



Обзор литературы
УДК 618.3-008.6-06
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-15>

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Кирилл Александрович Серенко^{1✉}, Марина Николаевна Бантьева²

^{1✉}Сеть клиник Семейная, Москва, Россия, dr_sekira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6493-779X>

²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия, ba.mani@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2521-4377>

Аннотация. Гипертензивные расстройства беременных вносят особый вклад в структуру заболеваемости и смертности среди беременных и перинатальные исходы. Наравне с прогнозированием риска их развития необходимы эффективные методы профилактики для выявленных групп риска, что позволит снизить негативное влияние на прогноз, прежде всего, преэклампсии как наиболее частого и опасного из них. В статье рассматриваются методы профилактики преэклампсии, как изученные, так и потенциальные, анализируются возможные схемы и механизмы предотвращения ее развития. В то же время, несмотря на рекомендованную тактику в отношении профилактики преэклампсии со стороны множества медицинских объединений, единого подхода к ней до сих пор не сформулировано, в связи с чем исследования в этом отношении должны быть продолжены.

Ключевые слова: общественное здравоохранение, медицинская профилактика, скрининг, скрининговое исследование, факторы риска, ранняя диагностика, раннее выявление, акушерство и гинекология, гипертензивные расстройства беременных, преэклампсия, низкие дозы аспирина

Для цитирования: Серенко К.А. Анализ эффективности профилактики преэклампсии (систематический обзор) / К.А. Серенко, М.Н. Бантьева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 99-108. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-15>.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PREECLAMPSIA PREVENTION (SYSTEMATIC REVIEW)

Kirill A. Serenko^{1✉}, Marina N. Bantieva²

^{1✉}Network of Clinics «Family», Moscow, Russia, dr_sekira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6493-779X>

²Central Research Institute of Organization and Informatization, Ministry of Health care of Russia, Moscow, Russia, ba.mani@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2521-4377>

Abstract. Hypertensive disorders in pregnant women make a special contribution to the structure of morbidity and mortality in pregnant women and perinatal outcomes. Along with predicting the risk of their development, effective prevention methods are necessary for the identified risk groups, to reduce the negative impact on the prognosis, first of all, of preeclampsia as the most frequent and dangerous complication. Methods of preeclampsia prevention, both studied and potential, are discussed in the article; possible schemes and mechanisms of influence are analyzed. At the same time, regardless of the recommended tactics for the prevention of preeclampsia by many medical associations, a unified approach to it has not yet been formulated, and therefore the study is to be continued.

Keywords: hypertensive disorders of pregnant women, public health, prophylaxis, screening, risk factors, early diagnostics, early detection, preeclampsy, low-dose aspirin

For citation: Serenko K.A. Analysis of the effectiveness of preeclampsia prevention (systematic review) / K.A. Serenko, M.N. Bantieva // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 99-108. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-15>.

Распространенность гипертензивных расстройств беременных, в частности, преэклампсии (ПЭ) как одной из самых часто встречаемой формы составляет в среднем около 8%. Термин гестозы, который

мы иногда будем упоминать в статье, утратил свою силу, но встречается в литературе, и в настоящее время ассоциируется в МКБ-10 с кодами O10-O16 группа «Отеки, протеинурия и гипертензивные



расстройств во время беременности, родов и в послеродовом периоде», и, в том числе, включает такие тяжелые проявления, как ПЭ, эклампсия и HELLP-синдром (сочетание гемолиза (H – hemolysis), повышения печеночных ферментов (EL – elevated liver enzymes) и тромбоцитопении (LP – low level platelet). При этом, гестозы являются причиной порядка 70 000 материнских и 500 000 смертей во всем мире [2]. Благодаря тенденции к снижению смертности от ПЭ в России в последние годы (с 2017 по 2019 годы на 62,1%), в структуре материнской смертности она опустилась с третьего места (после экстрагенитальных заболеваний и кровотечений) на пятое, пропустив

вперед сепсис и эмболию околоплодными водами [3]. В этой связи особое значение приобретают исследования эффективности методов профилактики ПЭ в отношении групп риска, поскольку развитие системы профилактики ПЭ должно привести к снижению заболеваемости женщин и новорожденных детей, их смертности и уменьшению экономического бремени в связи с лечением заболевания и его осложнений, а также скорейшему возвращению трудоспособности [1].

Цель данной работы – обобщить современные данные о методах профилактики развития ПЭ путем анализа источников литературы.

Материалы и методы

Для получения информации выполнен анализ релевантных исследований, опубликованных в различных печатных и таких электронных базах как PubMed/MEDLINE, CochraneLibrary, Scopus, e-Library, UpToDate, CyberLeninka.

Каждый текст (на английском и русском языках) рассматривался независимо от языка, на котором он опубликован, для целей создания научного обзора все публикации рассматривались в хронологической последовательности даты их издания. Отбор осуществлялся путем изучения названий, краткого содержания и полнотекстовых статей. Для выявления, отбора и критической оценки соответствующих исследований использовался систематический метод. Систематический обзор проведен согласно руководству PRISMA и с использованием определенных критериев PICO(S).

Для включения публикации в обзор рассматривались следующие критерии: статья должна содержать информацию о результатах законченных исследований по эффективности анализа факторов риска ПЭ, иметь полнотекстовую версию. Критериями исключения являлись неопубликованные/неиндексированные исследования, неизданная литература, отозванные публикации, исследования, не предлагающие для ознакомления полнотекстовые варианты. В результате поиска найдено 85 000 статей, включая дубликаты. По результатам анализа названий и аннотаций исключено 84 813 статьи вместе с дубликатами. Все оставшиеся 187 публикации являлись полнотекстовыми, из которых 72 удалено из-за несоответствия критериям включения. Отобрано 115 публикаций, анализирующих скрининг и его эффективность, 65 из которых легли в основу данного научного обзора.

Результаты и обсуждение

Гипертензивные расстройства беременных, в отношении которых ранее использовался термин «гестозы» (разделявшиеся на ранние и поздние), как осложнения нормально протекающей беременности, остаются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности в развитых странах. Под ранними гестозами подразумевались рвота беременных, птолизм, острая жировая дистрофия печени, остеомаляция, тетания и хорей, дерматоз; под поздними, к которым относились нарушения во второй половине беременности, – артериальная гипертензия (АГ), отеки, протеинурия, HELLP-синдром, ПЭ, эклампсия. Современные клинические рекомендации объединяют в понятие совокупности гипертензивных расстройств во время беременности такие осложнения беременности как гестационную АГ, ПЭ, эклампсию, которая может осложниться HELLP-синдромом (сочетание гемолиза, повышения трансаминаз и тромбоцитопении) [4]. В МКБ-10 под кодами O10-O16 группа «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде» включает, в том числе такие тяжелые проявления, как ПЭ и эклампсия, которые и будут рассмотрены в данной статье. Для данных нозологий характерна высокая заболеваемость,

составляющая 7-23%, перинатальная и материнская смертность, которая может достигать 15% [5,27]. Однако факторы риска развития ПЭ возможно оценить уже на ранних сроках беременности. ПЭ является одним из самых частых проявлений гипертензивных расстройств беременных и характеризуется развитием АГ и протеинурии или АГ и поражением органов-мишеней с протеинурией или без нее во второй половине беременности или послеродовом периоде. При этом отмечаются изменения материнских спиральных артерий в месте расположения плаценты. При высоком риске развития ПЭ, начиная с конца первого триместра, пациенткам исследователи обычно рекомендуют вторичную профилактику низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (НДА) [42].

При ПЭ наблюдается повышение обмена тромбоцитов и тромбоцитарного тромбоксана, с чем связывается эффективность НДА. В отличие от терапии ацетилсалициловой кислотой в более высоких дозах, НДА (60-150 мг/сут.) снижают синтез тромбоксана в тромбоцитах при сохранении синтеза простаглицлина в сосудистой стенке. Считается, что НДА снижает частоту ПЭ, а также связанных с ней неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, задержка роста) примерно на 10-20%



при назначении женщинам с умеренным или высоким риском заболевания, и безопасен для матери и плода во время беременности [43]. Возможно, эффект может быть частично связан с влиянием на воспалительные реакции, которые встречаются чаще у женщин с ПЭ [13]. Профилактическое назначение НДА беременным женщинам умеренно снижает риск развития ПЭ и ее последствий. По данным метаанализа 2019 года (74 исследования, более 40 000 женщин с низким, умеренным или высоким риском ПЭ), при профилактическом применении антиромбоцитарных препаратов (например, НДА) выявлено [23]: снижение протеинурической ПЭ на 16 случаев в расчете на 1 000 пролеченных женщин, отношение рисков (ОР) 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,88; снижение внутриутробной или неонатальной смертности на 5 смертей в расчете на 1 000 пролеченных женщин, ОР 0,85, 95% ДИ 0,76-0,95; снижение общего числа преждевременных родов сроком до 37 недель на 16 случаев в расчете на 1 000 пролеченных женщин, ОР 0,91, 95% ДИ 0,87-0,95; снижение числа случаев задержки роста плода (ЗРП) на 7 случаев в расчете на 1 000 пролеченных женщин, ОР 0,84, 95% ДИ 0,76-0,92; снижение совокупных серьезных неблагоприятных исходов у матерей и новорожденных – на 20 случаев меньше на 1000 пролеченных женщин, ОР 0,90, 95% ДИ 0,85-0,96. Однако НДА может повышать риск послеродового кровотечения свыше 500 мл (ОР 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12), не оказывая значимого влияния на риск отслойки плаценты (ОР 1,21, 95% ДИ 0,95-1,54). Метаанализ 2021 года среди беременных с повышенным риском показал схожие результаты: более низкий риск ПЭ (ОР 0,85), перинатальной смертности (ОР 0,79), преждевременных родов (ОР 0,80), задержки роста плода ЗРП (ОР 0,82) и отсутствие увеличения вреда, связанного с кровотечениями [31].

Абсолютное снижение риска развития ПЭ варьировало от 1 до 6%, а абсолютное снижение риска перинатальной смертности в более крупных исследованиях составляло 0,5-1,1%. Хотя другие исследования показали, что преждевременные роды до 32 недель снизились примерно на 60% (1,2 против 2,9%, отношение шансов [ОШ] 0,42, 95% ДИ 0,19-0,93) [64], этот мета-анализ не выявил значительного или явного их снижения (ОР 0,92, 95% ДИ 0,83-1,02) [31]. Также было обнаружено, что антиромбоцитарные препараты, вероятно, практически не влияют на риск развития HELLP-синдрома (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов; ОР 0,77, 95% ДИ 0,44-1,36), тяжелой материнской заболеваемости (ОР 1,00, 95% ДИ 0,72-1,39) или госпитализации новорожденных в специальные отделения интенсивной терапии (ОР 0,95, 95% ДИ 0,90-1,00) [14]. Наибольшая эффективность, по-видимому, наблюдается у женщин с умеренным или высоким риском развития заболевания [46], у которых в исследовании ASPRE произошло снижение частоты ранней ПЭ на 62% [49]. Нет единого мнения о точ-

ных критериях, определяющих высокий риск. Частота развития ПЭ составляет не менее 8% у беременных с любым из этих факторов высокого риска [56]: предыдущая беременность с ПЭ, особенно с ранним началом и неблагоприятным исходом; сахарный диабет (СД) 1 или 2 типа, АГ, многоплодная беременность, заболевание почек, аутоиммунное заболевание с потенциальными сосудистыми осложнениями (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка).

Частота ПЭ среди женщин с предшествующей ПЭ или гестационным СД с не очень высокими цифрами артериального давления (систолическое давление 130-139 мм рт. ст. или диастолическое 80-89 мм рт. ст.), которые получали профилактику НДА, по сравнению с плацебо (24 против 39%) была ниже [30]. Риск развития ПЭ в подгруппе нормотензивных женщин высокого риска был ниже, риск был одинаковым в группах ацетилсалициловой кислоты и плацебо (14,6 против 15,1%). Ведение женщин умеренного риска менее понятно. У женщин с невысокой АГ и отсутствием других факторов высокого риска развития ПЭ потенциальный положительный эффект НДА должен быть установлен в ходе исследований, прежде чем можно будет рекомендовать плановую профилактику. Американские профилактическая служба (USPSTF) и колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендуют НДА для профилактики ПЭ у пациенток с двумя или более умеренными факторами риска. Частота развития ПЭ составляет менее 8% у лиц только с одним фактором умеренного риска, но увеличивается при наличии нескольких факторов умеренного риска. Не все факторы риска связаны с одинаковой величиной риска развития ПЭ. Как правило, врачи следуют критериям USPSTF и рекомендуют НДА для профилактики ПЭ пациентам с двумя или более из следующих факторов умеренного риска: первая беременность, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², семейный анамнез ПЭ у матери или сестры, возраст ≥35 лет, социально-демографические характеристики (чернокожие, более низкий уровень дохода), отягощенный акушерский анамнез (например, предыдущая беременность с низким весом при рождении или маленьким для срока беременности новорожденным, предыдущий неблагоприятный исход беременности, например, мертворождение, интервал между беременностями >10 лет), беременность в результате использования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С целью уменьшения неравенства в доступности медицинской помощи USPSTF и ACOG предлагают рассмотреть возможность приема НДА пациенткам с одним умеренным фактором риска [45]. Несмотря на то, что нерожавшие женщины составляют наибольшую долю случаев ПЭ, сам по себе факт первой беременности не является показанием для профилактики. Метаанализ исследований нерожавших женщин с низким риском, не выявил пользы от профилактики НДА [37].



Некоторые другие состояния (например, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура [33]) также могут вызывать высокий или умеренный риск развития ПЭ, отсутствие больших исследований применения НДА у таких пациентов делает выбор тактики лечения индивидуализированным. НДА часто рекомендуют женщинам с многоплодными беременностями без ПЭ в анамнезе, не принимавшим НДА ранее. Разработанные многофакторные алгоритмы на основании лабораторных и инструментальных показателей, а также изучение факторов риска в анамнезе для выявления женщин с высоким риском развития ПЭ [26] не получили широкого распространения, поскольку они не были валидированы на различных популяциях. НДА, видимо, приносят мало пользы или вообще не приносят ее женщинам, у которых уже развилась ПЭ [15]. На этой стадии ацетилсалициловая кислота не только не предотвращает прогрессирование более тяжелого заболевания, но и может усилить кровотечение у пациенток с тромбоцитопенией, связанной с ПЭ или HELLP-синдромом, и без того характеризующимся гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов, низким количеством тромбоцитов.

Начало приема НДА для профилактики ПЭ рекомендовано в интервале 12-16 недель [58], хотя побочные эффекты от более раннего начала не документированы [52]. Международная федерация гинекологов и акушеров рекомендует начинать прием НДА на сроке от 11 до 14 недель [44]. Ранняя профилактика (до 16 недель) важна, поскольку патофизиологические особенности ПЭ развиваются на ранних сроках беременности, за несколько недель до проявления заболевания. Однако имеющиеся данные противоречивы относительно преимуществ раннего начала профилактики (особенно до 11 недель), возможно, потому, что ацетилсалициловая кислота оказывает значительное влияние на выработку простаглицина и функцию эндотелия на протяжении всей беременности [55]. Если прием НДА не начат в конце первого триместра беременности, начало приема после 16 недель беременности (но до появления симптомов) также может быть эффективным. В большинстве исследований терапия начиналась до 28 недель. Исследований прямого сравнения раннего и позднего начала терапии НДА для профилактики ПЭ не найдено. В мета-анализе 2019 года, рассмотренном выше, данные свидетельствуют о незначительной пользе начала приема НДА до, а не после 20 недель беременности (ОР 0,85 и 0,90 при <16 и 16-19 неделях против ОР 0,99, 0,88 и 0,95 при 20-23, 24-27 и ≥ 28 неделях, но доверительные интервалы для коэффициентов риска на различных сроках беременности перекрывались): таким образом, существует ли реальная разница, остается неопределенным.

В исследовании ASPRE женщины были отнесены к группе высокого риска на основании сочетания клинических факторов, доплерографии маточных артерий, а также биохимических маркеров (ассоции-

рованный с беременностью белок плазмы А [PAPP-A] и фактор роста плаценты), а затем случайным образом распределены на группы приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг или плацебо в период с 11 по 14 недели. ОР для ранней (<37 недель) ПЭ при приеме НДА составило 0,38 (95% ДИ 0,20-0,74). Авторы пришли к выводу, что это заметное и значительное снижение вероятности ранней ПЭ подтверждает эффект более раннего начала приема НДА [49].

Нет единого мнения относительно оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты для профилактики ПЭ. В США используется доза 81 мг в день. Некоторые специалисты рекомендуют принимать более высокую дозу ацетилсалициловой кислоты (от 100 до 150 мг) ежедневно. В США более высокая дозировка была достигнута при приеме полутора таблеток по 81 мг в день (121,5 мг) или одной таблетки по 81 мг в «нечетные» дни и двух таблеток по 81 мг в «четные» дни. Хотя ни в одном исследовании не оценивалась эффективность доз >150 мг, которой можно было бы легко достичь, приняв две таблетки по 81 мг или разделив таблетку по 325 мг пополам, доза 162 мг является одним из прагматичных вариантов, предложенных Обществом акушеров и гинекологов Канады [53]. Для профилактики инфаркта миокарда и инсульта у небеременных лиц ацетилсалициловая кислота, по-видимому, одинаково эффективна в дозах от 75 до 325 мг/сутки. Некоторые авторы считают, что ацетилсалициловая кислота может быть более эффективна, если принимать ее перед сном [9]; однако указание времени приема не является стандартной практикой, и прием на ночь может усилить раздражение желудка. Важна хорошая приверженность терапии; прием препарата в условиях комплаентности <90% может быть неэффективным [63]. Нет единого мнения об оптимальных сроках прекращения приема ацетилсалициловой кислоты. Зачастую рекомендуют прием НДА до родов. Некоторые рекомендуют прекратить прием на 36 неделе беременности или за 5-10 дней до предполагаемых родов, чтобы снизить риск кровотечения во время родов [32]; однако значительных неблагоприятных последствий для матери или плода, связанных с действием НДА во время родов, не было найдено. Важно отметить, что не проводилось прямого исследования или мета-анализа, сравнивающих дозы ацетилсалициловой кислоты <100 мг по сравнению с дозами ацетилсалициловой кислоты ≥ 100 мг; любой из этих методов исследования предоставил бы более надежные данные относительно оптимальной дозы. Метаанализ 2017 года, показал эффект для профилактики тяжелой ПЭ и ЗРП, а более высокие дозы ассоциировались с большим снижением риска [46]. В исследовании ASPRE применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг привело к значительному снижению риска ранней ПЭ [49]. Метаанализ 2018 года, в котором были доступны анализы подгрупп ранней и поздней ПЭ, показал, что ацетилсалициловая кислота снижает риск ранней, но не поздней ПЭ и только



тогда, когда он был начат на сроке беременности ≤ 16 недель и в суточной дозе ≥ 100 мг [45]. В мета-анализе 2019 года использование доз > 75 мг показало большее снижение риска развития ПЭ, чем использование доз < 75 мг, но данные не убедительны [23]. Различия в режимах дозирования в исследованиях основаны на различных препаратах, доступных в различных регионах мира. В краткосрочной перспективе применения НДА во втором и третьем триместрах безопасно [23], но остаются вопросы относительно применения в первом триместре (например, возможное увеличение незначительных вагинальных кровотечений, но не потери беременности или гастрошизиса у плода, т.е. врожденного дефекта передней брюшной стенки [34]). Нет явного увеличения риска внутричерепного кровоизлияния у плода/новорожденного (внутрижелудочковое кровоизлияние: ОР 0,99, 95% ДИ 0,72-1,36; другие неонатальные кровотечения: ОР 0,90, 95% ДИ 0,75-1,08; 20 исследований, $> 32\,000$ младенцев), но риск послеродовых кровотечений повышен (143 кровотечения > 500 мл на 1 000 пациенток, что на 9 кровотечений на 1 000 пациенток больше по сравнению с неиспользованием НДА; ОР 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12) [23]. Сравнительная безопасность различных доз не оценивалась, но в исследовании, сравнивающем дозу 150 мг с плацебо, сообщалось о сходных показателях материнских кровотечений (например, вагинальных, назальных, кровоподтеков на коже) в обеих группах, что свидетельствует о низком риске причинения вреда матери при приеме дозы 150 мг [49].

Данных по отдаленным результатам профилактики НДА недостаточно. Согласно метаанализу данных исследований CLASP и ISAP, применение НДА для профилактики или лечения ПЭ или ЗРП связано с более низкой постнеонатальной смертностью в возрасте до 12 месяцев, меньшей частотой посещений врача по поводу задержки развития в 12 месяцев и улучшением общей и мелкой моторики в 18 месяцев [35]. Не было никаких различий в других результатах развития нервной системы (проблемы с речью, слухом и/или зрением), проблемах с дыханием и доле детей с низким ростом и/или весом.

Вот некоторые международные рекомендации:

- Руководство Американского колледжа торакальных врачей по ведению пациенток с тромбозом легочной артерии и тромбофилией во время беременности рекомендует НДА женщинам, которые считаются подверженными риску развития ПЭ [10].

- Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация по борьбе с инсультом рекомендуют НДА женщинам с артериальной гипертензией для профилактики инсульта, связанного с ПЭ [12].

- USPSTF рекомендует использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81 мг/сутки женщинам с высоким риском развития ПЭ, чтобы снизить риски ПЭ, преждевременных родов и ЗРП [56]. Не существует полностью надежных методов выявления женщин с высоким риском развития ПЭ, но для

снижения риска развития ПЭ менее 8% женщины, имеющие хотя бы 1 фактор высокого риска, должны получать НДА. Для женщин с множеством факторов умеренного риска польза терапии НДА менее очевидна, поэтому врачам следует руководствоваться клиническим опытом и обсуждать со своими пациентами преимущества и вред применения НДА. Прием НДА следует начинать между 12 и 28 неделями беременности.

- АСОГ и Общество медицины матери и плода рекомендуют НДА (81 мг/сут.) женщинам с высоким риском ПЭ и заявляют, что прием следует начинать между 12 и 28 неделями беременности (оптимально до 16 недель) и продолжать ежедневно до родов [75]. Утверждается, что женщинам хотя бы одним умеренным фактором риска развития ПЭ следует рассмотреть возможность приема НДА. Не рекомендуется его применять исключительно при наличии в анамнезе необъяснимого мертворождения, ЗРП или самопроизвольных преждевременных родов при отсутствии факторов риска развития ПЭ.

- Руководство NICE по лечению АГ во время беременности рекомендует НДА в дозе 75 мг/сут. при, по крайней мере, одном факторе высокого риска развития ПЭ (АГ или заболевание почек, СД, аутоиммунное заболевание, АГ во время предыдущей беременности) или при наличии двух факторов умеренного риска развития ПЭ (возраст ≥ 40 лет, первая беременность, многоплодная беременность, промежуток между беременностями > 10 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², при предлежании плаценты, семейном анамнезе ПЭ) [58].

- ВОЗ рекомендует использовать НДА 75 мг/сут. женщинам высокого риска (ПЭ в анамнезе, СД, АГ, почечные или аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность) [62].

- Общество акушеров и гинекологов Канады рекомендует НДА от 75 до 162 мг/сут женщинам с высоким риском развития ПЭ [53], определяя повышенный риск для лиц с отягощенным анамнезом (ПЭ, АГ, заболеваниями почек, СД, антифосфолипидным синдромом), многоплодной беременностью или двумя и более факторами более низкого риска.

- Международная федерация гинекологов и акушеров рекомендует НДА женщинам, отнесенным к группе высокого риска [44]. Рекомендуемая дозировка составляет приблизительно 150 мг, начиная с 11-14+ 6 недель, и принимается каждый вечер до 36 недель беременности, родов или постановки диагноза ПЭ.

Низкое потребление кальция с пищей может быть связано с гипертонией. В США суточная норма кальция составляет 1 000 мг для беременных, кормящих грудью или небеременных женщин в возрасте от 19 до 50 лет (1 300 мг для девочек в возрасте от 14 до 18 лет). Женщина в США в репродуктивном возрасте в среднем потребляет 950 мг кальция в день; таким образом, большинство женщин являются кандидатами на умеренную добавку поливитаминов во



время беременности. В группах населения, где исходное потребление кальция с пищей низкое, ВОЗ рекомендует прием беременным женщинам от 1 500 до 2 000 мг кальция в день для снижения риска ПЭ, особенно среди лиц с более высоким риском развития АГ (2,5 г карбоната кальция или 4,75 г цитрата кальция содержит приблизительно 1 г кальция) [61]. Метаанализ 2022 года оценивал применение добавок кальция в сравнении с плацебо и отсутствием терапии для профилактики ПЭ (30 рандомизированных исследований, >20 000 участников) [60]. Семнадцать исследований включали пациенток с высоким риском развития ПЭ, 24 исследования включали пациенток с низким исходным потреблением кальция (<900 мг/сут.), в 18 исследованиях использовались добавки кальция в высоких дозах (≥ 1 г в день), в шести исследованиях кальций вводился до 20 недель беременности, но в большинстве исследований начинали прием вскоре после 20 недель. Средняя приверженность к приему добавок кальция составила >80%. Прием добавок кальция снижал риск развития ПЭ (ОР 0,49, 95% ДИ 0,39-0,61). Другие материнские и перинатальные исходы существенно не отличались между группами, получавшими добавки, и группами, получавшими плацебо/отсутствие терапии. Снижение риска развития ПЭ было значимым у пациенток с низким исходным потреблением кальция (ОР 0,45, 95% ДИ 0,35-0,58), но не у пациенток с адекватным исходным потреблением (ОР 0,62, 95% ДИ 0,37-1,06). Снижение риска было схожим при приеме добавок в разных дозах (ОР 0,49) среди пациенток с разным риском ПЭ (ОР 0,46 против ОР 0,41).

Женщинам с избыточным весом рекомендуется снижение веса до беременности, поскольку это благоприятно для репродуктивной системы, течения беременности и здоровья в целом. Когортные исследования женщин, перенесших бариатрическую операцию на желудке, показывают, что потеря веса у женщин, страдающих ожирением, значительно снижает риск ПЭ [36]. Другое исследование женщин с ПЭ показало, что потеря веса между беременностями снижает риск рецидива [40].

Физические упражнения полезны и снижают риск ПЭ (например, при отсутствии сопутствующей патологии или предшествующей ПЭ), но требуют дальнейшего изучения. В метаанализе исследований физические упражнения у беременных снижали вероятность ПЭ (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,37-0,94) [19]. Польза проявлялась, когда упражнения выполнялись не реже трех дней в неделю или более 25 минут за сеанс, но для 25% снижения риска ПЭ потребовалось бы 140 минут в неделю быстрой ходьбы, аквааэробики, велотренажера или силовых тренировок.

Прием статинов обычно прекращают во время беременности за некоторыми исключениями, такими как гомозиготная семейная гиперхолестеринемия или установленное заболевание сердечно-сосудистой системы с очень высоким риском инфаркта миокарда

или инсульта, когда также характерны эндотелиальная дисфункция, как и при ПЭ [65]. Поскольку статины эффективны для их профилактики, было выдвинуто предположение, что эти препараты могут также снижать риск ПЭ. Данные исследований на животных [50] и одного небольшого пилотного исследования на людях [18] подтвердили это. Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие более 1 100 женщин с одноплодной беременностью с высоким риском развития ПЭ правастатин в дозе 20 мг ежедневно, начиная с 35 ± 0 до 36 ± 6 недель и продолжающийся до родов, не снижал частоту ПЭ (ОР 1,08, 95% ДИ 0,78-1,49) или других неблагоприятных исходов беременности [21]. Необходимо продолжать изучение эффективности раннего начала, применения высоких доз или применение других статинов.

Плацента женщин с ПЭ проявляет признаки ишемии, включая увеличение синцитиальных узлов и межворсинчатого фибрина, гипоплазию дистальных ворсин, инфаркты ворсин, децидуальный некроз и аномалии спиральных артерий, включая острый тромбартериит, гипертрофию стенок и тромбоз провета или фиброзную облитерацию. Исследуются профилактические антикоагулянты у отдельных женщин высокого риска, особенно при наследственных тромбофилиях (например, мутации лейденского фактора V), неблагоприятных исходах беременности в анамнезе, например, ранней тяжелой ПЭ для предотвращения повторных осложнений беременности [24]. Однако результаты не обнадеживают. В мета-анализе 2016 года восьми рандомизированных исследований терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) в сравнении с отсутствием приема НМГ у женщин с предшествующими осложнениями беременности (ПЭ, недонашивание беременности на поздних сроках, отслойка плаценты, ЗРП), вмешательство существенно не снизило частоту неблагоприятных исходов (ранняя или тяжелая ПЭ, ЗРП, прерывание беременности на сроках ≥ 20 недель) [48]. Также не было выявлено существенных различий в исходах ПЭ. Любопытно, что результаты, полученные в одноцентровых исследованиях, отличались от результатов многоцентровых исследований, причем первые демонстрировали пользу от НМГ, а вторые – нет. У женщин с наследственными тромбофилиями другой метаанализ показал, что применение НМГ не улучшало массу тела при рождении или другие перинатальные исходы беременности по сравнению с приемом НДА, однако результаты были основаны на нескольких исследованиях, имеющих методологические ограничения [8]. По данным двух других многоцентровых рандомизированных исследований, применение НМГ не приносит пользы женщинам из группы высокого риска. В одном исследовании изучались женщины с предшествующей тяжелой ПЭ, диагностированной до 34 недель, на эноксапарине и ацетилсалициловой кислоте или только ацетилсалициловой кислоте [29]. Не было различий



в материнской и перинатальной смертности, ПЭ, или отслойке плаценты (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,61-1,16). Другое исследование женщин с предшествующей ПЭ, родивших на сроке до 36 недель, или с маленьким для гестационного возраста плодом в анамнезе, получавших либо эноксапарин и НДА, либо только ацетилсалициловую кислоту [28], не нашло разницы в частоте ПЭ или ЗРП (ОР 1,19, 95 % ДИ 0,53-2,64).

Метформин – это пероральное гипогликемическое средство, используемое для лечения СД 2 типа и гестационного СД. Исследования его указывают на снижение секреции ангиогенных факторов из плаценты и смягчение эндотелиальной дисфункции. В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, оценивавшем применение метформина у беременных женщин с ожирением без СД, частота развития ПЭ была снижена на 76 % (ОШ 0,24, 95 % ДИ 0,10-0,61) [54]. Метаанализ исследований, сравнивающих метформин с инсулином, также продемонстрировал снижение частоты ПЭ (ОР 0,68, 95 % ДИ 0,48-0,95), но без разницы в общей частоте гипертензивных расстройств беременности (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,33-2,26) [6]. Метформин тестируется в клинических испытаниях для лечения ранней ПЭ [16] и ПЭ у женщин с СД 2 типа [25].

Также исследуется ряд других средств первичной профилактики ПЭ или вторичной профилактики/смягчения неблагоприятных исходов при установленной ПЭ, например, омега-3 жирных кислот [41] и сульфасалазин [11].

Многочисленные крупные рандомизированные многоцентровые исследования, включавшие женщин как с высоким, так и с низким риском развития ПЭ, последовательно демонстрировали, что антиоксидантные добавки с витамином С и Е для профилактики ПЭ неэффективны [47]. Другие метаанализы это подтверждали и выявляли, что прием добавок был связан с несколько повышенным риском гестационной АГ [17].

Метаанализ 2016 года приема витамина D во время беременности, показал, что он снижает риск ПЭ (8,9 против 15,5 %, ОР 0,52, 95 % ДИ 0,25-1,05), но результаты были основаны на двух исследованиях низкого качества с участием в общей сложности 219 женщин [20]. Комбинация витамина D и кальция привела к снижению риска ПЭ (ОР 0,51, 95 % ДИ 0,32-0,80, три исследования, 1 114 женщин, среднее качество), но это, возможно, было связано с приемом кальция у женщин с его дефицитом.

Также не была подтверждена эффективность профилактики ПЭ добавками фолиевой кислоты [59]. Но для уменьшения вероятности возникновения дефектов

нервной трубки у плода рекомендуется прием фолиевой кислоты.

В метаанализе рандомизированных исследований 2018 года приема добавок морских омега-3 жирных кислот (продуктов питания, пищевых добавок) во время беременности частота ПЭ снижалась (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,69-1,01, 20 исследований, n >8 300 женщин), но полученные доказательства – низкого качества [39]. В более качественных исследованиях этого не наблюдалось (ОР 1,00, 95 % ДИ 0,81-1,25). В другом обзоре [51] только три испытания добавок морских омега-3 жирных кислот у женщин с одноплодными беременностями высокого риска ПЭ или ЗРП были признаны качественными, и ни одно из них не подтвердило гипотезу. Лишь в нескольких небольших рандомизированных исследованиях была оценена роль диеты в профилактике ПЭ. Не было продемонстрировано никаких положительных результатов от этих вмешательств, которые включают рекомендации по питанию, белковые и энергетические добавки, ограничение потребления белка и высококалорийных продуктов (у женщин с ожирением), добавки магния и ограничение соли [22]. У женщин с ПЭ может быть дефицит оксида азота, который опосредует расширение сосудов и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Однако систематический обзор пришел к выводу, что нет доказательств того, что введение доноров оксида азота (нитроглицерина) предотвращает ПЭ [38]. L-аргинин, субстрат для синтеза оксида азота, был исследован как средство профилактики ПЭ. В небольшом рандомизированном исследовании у женщин с ПЭ в анамнезе (группа, у которой, как ожидается, частота рецидивов составит 5-20 %), прием батончиков, содержащих L-аргинин плюс витамин-антиоксидант, был связан со значительным снижением частоты ПЭ по сравнению с плацебо и по сравнению с использованием только витаминов-антиоксидантов [57]. Средний срок беременности при родах составлял >38 недель, не было существенных различий между группами по среднему весу новорожденных или частоте отслойки плаценты. Возможно, что у большинства из этих женщин была легкая ПЭ, и лечение не оказало существенного влияния на значимые клинические исходы. В рандомизированных исследованиях снижение АД с помощью антигипертензивных препаратов (включая диуретики) не снижало частоту ПЭ или не улучшало исход беременности для матери и новорожденного, однако терапия действительно снижала частоту умеренной и тяжелой АГ.

Список источников

1. Погосова Н.В. и др. Профилактический скрининг: все за и против // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 4-13.
Pogosova N.G., et al. Preventive screening: all pros and cons // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 4-13.



2. Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11-16.
Siundiukova E.G., Chulkov V.S., Riabikina M.G. Preeclampsia: modern status of the problem // Doctor. Ru. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 11-16.
3. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6-2. – С. 8-26.
Filippov O.S., Guseva E.V. Maternal mortality in the Russian federation in 2019 // Problems of Reproduction. – 2020. – Vol. 26, № 6-2. – P. 8-26.
4. Ходжаева З.С. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – 2021. – 79 с.
Khodzhaeva Z.S., et al. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, delivery and in the postpartum period. – 2021. – 79 p.
5. Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 49-55.
Tskhai V.B., Yametova N.M., Domracheva M., Ya. Modern theories of preeclampsia pathogenesis. The problem of functional disorders of hepatobiliary system in the pregnant women // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 49-55.
6. Alqudah A., McKinley M.C., McNally R., et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis // Diabet Med. – 2018. – № 35. – P. 160.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Practice Advisory: Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. December 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality> (Accessed on December 21, 2021).
8. Areia A.L., Fonseca E., Areia M., Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – № 293. – P. 81.
9. Ayala D.E., Ucieda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy // Chronobiol Int. – 2013. – № 30. – P. 260.
10. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – № 141. – P. e691S.
11. Brownfoot F.C., et al. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction // EBioMedicine. – 2019. – Vol. 41. – P. 636-648.
12. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2014. – № 45. – P. 1545.
13. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications // Front Immunol. – 2017. – № 8. – P. 261.
14. Clarke R.J., Mayo G., Price P., FitzGerald G.A. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin // N Engl J Med. – 1991. – № 325. – P. 1137.
15. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group // Lancet. – 1994. – № 343. – P. 619.
16. Cluver C., Walker S.P., Mol B.W., et al. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm pre-eclampsia (PI2 Trial): study protocol // BMJ Open. – 2019. – № 9. – P. e025809.
17. Conde-Agudelo A., Romero R., Kusanovic J.P., Hassan S.S. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – № 204. – P. 503.e1.
18. Costantine M.M., Cleary K., Hebert M.F., et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – № 214. – P. 720.e1.
19. Davenport M.H., Ruchat S.M., Poitras V.J., et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Br J Sports Med. – 2018. – № 52. – P. 1367.
20. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – P. CD008873.



21. Döbert M., Varouxaki A.N., Mu A.C., et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia // *Circulation*. – 2021. – № 144. – P. 670.
22. Duley L., Henderson-Smart D., Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005. – P. CD005548.
23. Duley L., Meher S., Hunter K.E., et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019.
24. Facchinetti F., Marozio L., Frusca T., et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. – 2009. – № 200. – P. 46.e1.
25. Feig D.S., Murphy K., Asztalos E., et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – № 16. – P. 173.
26. Gabbay-Benziv R., Oliveira N., Baschat A.A. Optimal first trimester preeclampsia prediction: a comparison of multimer algorithm, risk profiles and their sequential application // *Prenat Diagn*. – 2016. – № 36. – P. 34.
27. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2012. – T. 36, № 1. – C. 56-59.
28. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K., et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – № 216. – P. 296.e1.
29. Haddad B., Winer N., Chitrit Y., et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial // *Obstet Gynecol*. – 2016. – № 128. – P. 1053.
30. Hauspurg A., Sutton E.F., Catov J.M., Caritis S.N. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort // *Hypertension*. – 2018. – № 72. – P. 202.
31. Henderson J.T., Vesco K.K., Senger C.A., et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. – 2021. – № 326. – P. 1192.
32. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. – 2008. – № 133. – P. 71S.
33. Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood*. – 2014. – № 123. – P. 1674.
34. Kozer E., Nikfar S., Costei A., et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – № 187. – P. 1623.
35. Landman AJEMC, van Limburg Stirum EVJ, de Boer MA, et al. Long-term health and neurodevelopment in children after antenatal exposure to low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: A systematic review of randomized controlled trials // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2021. – № 267. – P. 213.
36. Maggard M.A., Yermilov I., Li Z., et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review // *JAMA*. – 2008. – № 300. – P. 2286.
37. Man R., Hodgetts Morton V., Devani P., Morris R.K. Aspirin for preventing adverse outcomes in low risk nulliparous women with singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2021. – № 262. – P. 105.
38. Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – P. CD006490.
39. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – № 11. – P. CD003402.
40. Mostello D., Jen Chang J., Allen J., et al. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies // *Obstet Gynecol*. – 2010. – № 116. – P. 667.
41. Neuman R.I., et al. Omeprazole administration in preterm preeclampsia: a randomized controlled trial to study its effect on sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine Kinase-1), PlGF (placental growth factor), and ET-1 (endothelin-1) // *Hypertension*. – 2022. – T. 79, № 6. – P. 1297-1307.
42. Norwitz E., Bellussi F. Early pregnancy prediction of preeclampsia // *UpToDate*. – 2018.
43. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // *N Engl J Med*. – 1994. – № 330. – P. 1287.
44. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2019. – № 145 Suppl 1. – P. 1.
45. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. – № 218. – P. 287.
46. 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. – P. 110.



47. Roberts J.M., Myatt L., Spong C.Y., et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension // *N Engl J Med.* – 2010. – № 362. – P. 1282.
48. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P., et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials // *Lancet.* – 2016. – № 388. – P. 2629.
49. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia // *N Engl J Med.* – 2017. – № 377. – P. 613.
50. Saad A.F., Kechichian T., Yin H., et al. Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia // *Reprod Sci.* – 2014. – № 21. – P. 138.
51. Saccone G., Saccone I., Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – № 29. – P. 2389.
52. Schisterman E.F., Silver R.M., Perkins N.J., et al. A randomised trial to evaluate the effects of low-dose aspirin in gestation and reproduction: design and baseline characteristics // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2013. – № 27. – P. 598.
53. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guideline No. 307. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf> (Accessed on July 27, 2016).
54. Syngelaki A., Nicolaides K.H., Balani J., et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus // *N Engl J Med.* – 2016. – № 374. – P. 434.
55. Tong S., Mol B.W., Walker S.P. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – № 216. – P. 95.
56. US Preventive Services Task Force, Davidson K.W., Barry M.J., et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA.* – 2021. – № 326. – P. 1186.
57. Vadillo-Ortega F., Perichart-Perera O., Espino S., et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial // *BMJ.* – 2011. – № 342. – P. d2901.
58. Visintin C., Mugglestone M.A., Almerie M.Q., et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance // *BMJ.* – 2010. – № 341. – P. 2207.
59. Wen S.W., White R.R., Rybak N., et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial // *BMJ.* – 2018. – № 362. – P. k3478.
60. Woo Kinshella M.L., Sarr C., Sandhu A., et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care // *BJOG.* – 2022. – № 129. – P. 1833.
61. World Health Organization. WHO guideline: Calcium supplementation in pregnant women. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1 (Accessed on January 20, 2015).
62. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf (Accessed on November 28, 2017).
63. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – № 217. – P. 685.e1.
64. Wright D., Rolnik D.L., Syngelaki A., et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – № 218. – P. 612.e1.
65. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy>. (Accessed on July 21, 2021).

Вклад авторов:

Серенко К.А. – идея, сбор и обработка материала, написание статьи;

Бантьева М.Н. – научное редактирование статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Serenko K.A. – idea, collection and processing of material, writing an article;

Bantyeva M.N. – scientific editing of the article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.