

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-7

## Что нового в предотвращении и терапии задержки роста плода? Роль оксида азота

Р.С. Осипов<sup>1</sup>, П.А. Кузнецов<sup>2</sup>, Л.С. Джохадзе<sup>2</sup>, И.О. Шугинин<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

«Задержка роста плода» (ЗРП) — интегральный термин для группы состояний, при которых плод не достигает размеров, потенциально заложенных в его геноме. ЗРП является основной причиной перинатальной смертности. Чаще всего ЗРП развивается вследствие плацентарной недостаточности. При этом в руках акушеров-гинекологов очень мало рычагов воздействия на данную патологию. Авторами представлен обзор доклинических и клинических исследований лекарственных средств для предотвращения ЗРП и ее терапии, рассмотрена роль NO. В настоящее время возможно определять группу риска на основании анамнеза и данных первого скрининга, а также использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) с целью профилактики. В процессе исследования находятся несколько лекарственных средств, которые потенциально могут не только предупреждать ЗРП, но и улучшать течение состояния при уже поставленном диагнозе. Проведение рандомизированных клинических исследований, где первичной конечной точкой была бы ЗРП, позволит оценить безопасность и эффективность предлагаемых лекарственных средств и внедрить их в клиническую практику.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** задержка роста плода, профилактика, ацетилсалициловая кислота, оксид азота, рандомизированные клинические исследования, малый для гестационного возраста плод.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Осипов Р.С., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шугинин И.О. Что нового в предотвращении и терапии задержки роста плода? Роль оксида азота. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):258–264. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-7.

## What's new in the prevention and therapy of fetal growth restriction? Role of nitric oxide

R.S. Osipov<sup>1</sup>, P.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, L.S. Dzhokhadze<sup>2</sup>, I.O. Shuginin<sup>1</sup><sup>1</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Fetal growth restriction (FGR) is an integral term for a group of conditions in which the fetus does not reach the size potentially embedded in its genome. FGR is the main cause of perinatal mortality. Commonly, FGR develops due to placental insufficiency. At the same time, there are very few levers of control on this pathology by obstetricians and gynecologists. The authors present preclinical and clinical study review concerning drugs for the FGR prevention and its therapy, as well as the role of nitric oxide (NO). Currently, it is possible to determine the risk group based on the history and data from the first trimester screening, as well as to use acetylsalicylic acid (ASA) for the preventive measures. During the study, there are several drugs that can potentially not only prevent FGR but also improve the condition course with, when the diagnose is already established. Conducting randomized clinical trials, where the primary endpoint would be the FGR, will allow to assess the safety and efficacy of the proposed medicines and advance them into clinical practice.

**KEYWORDS:** fetal growth restriction, prevention, acetylsalicylic acid, nitric oxide, randomized clinical trials, small for gestational age.

**FOR CITATION:** Osipov R.S., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S., Shuginin I.O. What's new in the prevention and therapy of fetal growth restriction? Role of nitric oxide. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(3):258–264 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-7.

### ВВЕДЕНИЕ

«Задержка роста плода» (ЗРП) — интегральный термин для группы состояний, при которых плод не достигает размеров, потенциально заложенных в его геноме. ЗРП является основной причиной перинатальной смертности. Ранее под ЗРП понимали все случаи, когда предполагаемая масса плода по данным УЗИ оказывалась менее 10% для данного срока беременности. При таком подходе большая часть детей были абсолютно здоровы-

ми; во многих случаях к детям с ЗРП относили конституционально маловесных детей. Не было понятно, каким образом интерпретировать данные доплерометрии, а самое главное, когда родоразрешать. Разные специалисты предлагали делить ЗРП по степеням тяжести в зависимости от степени отставания от сроков нормативов, рекомендовали говорить о симметричной и несимметричной ЗРП, однако это не позволяло четко определить риски для плода [1–3].

В настоящий момент, согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ<sup>1</sup>, следует работать в соответствии с международным консенсусом Delphi [4]. В данном документе четко разграничены понятия «ЗРП» и «плод, малый для гестационного возраста» (МГВ). Риски для двух этих категорий абсолютно разные, и тактика наблюдения и родоразрешения также будет существенно различаться. В клинических рекомендациях прописана тактика наблюдения, алгоритм оценки функционального состояния плода, а также выбора метода родоразрешения. В разделе «Профилактика» из медикаментозных средств рекомендована только ацетилсалициловая кислота (АСК) для группы высокого риска, причем определение группы риска вызывает много вопросов [5].

Как правило, оценка риска ЗРП проводится в ходе скрининга I триместра. Программа рассчитывает риск на основании данных доплерометрии кровотока в артериях пуповины и биохимических показателей. Высоким риском считается 1/100 и выше. Однако если опираться на клинические рекомендации Минздрава России, то некоторые факторы априори требуют отнесения пациентки к группе высокого риска и назначения ей АСК с целью профилактики. Например, сразу к группе высокого риска относятся беременные старше 40 лет или если в I триместре было обильное кровотечение, сопоставимое по объему с менструацией. К группе высокого риска следует отнести беременную, если в первом скрининге уровень ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) оказался менее 0,4 МоМ, даже если рассчитанный программой риск низкий.

Причинами ЗРП могут быть хромосомные аномалии, генетические синдромы, инфекционные процессы у плода, заболевания матери, курение, но чаще всего ЗРП развивается вследствие плацентарной недостаточности. На ранних этапах беременности трофобласт проникает в эндометрий и ремоделирует спиральные артерии. Мышечная оболочка этих сосудов разрушается, просвет расширяется, сопротивление кровотоку снижается. Все эти процессы обеспечивают интенсивную циркуляцию крови в эндометрии и эффективную доставку кислорода и питательных веществ к плоду [6]. Атипичная инвазия трофобласта приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. Сохраняется высокая резистентность кровотоку, а интенсивность кровообращения остается низкой [7]. Предполагается, что неполное ремоделирование спиральных артерий приводит к снижению перфузии плаценты, ишемии, развитию оксидативного стресса. Как следствие, формируется дисбаланс ангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (s-Ftl-1, эндоглин) факторов и атероз плацентарного ложа [8–10]. Клинически эти события проявляются в виде плацента-опосредованных осложнений беременности: ЗРП, преэклампсии (ПЭ), отслойки плаценты [11].

Прогрессирование плацентарной недостаточности может в конце концов привести к гипоксии и даже антенатальной гибели ребенка. В настоящий момент не существует способов вылечить плацентарную недостаточность. Единственный вариант тактики ведения пациенток с диагностированной ЗРП — динамический контроль с родоразрешением в случае ухудшения состояния плода. Досрочное родоразрешение зачастую усугубляет состояние и без того пострадавшего ребенка. В связи с этим акуше-

ры-гинекологи и стараются найти средства эффективной профилактики ЗРП. В случае же уже обнаруженной ЗРП необходимы средства улучшения кровообращения в плаценте и, возможно, отсрочки родоразрешения и улучшения прогноза после родоразрешения. Рассмотрим, какие подходы к проблеме ЗРП существуют сегодня и что может появиться в арсенале практикующего врача в будущем.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ЗРП АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

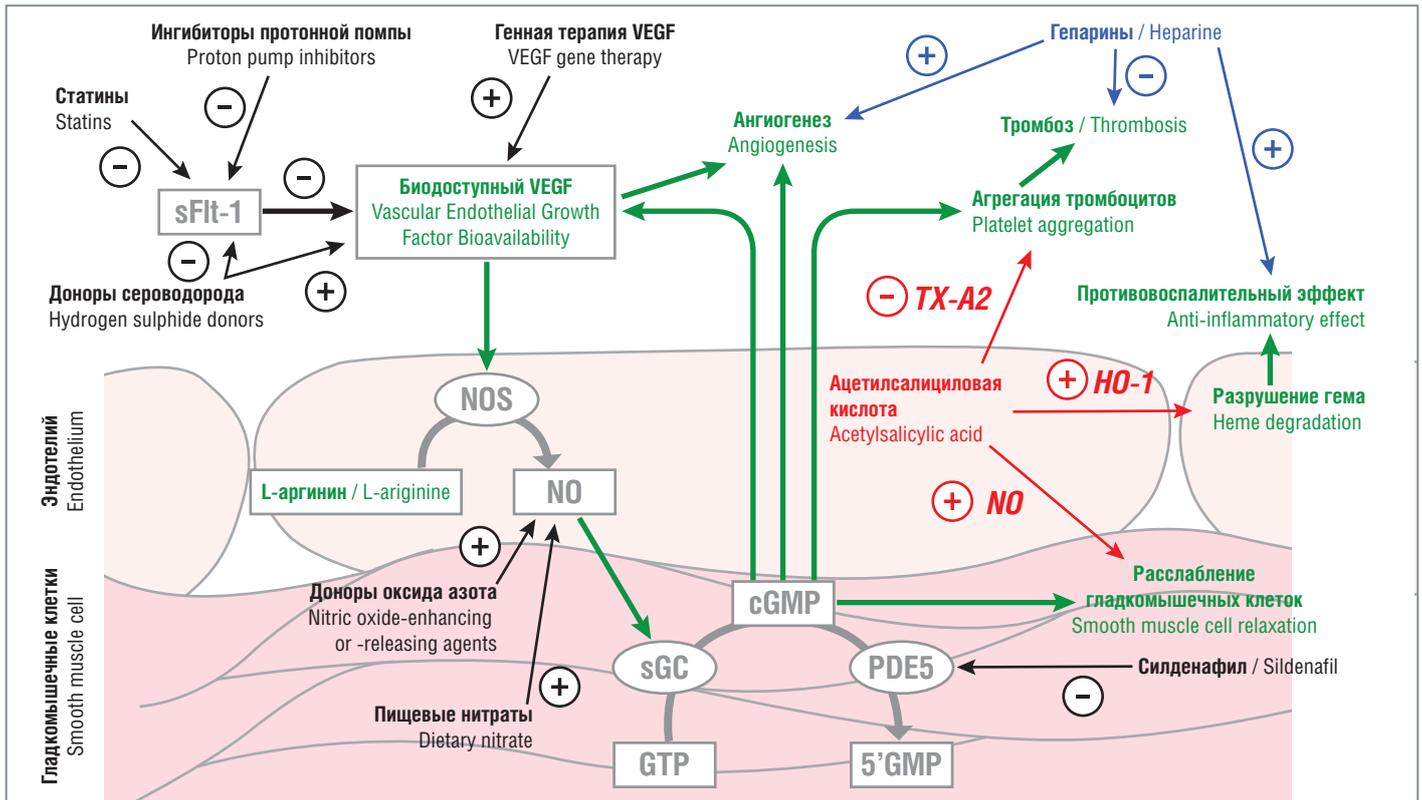
Безусловно, АСК — наиболее изученное лекарственное средство для профилактики ЗРП и других плацентарно-опосредованных осложнений. У АСК есть несколько эффектов, которые на разных уровнях могут влиять на развитие плацентарной недостаточности (см. рисунок). АСК подавляет продукцию простагландинов и тромбоксанов путем необратимой инактивации фермента циклооксигеназы. Тромбоксан является мощным вазоконстриктором и протромботическим агентом. Длительное применение малых доз АСК приводит к блокировке выработки в тромбоцитах тромбоксана А<sub>2</sub>, что подавляет агрегацию тромбоцитов. Недавно были описаны дополнительные эффекты АСК, которые независимы от работы циклооксигеназы: цитопротективный и антиоксидантный. АСК ацетирует эндотелиальную NO-синтазу [12]. Кроме того, она повышает активность гемоксигеназы-1 в эндотелии, что приводит к подавлению оксидативного стресса, повреждения и воспаления [13].

Большинство исследований АСК в акушерстве в качестве первичной конечной точки оценивали ПЭ, а ЗРП практически всегда оценивалась как вторичный исход. Тем не менее объем и качество исследований позволяют достаточно уверенно интерпретировать эти данные. В 2017 г. были опубликованы 2 крупных систематических обзора: метаанализ исследований (20 909 пациенток [14]) и метаанализ индивидуальных данных (32 217 пациенток [15]). В ходе обоих исследований было подтверждено, что АСК снижает риск ЗРП и МГВ плода. В метаанализе индивидуальных данных относительный риск составил 0,9 (95% доверительный интервал 0,81–1,00). Эффективность АСК в плане снижения риска ЗРП отмечена только при начале терапии до 16 нед. беременности, причем эффективность профилактики зависела от дозы, а оптимальная доза равна 100–150 мг/сут.

Показано, что АСК влияет на циркадные ритмы уровня ренина в плазме [16], а также на экскрецию кортизола, дофамина и норадреналина в моче [17]. Исходя из этих результатов, установлен оптимальный режим приема АСК — 1 р/сут. В двух небольших исследованиях [18, 19] показано, что вечерний прием АСК эффективнее утреннего снижает уровень артериального давления у беременных, а в одном из них преимущество вечернего приема было продемонстрировано и при профилактике ПЭ и ЗРП. Исходя из этих данных, АСК традиционно рекомендуют принимать 1 р/сут вечером.

Большинство клинических рекомендаций различных стран сходятся в том, что в группе высокого риска по ЗРП следует назначать АСК в дозе 100–150 мг/сут, разница состоит лишь в отборе пациенток, которых следует относить к группе высокого риска [20].

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Минздрав России. 2022.



**Рисунок.** Точки приложения существующих и изучаемых средств профилактики и терапии ЗРП [адапт. из 29]  
**Figure.** Application points of existing and studied preventive measures and therapy of FGR [adaptation of 29]

**ГЕПАРИН**

Нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) широко применяются при беременности для профилактики венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) и для лечения тромбозов. НМГ является предпочтительным средством ввиду своей безопасности и эффективности. Ни НМГ, ни нефракционированный гепарин не проникают через плаценту, а потому их прямое действие на плод минимальное [21]. Интерес к гепаринам для профилактики плацентарных нарушений возник из-за антикоагулянтной активности и предполагаемой способности предотвращать тромбозы и последующие инфаркты в плаценте. Данные исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что у этих препаратов есть и другие биологические эффекты: противовоспалительный, подавление комплемента и даже противоопухолевый. Также они обладают и проангиогенными свойствами (см. рисунок) [22–25]. Все эти свойства могут позитивно влиять на развитие трофобласта и его инвазию, что и делает нефракционированный гепарин и НМГ потенциальными кандидатами на профилактическое применение при плаценто-ассоциированных осложнениях, в том числе ЗРП.

Установлено, что при использовании НМГ повышается концентрация PIGF в плазме, а также снижается соотношение sFlt-1/PIGF по сравнению с контролем. У беременных группы высокого риска по ПЭ после введения НМГ уровень PIGF через 1 и 3 ч был существенно выше, чем в группе плацебо [26, 27]. Также были предприняты попытки оценить влияние НМГ на маточно-плацентарный кровоток. В небольшом открытом сравнительном исследовании было показано, что применение НМГ у пациенток с гестационной гипертензией приводило к снижению индекса резистентности в маточных артериях [28]. В рандомизи-

рованном исследовании у пациенток с врожденной тромбофилией применяли либо только АСК, либо АСК + НМГ и получили противоположные результаты. Не было выявлено разницы между группами ни по индексу резистентности в маточных артериях в 20–24 нед., ни по пульсационному индексу в артерии пуповины в 22–24 нед., ни по размерам детей по данным УЗИ во II и III триместрах [29].

Результаты некоторых исследований применения НМГ в группах риска давали обнадеживающие результаты, но критерии отбора были, как правило, достаточно широкими, а положительное влияние НМГ — очень небольшим [30].

Рандомизированное исследование ЕРПИ по применению НМГ в группе высокого риска по ЗРП по данным анамнеза показало, что комбинация эноксапарин + АСК не имеет преимуществ перед применением только АСК. Частота ЗРП и МГВ была одинаковой в обеих группах [31].

В. Haddad et al. [32] провели рандомизированное открытое исследование эффективности НМГ у пациенток, имевших в анамнезе тяжелую ПЭ. Пациентки были разделены на 2 группы, которым до 14 нед. назначали АСК или АСК + эноксапарин. Разницы между группами по частоте плаценто-ассоциированных осложнений выявлено не было.

Таким образом, в настоящий момент у нас недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать НМГ для профилактики рецидивов плаценто-ассоциированных осложнений, а также для профилактики ЗРП в группе высокого риска. Возможно, для каких-то категорий беременных такая терапия и окажется полезной, но до настоящего момента критерии отбора пациенток четко не определены. Из этого следует, что пока НМГ должны применяться для профилактики ПЭ и ЗРП только в рамках клинических исследований.

## ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) блокируют фермент фосфодиэстеразу. Это приводит к тому, что вторичный внутриклеточный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) не инактивируется. Внутри мышечных клеток стенки сосуда цГМФ опосредует эффект NO. То есть под действием ингибиторов ФДЭ-5 эффект NO на стенку сосуда многократно усиливается. Спиральные артерии, которые не подверглись полноценному ремоделированию, сохраняют мышечные клетки и потенциально остаются чувствительны к влиянию NO. Большинство исследований, касающиеся лечения плацентарной недостаточности ингибиторами ФДЭ-5, изучали влияние силденафила, но недавно в ряде работ использовали и более длительно действующее лекарственное средство — тадалафил.

В ходе исследований *in vitro* показано, что в мелких сосудах из миометрия после беременности, завершившейся рождением ребенка с ЗРП (биоптаты были получены в ходе кесарева сечения), в ответ на стимулы была значительно повышена вазоконстрикция и снижена вазодилатация по сравнению с контрольными образцами, взятыми от здоровых женщин с физиологической беременностью. Предварительное культивирование образцов с силденафилом улучшало релаксацию и уменьшало вазоконстрикцию [33]. В то же время в исследованиях на животных *in vivo* были получены противоречивые результаты. В некоторых работах на животных с моделированной ЗРП применение силденафила улучшало кровообращение в плаценте и рост плода, однако в других исследованиях результаты были отрицательными [34–37].

В дальнейшем было проведено несколько клинических исследований, и в 2023 г. результаты этих исследований объединены в метаанализ. В обзор вошли 9 исследований сравнения силденафила с плацебо или с отсутствием лечения, критерием включения был диагноз ЗРП с исключением генетических и инфекционных причин. В результате показано, что применение силденафила сопровождается увеличением массы при рождении и срока беременности на момент родов, но не оказывает значимого влияния на антенатальную (но этот показатель оценивался лишь в ходе двух исследований) и раннюю неонатальную смертность [38]. Одно из исследований, включенных в метаанализ, было прервано досрочно после набора 216 из 360 запланированных пациенток. Причиной остановки этого многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) были сигналы о возможном увеличении частоты развития легочной гипертензии у новорожденных в группе силденафила при отсутствии положительного влияния на перинатальную смертность [39]. Таким образом, на данном этапе польза от применения силденафила при ЗРП не доказана.

## ТЕРАПИЯ VEGF

Еще одним потенциальным подходом к лечению ЗРП является повышение уровня VEGF в маточных артериях, что приводит к локальной вазодилатации и ангиогенезу (см. рисунок). Добиться этого можно при введении аденовирусного вектора, несущего ген VEGF в маточную артерию. Краткосрочное повышение выработки VEGF приводит к неангиогенезу. Такие технологии в настоящее время изучаются для коронарных артерий [40]. Исследования на беременных животных показали, что такая терапия приводит к увеличению потока крови через маточную артерию

уже через 7 дней по сравнению с введением невазоактивного вектора. Эффект сохраняется как минимум 4 нед. [41, 42].

Механизм действия вектора заключается в краткосрочном увеличении экспрессии VEGF в адвентиции сосудов, что сопровождается повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. В результате сосуды теряют способность к сокращению. В долгосрочной перспективе происходит ремоделирование сосудов со снижением соотношения интима/медиа и усилением пролиферации эндотелия. Не было никаких признаков того, что вектор проникает к плоду. Введение вектора не влияло на материнскую и плодовую гемодинамику [43].

В исследование EVERREST (doEs Vascular endothelial growth factor gene therapy safely improve outcome in severe Early-onset fetal growth restriction — Улучшает ли исходы при тяжелой ранней ЗРП генная терапия сосудистым эндотелиальным фактором роста и насколько она безопасна) включали только пациенток с тяжелой ранней ЗРП в сроке до 28 нед. с плохим прогнозом. Исследование проводилось в нескольких странах Евросоюза и, по данным ClinicalTrials.gov, было завершено в мае 2022 г. Возможно, результаты данного исследования откроют новую страницу в терапии ЗРП [44]. Клиническое исследование было завершено в 2022 г., однако результаты пока не опубликованы.

## СТАТИНЫ

Препараты из группы статинов обладают противовоспалительными, антиоксидантными и проангиогенными свойствами (см. рисунок). В исследованиях на животных моделях показано, что правастатин снижает уровень sFlt-1, артериальное давление у матери, при этом повышает уровень VEGF и массу плода [44].

В ходе небольшого ретроспективного исследования 32 пациентки с повторными тяжелыми плацента-опосредованными осложнениями (у 10 из них был подтвержденный антифосфолипидный синдром), которые случились, несмотря на терапию НМГ с АСК, в текущую беременность получали АСК, НМГ и правастатин, начиная с 12-й недели беременности. Только у одной пациентки случилось тяжелое плацента-ассоциированное осложнение. Средний срок на момент родоразрешения был значительно больше, чем в предыдущую беременность, —  $36,5 \pm 1,7$  и  $32 \pm 3,6$  нед. соответственно. Из 17 женщин, у которых в прошлую беременность была тяжелая ПЭ, у 15 ПЭ не было, а у двух умеренная ПЭ была диагностирована в доношенном сроке беременности. Из восьми пациенток с тяжелой ЗРП в анамнезе все родили в гораздо более позднем сроке, чем в прошлую беременность, со значительно большей массой при рождении ( $2648 \pm 212$  и  $1347 \pm 465$  г соответственно ( $p=0,05$ )). Из трех пациенток с отслойкой плаценты в анамнезе одна была родоразрешена в 30 нед. в связи с патологическим типом кардиотокографии, у одной в 36 нед. зафиксирована умеренная ПЭ, одна родила в срок. Из четырех пациенток с антенатальной гибелью плода в анамнезе три родили в срок, а одна была родоразрешена в 30 нед. в связи с тяжелой ЗРП (960 г). Таким образом, добавление правастатина улучшает течение беременности при наличии повторных плацента-опосредованных осложнений [45].

В 2022 г. был проведен метаанализ исследований применения правастатина при плацента-опосредованных осложнениях беременности (ПЭ и ранняя ЗРП). Включены 10 исследований с участием 1391 беременной женщины. Применение правастатина сопровождалось существен-

ным увеличением срока беременности на момент родов. Отмечена тенденция к увеличению массы тела плода на момент родов и снижению перинатальной смертности. Эффекты были существенными в результатах когортных исследований, тогда как в рандомизированных исследованиях различия не были статистически значимы [46].

В другом метаанализе, опубликованном в 2023 г., были объединены исследования, изучающие эффективность профилактического применения правастатина в группе высокого риска по ПЭ и ЗРП. Применение правастатина сопровождалось снижением частоты ПЭ на 61%, преждевременных родов на 45%, ЗРП на 45%, а частоты госпитализации новорожденного в ОРИТ на 77% [47].

### Доноры оксида азота

Оксид азота (NO) расслабляет мышечные клетки стенки сосудов, что приводит к расширению их просвета (см. рисунок). У пациенток с ПЭ краткосрочное лечение донором NO изосорбида динитратом приводило к снижению артериального давления и индекса резистентности в маточных артериях [48–50].

М. Abdel Razik et al. [51] провели рандомизированное исследование, где 40 пациенток, у которых при УЗИ во II триместре была выявлена дикротическая вырезка на кривой скорости кровотока в маточных артериях, были разделены на 2 группы. Пациентки первой группы получали изосорбид динитрат ежедневно в дозе 20 мг вагинально. Женщины в группе контроля получали аналогично плацебо. В итоге ЗРП была зарегистрирована у одной пациентки основной группы, а в группе контроля таких пациенток оказалось 7 ( $p < 0,05$ ). Несмотря на такие обнадеживающие результаты, до настоящего момента нет крупных исследований на предмет оценки эффективности, безопасности и переносимости доноров NO в профилактике и лечении ЗРП.

### Ингибиторы протонной помпы

Разработка новых препаратов, их исследование, а тем более обоснование их применения у беременных являются очень сложным, дорогим и длительным процессом. В связи с этим ученые нередко пытаются исследовать препараты, которые уже давно с успехом применяются при беременности, используя их по другим показаниям. Безопасность ингибиторов протонной помпы (ИПП) при беременности хорошо изучена. Эти препараты (омепразол, эзомепразол) активно применяются при гастроэзофагеальном рефлюксе. В ходе многочисленных доклинических исследований показано, что эзомепразол снижает уровни sFlt-1 и растворимого эндоглина, при моделированной ПЭ у мышей он снижает артериальное давление [52].

В ЮАР было проведено двойное слепое РКИ пациенток с ПЭ, диагностированной в сроке 26–34 нед. Включено 119 пациенток: 59 получали эзомепразол 40 мг/сут, 60 — плацебо. Первичной конечной точкой было пролонгирование беременности на 5 дней. Тут различия между группами не было. Медиана периода пролонгирования беременности с момента рандомизации до родоразрешения в группе эзомепразола составила 11,4 дня (межквартильный интервал 3,6–19,7 дня), а в группе плацебо — 8,3 дня (межквартильный интервал 3,8–19,6 дня), разница не была статистически значимой. Но, что важно, у шести пациенток в группе плацебо произошла отслойка плаценты, а в группе эзомепразола таких случаев не было [53].

Авторы предположили, что для достижения значимого эффекта требуется более высокая доза эзомепразола.

При этом речь не идет о профилактическом применении ИПП. Данные крупных популяционных исследований показывают, что длительное применение этих препаратов сопровождается увеличением риска ПЭ и ЗРП [54, 55].

Метаанализ исследований влияния ИПП на риск ПЭ показал, что применение этих препаратов на любом сроке беременности сопровождается небольшим увеличением риска ПЭ (примерно 2 случая на 1000 пациенток, принимающих препарат) [56]. Возможно, результаты будут другими, если препарат назначать только пациенткам группы высокого риска.

### Доноры сероводорода

Сероводород, как и оксид азота, это газ, который способствует расширению просвета сосудов путем воздействия на гладкомышечные клетки. Помимо этого, он обладает и проангиогенным эффектом, опосредованным VEGF (см. рисунок). В работе на моделях ПЭ у крыс применение гидросульфида натрия приводило к повышению уровня VEGF и к снижению sFlt-1 [57], однако до клинических испытаний применения доноров сероводорода пока не дошло.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент у клиницистов в наличии очень ограниченное количество инструментов, чтобы улучшить плацентацию и снизить риски ЗРП. Причина, вероятно, не только в том, что существует мало эффективных лекарственных средств, но и в том, что мы все еще плохо выделяем группу риска. Возможно снизить частоту ЗРП путем назначения АСК пациенткам группы высокого риска по данным первого скрининга или имеющим другие факторы риска.

В случае постановки диагноза ЗРП на сегодняшний день методов лечения не существует. Мы можем предложить лишь досрочное родоразрешение при ухудшении состояния и применение глюкокортикостероидов и сульфата магния, которые улучшают прогноз преждевременных рожденных детей. Несколько лекарственных средств являются предметом активного изучения в настоящий момент, однако большинство обнадеживающих результатов получено в ходе исследований, где первичной целью была профилактика/лечение ПЭ, а ЗРП рассматривалась лишь как вторичная конечная точка. Вот почему, прежде чем какие-либо из этих лекарственных средств можно будет применять в клинической практике, требуется провести РКИ, где первичной конечной точкой была бы ЗРП. Важно также оценивать не только массу ребенка при рождении, но и долгосрочные исходы.

### Литература / References

1. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность: Современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Placental insufficiency: A modern view. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
2. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В. и др. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2021;9:42–49. DOI: 10.18565/aig.2021.9.42-49. [Timokhina Ye.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V. et al. Early fetal growth restriction: a new approach to the choice of management tactics. Obstetrics and gynecology. 2021;9:42–49 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.9.42-49.]

3. Бондаренко К.Р., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. и др. Центильные номограммы для оценки массы и длины новорожденных при многоплодной беременности. *PMЖ. Мать и дитя*. 2020;3(1):20–25. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-20-25.  
[Bondarenko K.R., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. et al. Centile nomograms for body weight and length of multiple-birth infants. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):20–25 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-20-25.
4. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333–339. DOI: 10.1002/uog.15884.
5. Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шамугия В.В. и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска. *PMЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):28–34. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.  
[Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S., Shamugiya V.V. et al. Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):28–34 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.
6. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;503:110699. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110699.
7. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745–S761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
8. Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Сосудистые факторы роста в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Вестник РГМУ*. 2012;5:45–48.  
[Volkova Ye.V., Lysyuk Ye.Yu., Dzhokhadze L.S., Makarov O.V. Vascular growth factors in the prediction of complications in pregnant women with chronic hypertension. *Vestnik RGMU*. 2012;5:45–48 (in Russ.).]
9. Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1019–S1034. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
10. Qu H., Khalil R.A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):H661–H681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
11. Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 2013;62(6):1046–1054. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892.
12. Taubert D., Berkels R., Grosser N. et al. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol*. 2004;143(1):159–165. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705907.
13. Grosser N., Abate A., Oberle S. et al. Hemeoxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(4):956–960. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01504-3.
14. 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):110–120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
15. Meher S., Duley L., Hunter K., Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121–128.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
16. Wang J.L., Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1999;34:96–101. DOI: 10.1161/01.hyp.34.1.96.
17. Snoep J.D., Hovens M.M., Pasha S.M. et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin on plasma renin activity, aldosterone, cortisol, and catecholamines. *Hypertension*. 2009;54(5):1136–1142. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134825.
18. Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):260–279. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455.
19. Hermida R.C., Ayala D.E., Iglesias M. et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):589–595. DOI: 10.1161/01.hyp.30.3.589.
20. McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S855–S868. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
21. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401–407. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0626.
22. Mousavi S., Moradi M., Khorshidahmad T., Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci*. 2015;2015:507151. DOI: 10.1155/2015/507151.
23. Oberkersch R., Attorresi A.I., Calabrese G.C. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res*. 2010;125:e240–e245. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.11.030.
24. Mousa S.A., Petersen L.J. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb Haemost*. 2009;102:258–267. DOI: 10.1160/TH08-12-0832.
25. Sobel M.L., Kingdom J., Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol* 2011;117:1375–1383. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821b5384.
26. McLaughlin K., Baczyk D., Potts A. et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69(1):180–188. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.0829.
27. Yinon Y., Ben Meir E., Margolis L. et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta*. 2015;36(2):121–124. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.
28. Torricelli M., Reis F.M., Florio P. et al. Low-molecular-weight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small-for-gestational age infant in women with gestational hypertension. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1431–1435. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.030.
29. Abheiden C., Van Hoorn M.E., Hague W.M. et al. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomized controlled trial results. *BJOG*. 2016;123(5):797–805. DOI: 10.1111/1471-0528.13421.
30. Groom K.M., David A.L. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S829–S840. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.
31. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al. Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):296.e1–296.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.
32. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1053–1063. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.
33. Wareing M., Myers J.E., O'Hara M., Baker P.N. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2550–2555. DOI: 10.1210/jc.2004-1831.
34. Stanley J.L., Andersson I.J., Rueda-Clausen C.F. et al. Sildenafil citrate rescues fetal growth in the catechol-O-methyl transferase knockout mouse model. *Hypertension*. 2012;59(5):1021–1028. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186270.
35. Dilworth M.R., Andersson I., Renshall L.J. et al. Sildenafil citrate increases fetal weight in a mouse model of fetal growth restriction with a normal vascular phenotype. *PLoS One*. 2013;8:e77748. DOI: 10.1371/journal.pone.0077748. eCollection 2013.
36. Oyston C., Stanley J.L., Oliver M.H. et al. Maternal administration of sildenafil citrate alters fetal and placental growth and fetal-placental vascular resistance in the growth-restricted ovine fetus. *Hypertension*. 2016;68:760–767. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07662.

37. Miller S.L., Loose J.M., Jenkin G., Wallace E.M. The effects of sildenafil citrate (Viagra) on uterine blood flow and well being in the intrauterine growth-restricted fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):102.e1–107.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.029.
38. Rakhanova Y., Almawi W.Y., Aimagambetova G., Riethmacher D. The effects of sildenafil citrate on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):409. DOI: 10.1186/s12884-023-05747-7.
39. Pels A., Derks J., Elvan-Taspinar A. et al. Dutch STRIDER Trial Group. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205323. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5323.
40. Laakkonen J.P., Yla-Herttua S. Recent advancements in cardiovascular gene therapy and vascular biology. *Hum Gene Ther.* 2015;26(8):518–524. DOI: 10.1089/hum.2015.095.
41. David A.L., Torondel B., Zachary I. et al. Local delivery of VEGF adenovirus to the uterine artery increases vasorelaxation and uterine blood flow in the pregnant sheep. *Gene Ther.* 2008;15:1344–1350.
42. Mehta V., Abi-Nader K.N., Peebles D.M. et al. Long-term increase in uterine blood flow is achieved by local overexpression of VEGF-A(165) in the uterine arteries of pregnant sheep. *Gene Ther.* 2012;19:925–935. DOI: 10.1038/gt.2011.158.
43. David A.L. Maternal uterine artery VEGF gene therapy for treatment of intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2017;59 Suppl 1:S44–S50. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.09.011.
44. Spencer R., Ambler G., Brodzski J. et al. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:43. DOI: 10.1186/s12884-017-1226-7.
45. Kupferminc M.J., Kliger C., Rimon E. et al. Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complications — a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8055–8061. DOI: 10.1080/14767058.2021.1940940.
46. Hirsch A., Rotem R., Ternovsky N., Hirsh Raccah B. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1021548. DOI: 10.3389/fphar.2022.1021548.
47. Mészáros B., Veres D.S., Nagystók L. et al. Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1076372. DOI: 10.3389/fmed.2022.1076372.
48. Martinez-Abundis E., Gonzalez-Ortiz M., Hernandez-Salazar F., Huerta-J-Lucas M.T. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(1):39–42. DOI: 10.1159/000010278.
49. Thaler I., Amit A., Kamil D., Itskovitz-Eldor J. The effect of isosorbide dinitrate on placental blood flow and maternal blood pressure in women with pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12(4 Pt 1):341–347. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00249-0.
50. Makino Y., Izumi H., Makino I., Shirakawa K. The effect of nitric oxide on uterine and umbilical artery flow velocity waveform in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;73(2):139–143. DOI: 10.1016/s0301-2115(97)02743-7.
51. Abdel Razik M., El-Berry S., Abosereah M. et al. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(16):2617–2620. DOI: 10.3109/14767058.2015.1094793.
52. Onda K., Tong S., Beard S. et al. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension.* 2017;69(3):457–468. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.
53. Cluver C.A., Hannan N.J., van Papendorp E. et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):388.e1–388.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.
54. Breddels E.M., Simin J., Fornes R. et al. Population-based cohort study: proton pump inhibitor use during pregnancy in Sweden and the risk of maternal and neonatal adverse events. *BMC Med.* 2022;20(1):492. DOI: 10.1186/s12916-022-02673-x.
55. Van Gelder M.M.H.J., Beekers P., van Rijt-Weetink Y.R.J. et al. Associations Between Late-Onset Preeclampsia and the Use of Calcium-Based Antacids and Proton Pump Inhibitors During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1229–1240. DOI: 10.2147/CLEP.S382303.
56. Hussain S., Singh A., Antony B. et al. Proton Pump Inhibitors Use and Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(16):4675. DOI: 10.3390/jcm11164675.
57. Holwerda K.M., Burke S.D., Faas M.M. et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):717–725. DOI: 10.1681/ASN.2013030291.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Осипов Роман Сергеевич** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИИАГ; 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; ORCID iD 0009-0004-9337-0533.

**Кузнецов Павел Андреевич** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

**Джохадзе Лела Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

**Шугинин Игорь Олегович** — д.м.н., руководитель акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ; 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; ORCID iD 0000-0002-9456-8275.

**Контактная информация:** Осипов Роман Сергеевич, e-mail: dr\_osipovrs@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 15.09.2023.**

**Принята в печать 21.09.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Roman S. Osipov** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A, Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-9337-0533.

**Pavel A. Kuznetsov** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

**Lela S. Dzohadze** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

**Igor O. Shuginin** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Obstetric and Physiology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A, Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9456-8275.

**Contact information:** Roman S. Osipov, e-mail: dr\_osipovrs@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 08.09.2023.**

**Revised 15.09.2023.**

**Accepted 21.09.2023.**