(2):17. DOI: 10.1007/s11906-020-1026-8
  40. Gu S., Zhou C., Pei J., Wu Y., Wan S., Zhao X. Esomeprazole inhibits hypoxia/endothelial dysfunction-induced autophagy in preeclampsia. *Cell and Tissue Research*. 2022;388(1):181–194. DOI: 10.1007/s00441-022-03587-z
  41. Smith D.D., Costantine M.M. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1171–1181. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.040
  42. Shu C., Han S., Xu P., Wang Y., Cheng T., Hu C. Estrogen and preeclampsia: potential of estrogens as therapeutic agents in preeclampsia. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:2543–2550. DOI: 10.2147/dddt.s304316

Поступила 23.07.2023 / Принята в печать 26.09.2023

#### **Информация об авторах/Information about the authors**

*Шкуренко Юлия Викторовна* — врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры сестринского дела Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

*Yuliya V. Shkurenko* — obstetrician-gynecologist, Assistant of the Department of Nursing, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

*Ибатов Алексей Данилович* — д-р мед. наук, заведующий кафедрой сестринского дела Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

*Alexey D. Ibatov* — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Nursing, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

*Трофимова Светлана Юрьевна* — студентка 6-го курса клинического института здоровья детей Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0002-9120-9090>

*Svetlana Yu. Trofimova* — 6th year student at the Clinical Institute of Children's Healthcare, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0002-9120-9090>