

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34

Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска

П.А. Кузнецов^{1,2}, Л.С. Джохадзе^{1,2}, В.В. Шамугия³, О.М. Кравцова¹, Ю.Э. Доброхотова¹¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²Филиал ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр», Москва, Россия³Филиал ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные современной литературы относительно применения ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики преэклампсии и ее осложнений, методов определения групп риска, в которых целесообразно проведение данной профилактики. Также обобщена информация об истории появления и внедрения ацетилсалициловой кислоты в медицинскую практику, в частности в акушерство, возможных механизмах ее действия в качестве основного препарата для профилактики преэклампсии. Представлены данные последних обзоров и рекомендаций, демонстрирующие оптимальную дозу ацетилсалициловой кислоты, срок, длительность и режим ее применения во время беременности в России и в мире. Кроме того, кратко освещены методы, которые изучались в качестве профилактики преэклампсии. Показано, что анамнестическое выявление групп риска развития ранней преэклампсии не всегда достаточно. Перспективным методом диагностики, который сейчас активно применяется и в России, является расширенный комбинированный скрининг I триместра беременности. Успех в выявлении групп высокого риска и оптимальная профилактика преэклампсии могут значительно повлиять на здоровье населения, снизив не только материнскую и перинатальную заболеваемость, но и отдаленный риск сердечно-сосудистых заболеваний как у матери, так и у плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преэклампсия, ацетилсалициловая кислота, скрининг, нарушение плацентации, трофобласт, задержка роста плода, профилактика преэклампсии, пульсационный индекс маточных артерий, материнский сывороточный ассоциированный с беременностью белок А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PIGF).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шамугия В.В. и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):28–34. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.

Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups

P.A. Kuznetsov^{1,2}, L.S. Dzhokhadze^{1,2}, V.V. Shamugiya³, O.M. Kravtsova¹, Yu.E. Dobrokhotova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center, Moscow, Russian Federation³Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews current published data on the use of acetylsalicylic acid (ASA) for preventing preeclampsia and its complications and techniques to determine risk groups for implementing this preventive treatment. In addition, the authors summarize data on the history of ASA advent and introduction into medical practice (particularly obstetrics) and presumed mechanisms of its action as first-line therapy to prevent preeclampsia. Recent review papers and guidelines addressing optimal ASA dose, treatment duration, and dosing during pregnancy in Russia and worldwide are discussed. Methods that have been studied as preventive ones for preeclampsia are briefly discussed. It was demonstrated that anamnestic determination of risk groups of early preeclampsia is not always enough. Expanded combined first-trimester screening is a perspective diagnostic tool. Success in determining high-risk groups and optimal prevention of preeclampsia may significantly affect population health by reducing maternal and perinatal mortality and long-term risk of cardiovascular events both in the mother and child.

KEYWORDS: preeclampsia, acetylsalicylic acid, screening, placental disorders, trophoblast, fetal growth restriction, prevention of preeclampsia, uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF).

FOR CITATION: 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.

ВВЕДЕНИЕ

Львиная доля публикаций в акушерских журналах описывает исследования патогенеза, терапии и исходов преэклампсии. Дело в том, что ясности в тонких механизмах не прибавляется, эффективным лечением остается только родоразрешение, а методы профилактики определе-

ны эмпирически и на что конкретно они влияют, не очень понятно. В настоящей работе мы постараемся описать то, в чем ученые уже практически уверены.

Ежегодно во всем мире около 500 000 женщин погибают от осложнений беременности и родов, 10–15% таких случаев связаны с гипертензивными нарушениями во время беремен-

ности, главным образом, с преэклампсией и эклампсией [1]. Кроме того, преэклампсия сопровождается повышением отдаленного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как у матери, так и у плода [2]. Любой, даже минимальный, успех в профилактике преэклампсии может значительно повлиять на здоровье населения.

В идеальных условиях врач, назначая лекарственный препарат в качестве средства профилактики того или иного заболевания, должен в полной мере владеть информацией об этиологии и патогенезе конкретной нозологии, а также механизме действия лекарственного средства. Однако в большинстве случаев полной картины у ученых нет, а в случае с преэклампсией картина очень приблизительная.

Ранняя и поздняя преэклампсия

На сегодняшний день в практической деятельности и научных работах активно используются понятия ранней (плацентарной) и поздней (материнской) преэклампсии. Есть мнение, что это совершенно разные нозологии, требующие собственного клинического подхода [3]. Наиболее типичной и изучаемой в медицинском сообществе, а также наиболее тяжелой является ранняя преэклампсия. Она манифестирует до 34-й недели беременности и ассоциируется с непосредственным повреждением плаценты. Большинство существующих теорий развития преэклампсии относятся именно к данной форме. Ее развитие связывают с дезадаптацией иммунной системы, нарушением плацентации, что приводит к ранней активации симпатoadреналовой системы, повышению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазии трофобласта и нарушению трансформации мышечного слоя спиральных артерий матки [3]. Гистологические исследования показывают, что эндovasкулярная трофобластическая инвазия происходит примерно с 8–10-й до 22-й недели гестации. Некоторые авторы считают плацентацию «двухволновым» процессом. Начальная децидуальная фаза завершается уже к 10-й неделе, а поздняя миометральная фаза начинается только примерно на 14–15-й неделе [4]. Другие же авторы полагают, что данный процесс непрерывен [4]. При ранней преэклампсии течение беременности осложняется тяжелой артериальной гипертензией и протеинурией, задержкой роста плода, завершается индуцированными преждевременными родами, а также характеризуется малым размером плаценты на момент родов с характерными гистопатологическими изменениями.

Что касается поздней преэклампсии, то она обычно связана с экстрагенитальной патологией у матери (метаболическим синдромом, хронической артериальной гипертензией, заболеванием почек) и, как правило, редко сопровождается задержкой роста плода (ЗРП). Масса и площадь поверхности плаценты при развитии поздней преэклампсии соответствуют сроку гестации, а изменений в маточных артериях при доплерометрии обычно не наблюдается [3]. Принимая во внимание различия в этиологии, патогенезе и проявлении данных состояний, ранняя и поздняя преэклампсия требуют разного подхода к диагностике и профилактике.

Акушеров-гинекологов в первую очередь интересует, конечно, ранняя преэклампсия, так как течение ее несравнимо тяжелее и именно для нее характерен высокий уровень материнской и перинатальной смертности [3]. В связи с этим поиски препаратов и методов профилактики преэклампсии были и остаются актуальными.

История открытия ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ее применения в акушерстве

История фармакологии полна примерами поиска ниши для разработанного уже препарата. Препараты досконально изучают на протяжении многих десятилетий, открывая у них все новые и новые возможности. Либо, наоборот, выводят из обихода в связи с обнаруженными побочными эффектами или просто отсутствием достаточного эффекта. Активное изучение механизмов действия препаратов расширяет их фармакологические возможности.

Интересно, что многие препараты обретают новые сферы применения через несколько десятилетий после их разработки. Иногда препараты разрабатываются для лечения одного состояния, а в итоге оказываются эффективными совсем в другой области. Так, в 1951 г. в Нью-Йорке были начаты клинические испытания двух новых противотуберкулезных препаратов. Сначала этим испытаниям были подвергнуты только больные с плохим прогнозом, однако и у них препараты доказали высокую эффективность. Принимавшие их пациенты на глазах становились энергичнее, вставали с постели, в газетах публиковали фотографии танцующих больных. Однако очень скоро стало ясно, что смертность от туберкулеза при этом не снижалась [5]. Так началась эпоха антидепрессантов.

Похожая история случилась и с аспирином. Аспирин — обиходное название АСК, а также торговое название препарата компании Bayer с 6 марта 1899 г. Составляющую "А" взяли от слова «ацетил», "spir" — от латинского названия травы лабазник (spicea), богатой салицином, "in" — типичное окончание для слова, обозначающего лекарственный препарат [6].

Врачебная практика применения АСК берет свое начало со времен античности. Тогда Гален и Гиппократ использовали салицилсодержащие растения (например, кору ивы, жасмин, клевер) для облегчения боли. Галеном были описаны их жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Далее, уже в XIX в., Анри Леру выделил из коры ивы вещество, которое позднее будет называться салицином, салициловую кислоту из него смог выделить в Сорбонне Рафаэль Пириа. В сожалеению, побочный эффект в виде разрушающего воздействия салициловой кислоты на слизистую желудка не мог способствовать ее широкому распространению в качестве лечебного препарата. Эту проблему в 1853 г. решил Чарльз Фредерик Герхардт, нейтрализовав салициловую кислоту натрием и ацетилхлоридом и синтезировав АСК. А в 1899 г. данный препарат был повторно открыт немецким химиком Феликсом Хоффманом, работавшим в немецкой компании Bayer [6–8].

В 1971 г. Джон Вейн обнаружил, что АСК ингибирует образование простагландинов и тромбосана А2. И поскольку последний вызывает агрегацию тромбоцитов, Джон Вейн решил использовать низкие дозы АСК для уменьшения риска тромбоза сосудов. Кроме того, исследования Вейна показали, что обезболивающий и жаропонижающий эффекты АСК связаны с ингибированием простагландинов. За эти работы в 1982 г. Джон Вейн получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине [7].

В настоящее время АСК — один из наиболее распространенных, эффективных и недорогих антитромбоцитарных препаратов, используемых для профилактики кардиоваскулярных осложнений [7]. Чтобы понять логику применения данного препарата для профилактики преэклампсии, надо подробнее остановиться на механизме действия АСК и вероятном патогенезе развития ранней преэклампсии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АСК

Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу с последующим нарушением образования тромбосана и простаглицлина. Простаглицлин синтезируется эндотелием сосудов, он способствует вазодилатации и нарушает агрегацию тромбоцитов. Тромбосан же синтезируется в тромбоцитах, и его функции противоположны функциям простаглицлина. При этом циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна к действию АСК. Следовательно, синтез тромбосана подавляется в большей степени, чем синтез простаглицлина. Заново циклооксигеназу тромбоциты не синтезируют. Она восполняется в процессе образования новых тромбоцитов. Циклооксигеназа же эндотелия сосудов восстанавливает свою активность уже через несколько часов. Таким образом, при использовании АСК преобладают вазодилатирующий и антиагрегантный эффекты [9].

Как было указано выше, ранняя преэклампсия наиболее вероятно ассоциирована с нарушением процесса плацентации. В норме при формировании плаценты спиральные артерии ремоделируются, теряют мышечную стенку, резистентность кровотока в маточных артериях значительно снижается. Отсутствие полноценной трансформации спиральных артерий приводит к тому, что кровотоки в маточных артериях остаются высокорезистентным, почти как вне беременности. Высокая резистентность кровотока является одним из наиболее значимых прогностических факторов в отношении развития ранней преэклампсии. Механизм действия АСК при преэклампсии остается не до конца изученным. Вероятно, она как раз и улучшает процесс плацентации: влияет на инвазию трофобласта, способствует трансформации спиральных артерий матки и улучшает в них кровоток за счет вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов [10]. В исследованиях *in vitro* было оценено влияние низких доз АСК на линии клеток трофобласта: продемонстрировано повышение продукции плацентарного фактора роста (PIGF), снижение апоптоза и улучшение цитокинового профиля [11].

ПРИМЕНЕНИЕ АСК У БЕРЕМЕННЫХ

Еще в 1979 г. А. J. Crandon и D. M. Isherwood провели исследование, согласно которому у пациенток, регулярно принимающих АСК во время беременности, преэклампсия развивалась реже, чем у женщин, не получавших данную терапию [12]. Авторы выделили 2 группы беременных: 98 женщин не получали никаких препаратов, а 48 принимали АСК или соединения, содержащие АСК, более одного раза каждые 2 нед. в течение всей беременности. В итоге у 18 (12,3%) пациенток развилась преэклампсия: у 16 (16%) не получавших АСК во время гестации и у 2 (4%) регулярно принимавших АСК на протяжении всей беременности [12].

В последующие десятилетия более чем в 30 исследованиях было доказано преимущество ежедневного использования низких доз АСК во время беременности для профилактики развития преэклампсии. При этом профиль безопасности характеризовался как высокий, а вероятность осложнений со стороны матери и/или плода была низкой. Кроме того, был сделан вывод о дозозависимом действии АСК. Так, один метаанализ продемонстрировал отсутствие существенного влияния приема 60 мг АСК на развитие ЗРП и преэклампсии, в том числе тяжелой [13]. Более того, ряд предыдущих исследований также показал

неэффективность дозы АСК менее 100 мг/сут для снижения риска развития преэклампсии у значительной доли женщин [14].

В Кохрейновском обзоре 2007 г. сообщалось о значительном снижении риска развития преэклампсии в результате приема АСК в дозе >75 мг/сут (17 исследований, $n=3061$; относительный риск (ОР) 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,80) или комбинации АСК в дозе >75 мг/сут и дипиридамола (5 исследований, $n=506$; ОР 0,30, 95% ДИ 0,15–0,60) в сравнении с АСК в дозе 75 мг/сут и менее (21 исследование, $n=26\,984$; ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95) [15]. В Кохрейновском обзоре 2019 г. дополнительно сообщалось, что прием низких доз АСК снижает развитие преэклампсии на 18% (60 исследований, $n=36\,716$; ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), причем интересно, что 61 женщине должна проводиться профилактика АСК, чтобы одна из них избежала преэклампсии (95% ДИ 45–92). Также в обзоре отмечалось снижение риска преждевременных родов на 9% (47 исследований, $n=35\,212$; ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95), перинатальной смертности на 14% (52 исследования, $n=35\,391$; ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95), незначительное снижение рождения детей с ЗРП (50 исследований, $n=35\,761$; ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,92) и беременностей с тяжелыми неблагоприятными исходами (13 исследований, $n=17\,382$; ОР 0,90, 95% ДИ 0,85–0,96), повышение риска послеродовых кровотечений объемом более 500 мл (19 исследований, $n=23\,769$; ОР 1,06, 95% ДИ 1,00–1,12) [10]. Еще один метаанализ (13 исследований, $n=13\,234$) показал эффективность АСК в профилактике ЗРП в дозе 100–150 мг/сут против 50–80 мг/сут [16].

Кроме оптимальной дозы АСК, активно обсуждался и срок беременности, на котором следует начинать профилактику. В крупном метаанализе показано, что при старте терапии АСК до 16-й недели гестации у беременных из группы высокого риска значительно снижается вероятность преэклампсии (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,65), ЗРП (ОР 0,44, 95% ДИ 0,30–0,65) и перинатальной смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98) [17], в то время как более позднее назначение низких доз АСК не имело существенного преимущества (преэклампсия: ОР 0,81, 95% ДИ 0,63–1,03; ЗРП: ОР 0,98, 95% ДИ 0,87–1,10) [18].

В 2017 г. завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASPRE. Были отобраны 1776 беременных с одноплодной беременностью и высоким риском развития преэклампсии по результатам скрининга, согласившихся принять участие в исследовании. Они получали АСК в дозировке 150 мг или плацебо, начиная с 11–14-й и заканчивая 36-й неделей беременности. В результате преэклампсия развилась у 13 (1,6%) пациенток, принимавших АСК, и у 35 (4,3%) беременных из группы плацебо (ОР 0,38, 95% ДИ 0,20–0,74; $p=0,004$) [19]. Доза АСК 150 мг/сут была выбрана на основании предыдущих исследований, демонстрирующих дозозависимый эффект профилактики данным препаратом [13]. Рекомендация приема АСК в ночное время основана на данных рандомизированного исследования эффективности ее использования в это время суток для существенного снижения риска преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов [20]. Физиологическое обоснование предпочтительного приема низких доз АСК перед сном связано с дифференциальным циркадным эффектом, продемонстрированным при использовании 100 мг препарата [21].

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ДРУГИЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ?

Помимо АСК помочь в снижении риска преэклампсии могут препараты кальция. Обратная зависимость между потреблением кальция и гипертензивными нарушениями во время беременности была описана еще в 1980 г. [22]. Низкое потребление кальция может вызвать повышение артериального давления за счет высвобождения паратиреоидного гормона или ренина, тем самым увеличивая уровень внутриклеточного кальция в гладкой мускулатуре сосудов и приводя к их сужению.

Возможные механизмы действия кальция:

- ♦ ограничение высвобождения паразитовидного гормона, а следовательно, снижение внутриклеточного кальция с последующим уменьшением сократительной способности гладкой мускулатуры;
- ♦ снижение сократительной активности гладкой мускулатуры матки по аналогичному механизму, что предотвращает преждевременные роды;
- ♦ косвенное влияние на гладкую мускулатуру за счет повышения уровня магния [22].

Использование добавок кальция для предотвращения развития преэклампсии относительно дешево и доступно. Одно рандомизированное контролируемое исследование [23] и два систематических обзора [22, 24] продемонстрировали преимущество добавок кальция в группах с высоким риском развития преэклампсии или низким потреблением кальция. Согласно этим трем исследованиям снижение риска развития преэклампсии, материнской смертности и других серьезных осложнений зависело от использования добавок кальция во время беременности, особенно среди женщин с низким потреблением кальция с пищей (7 исследований, $n=10\,154$; ОР 0,36, 95% ДИ 0,18–0,70).

Однако по мере внедрения АСК в акушерскую практику в течение многих десятилетий рассматривались и другие методы профилактики, включая лекарственные препараты, модификацию образа жизни беременных, изменение диеты с включением пищевых добавок и ограниченным потреблением соли. Но ни один из данных методов не доказал свою эффективность.

Не было получено существенных различий в исходах беременности у пациенток с преэклампсией, соблюдавших постельный режим, в сравнении с теми, кто придерживался умеренного отдыха во время госпитализации (ОР 1,50, 95% ДИ 0,98–2,30) [25].

Как известно, регулярные физические упражнения улучшают кровообращение и уменьшают риски развития артериальной гипертензии. В связи с этим в двух систематических обзорах была проанализирована эффективность физических упражнений во время беременности для профилактики преэклампсии. В исследованиях сравнивались группа беременных, выполняющих регулярные аэробные упражнения умеренной интенсивности, и группа пациенток с обычной физической активностью во время беременности. Авторы сделали вывод, что полученных данных недостаточно, чтобы прийти к определенному мнению [26]. L. Duley et al. [27] считают, что динамическое равновесие между отдыхом и физическими упражнениями зависит лишь от личных предпочтений и возможностей каждой женщины.

Антиоксиданты играют важную роль в поддержании целостности клеток при нормальной беременности. Они ин-

гибируют реакции перекисного окисления липидов и тем самым защищают ферменты, белки и клетки от разрушения пероксидами. Наиболее изученные антиоксиданты — витамины С и Е. Витамин С поглощает свободные радикалы в водной фазе, а растворимый в липидах витамин Е предотвращает образование перекисных липидов и таким образом защищает клеточные мембраны. В 2006 г. три исследования доказали, что прием препаратов, содержащих витамины С и Е, не снижает риск преэклампсии, антенатальной или неонатальной гибели (2,6% против 2,3%; ОР 1,10, 95% ДИ 0,78–1,57), риск преждевременных родов (19,5% против 18%; ОР 1,07, 95% ДИ 0,96–1,20) у женщин группы риска, но увеличивает частоту рождения детей с низкой массой тела [28–30]. L. Duley et al. в систематическом обзоре включили четыре рандомизированных контролируемых исследования, которые показали, что омега-3 жирные кислоты не оказывают никакого влияния на риск развития преэклампсии (ОР 0,86, 95% ДИ 0,59–1,27) [27]. Два Кохрейновских систематических обзора (2 исследования, $n=603$; ОР 1,11, 95% ДИ 0,46–2,66) [27] и одно исследование ($n=242$; ОР 0,97, 95% ДИ 0,49–1,94) [31] рассмотрели эффекты низкого потребления соли в целях профилактики преэклампсии и не выявили какого-либо преимуществ.

Что касается совместного применения низкомолекулярных гепаринов и АСК, G. Mello et al. [32] оценили положительное их влияние на женщин с антифосфолипидным синдромом и преэклампсией в анамнезе: относительный риск развития преэклампсии составил 0,26 ($p=0,02$), а относительный риск ЗРП — 0,14 ($p<0,001$).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПО ПРЕЭКЛАМПСИИ

В большинстве стран мира назначают низкие дозы АСК в качестве профилактики преэклампсии и ЗРП, основываясь на выявлении групп высокого риска. Так, согласно российским клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.) АСК в дозировке 75–162 мг назначается беременным, имеющим один из факторов высокого риска или более одного фактора умеренного риска. Среди факторов высокого риска: гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая артериальная гипертензия. К умеренным факторам риска относятся: первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела $>35\text{ кг/м}^2$, семейный анамнез преэклампсии, многоплодная беременность [33]. Аналогичные критерии назначения низких доз АСК рекомендованы и Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства Великобритании [34]. Вместе с тем российские рекомендации «Нормальная беременность» (2020 г.) рекомендуют принимать 150 мг АСК лишь пациенткам с ранней и/или тяжелой преэклампсией в анамнезе [35]. В пересмотренных российских клинических рекомендациях по преэклампсии (2021 г.) есть ряд изменений относительно того, кому следует назначать АСК. Ее назначение показано только группе высокого риска, к которой относятся беременные с преэклампсией в анамнезе и те, у кого выявлен высокий риск преэклампсии по результатам скрининга I триместра, в дозировке 150 мг с 12-й по 36-ю

неделю беременности. Остальные же факторы относятся теперь к группе «другие факторы риска» (хроническая артериальная гипертензия, многоплодие, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез преэклампсии, продолжительность половой жизни до беременности менее 6 мес., первая беременность, хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани, мутация фактора Лейдена). Следует ли проводить профилактику АСК при наличии этих факторов, не совсем понятно [36]. В 2011 г. ВОЗ рекомендовала начинать прием АСК в низких дозах (75 мг/сут) до 20 нед. беременности женщинам с высоким риском развития преэклампсии. Например, беременным с преэклампсией в анамнезе, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, болезнями почек, аутоиммунными заболеваниями и многоплодной беременностью [37]. В 2013 г. Американская коллегия акушеров и гинекологов опубликовала отчет, рекомендуя ежедневный прием АСК с конца I триместра беременным с ранней преэклампсией и преждевременными родами до 34-й недели гестации в анамнезе, а также беременным с преэклампсией более чем при одной беременности [38]. Тем не менее эффективность скрининга, основанного только на определении факторов риска, остается недостаточной, так как выявляется лишь около 40% случаев ранней преэклампсии и 33% случаев поздней преэклампсии [34].

Приведенная выше информация указывает на то, что прогнозирование преэклампсии и ЗРП требует более широкого объема данных, включая не только анализ материнского анамнеза. Перспективным считается использование комбинированного расширенного скрининга I триместра, разработанного группой исследователей Fetal Medicine Foundation из Великобритании. Данный скрининг приобрел широкое распространение в России и включает глубокий анализ ряда параметров: этническую принадлежность, демографические характеристики, паритет беременностей, медицинский (соматический) и акушерский анамнез, измерение среднего пульсационного индекса маточных артерий, среднего артериального давления и определение биохимических маркеров: сывороточного ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А) и плацентарного фактора роста (PIGF) в 11–14 нед. беременности [39]. Указанные биохимические маркеры продуцируются трофобластом, и их сниженная концентрация в сыворотке крови матери отражает нарушение процесса плацентации. Интересен тот факт, что изменение уровня биохимических маркеров наблюдалось у беременных с преэклампсией, а не гестационной артериальной гипертензией и что эти изменения характерны для развития ранней преэклампсии. Кроме того, риск ранней преэклампсии значительно выше у женщин негроидной расы в сравнении с белыми женщинами, а также у женщин с хронической артериальной гипертензией или преэклампсией в анамнезе. Биофизические компоненты скрининга, такие как пульсационный индекс маточных артерий и среднее артериальное давление, отражают вероятность развития ранней преэклампсии. При доплерографии характерным признаком нарушения кровотока в маточных артериях является высокий пульсационный индекс.

Для ранней преэклампсии характерно отсутствие нормального ремоделирования спиральных артерий во время инвазии трофобласта, при этом сопротивление в маточных

артериях снижается лишь незначительно по сравнению с состоянием вне беременности, поэтому диастолический компонент кровотока в маточных артериях остается низким, а пульсационный индекс и индекс резистентности высокие [40]. Особенность комбинированного скрининга I триместра, разработанного Fetal Medicine Foundation, заключается в том, что все компоненты рассматриваются не по отдельности, а совместно, с учетом величины копчико-теменного размера плода, что делает результаты максимально достоверными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты изучения преэклампсии с каждым годом приближают нас к тому, чтобы максимально снизить риски развития этого тяжелого осложнения беременности. На протяжении многих десятилетий изучались этиология и патогенез данного заболевания, рассматривались различные методы профилактики, которые в конечном итоге привели акушерское сообщество к АСК. Пройдя фармакологический путь от жаропонижающего средства до дезагреганта, АСК стала широко использоваться и для профилактики развития преэклампсии и ЗРП. Однако до сих пор нет однозначного мнения о ее оптимальной дозе и группах риска, в которых целесообразно проводить профилактику. Перспективное применение расширенного комбинированного первого скрининга увеличивает шансы выявления риска развития ранней преэклампсии.

Литература

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
2. Tooher J., Thornton C., Makris A. et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:722.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.047.
3. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:4–11.
4. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
5. Selikoff I.J., Robitsek E.H. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest*. 1952;21(4):385–438. DOI: 10.1378/chest.21.4.385.
6. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation*. 2011;123(7):768–778. DOI: 10.1161/circulationaha.110.963843.
7. Джиева О.Н., Оганезова Л.Г. Ацетилсалициловая кислота в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: постигать новое, изучая старое. *Концепция хронотерапии*. ПМЖ. 2016;19:1295–1300.
8. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность. ПМЖ. 2012;25:1256–1263.
9. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
10. Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub.
11. Costa F.D., Panagodage S., Brennecke S.P., Murthi P. Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(Suppl 1):5. DOI: 10.1002/uog.12591.
12. Crandon A.J., Isherwood D.M. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet*. 1979;1(8130):1356. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2.
13. 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.
14. Wojtowicz A., Undas A., Huras H. et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32:334–339. PMID: 21670728.
15. Duley L., Henderson-Smith D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub2.

16. Leitich H., Egarter C., Husslein P. et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. DOI: 10.1016/s0020-7292(97)90172-7.
17. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a.
18. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
19. 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(7):613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
20. 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.
21. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2018;8:12–18. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
22. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.cd001059.pub3.
23. Villar J., Andel-Aleem H., Merialdi M. et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–649. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.068.
24. Hofmeyr G., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynecol.* 2007;114:933–943. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01389.x.
25. Meher S., Abalos E., Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD003514. DOI: 10.1002/14651858.cd003514.pub2.
26. Meher S., Duley L. Exercise or other physical activity for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005942. DOI: 10.1002/14651858.CD005942.
27. Duley L., Meher S., Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ.* 2006;332:463–468. DOI: 10.1136/bmj.332.7539.463.
28. Rumbold A., Crowther C., Haslam R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354:1796–1806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186.
29. Poston L., Briley A., Seed P. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1145–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
30. Polyzos N., Mauri D., Tsappi M. et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:202–206. DOI: 10.1097/01.ogx.0000256787.04807.da.
31. Villar J., Abalos E., Nardin J. et al. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24:607–615. DOI: 10.1016/s0270-9295(04)00132-9.
32. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.
33. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2016.
34. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62.e61–2.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
35. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2019.
36. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. 2021.
37. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
38. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88.
39. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538–544. DOI: 10.1002/uog.12264.
40. Poon L.C., Akolekar R., Lachmann R. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–670. DOI: 10.1002/uog.7628.

References

- Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
- Toohar J., Thornton C., Makris A. et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:722.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.047.
- Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice. *Akusherstvo i Gynecologia.* 2013;10:4–11 (in Russ.).
- Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
- Selikoff I.J., Robitzek E.H. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest.* 1952;21(4):385–438. DOI: 10.1378/chest.21.4.385.
- Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation.* 2011;123(7):768–778. DOI: 10.1161/circulationaha.110.963843.
- Dzhioeva O.N., Oganezova L.G. Acetylsalicylic acid in the treatment of cardiovascular diseases: blast from the past. *Chronotherapy concept. RMJ.* 2016;19:1295–1300 (in Russ.).
- Laguta P.S., Karpov Yu.A. Aspirin: history and modernity. *RMJ.* 2012;25:1256–1263 (in Russ.).
- Harkevich D.A. Pharmacology: book. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
- Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub.
- Costa F.D., Panagodage S., Brennecke S.P., Murthi P. Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(Suppl 1):5. DOI: 10.1002/uog.12591.
- Crandon A.J., Isherwood D.M. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet.* 1979;1(8130):1356. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2.
- 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.
- Wojtowicz A., Undas A., Huras H. et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:334–339. PMID: 21670728.
- Duley L., Henderson-Smith D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(2):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub2.
- Leitich H., Egarter C., Husslein P. et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. DOI: 10.1016/s0020-7292(97)90172-7.
- Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a.
- Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- 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(7):613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
- 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.
- Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Akusherstvo i Gynecologia.* 2018;8:12–18 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
- Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.cd001059.pub3.
- Villar J., Andel-Aleem H., Merialdi M. et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–649. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.068.
- Hofmeyr G., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynecol.* 2007;114:933–943. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01389.x.

25. Meher S., Abalos E., Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD003514. DOI: 10.1002/14651858.cd003514.pub2.
26. Meher S., Duley L. Exercise or other physical activity for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005942. DOI: 10.1002/14651858.CD005942.
27. Duley L., Meher S., Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ.* 2006;332:463–468. DOI: 10.1136/bmj.332.7539.463.
28. Rumbold A., Crowther C., Haslam R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354:1796–1806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186.
29. Poston L., Briley A., Seed P. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1145–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
30. Polyzos N., Mauri D., Tsappi M. et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:202–206. DOI: 10.1097/01.ogx.0000256787.04807.da.
31. Villar J., Abalos E., Nardin J. et al. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24:607–615. DOI: 10.1016/s0270-9295(04)00132-9.
32. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.
33. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertension disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. *Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol of treatment).* 2016 (in Russ.).
34. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62.e61–2.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
35. Clinical recommendations. Normal pregnancy. 2019 (in Russ.).
36. [Clinical recommendations. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. 2021 (in Russ.).
37. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
38. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88.
39. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538–544. DOI: 10.1002/uog.12264.
40. Poon L.C., Akolekar R., Lachmann R. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–670. DOI: 10.1002/uog.7628.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецов Павел Андреевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий консультативно-диагностическим отделением № 2 филиала ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр»; 127287, Россия, г. Москва, 4-й Вятский пер., д. 39; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-акушер гинеколог филиала ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр»; 127287, Россия, г. Москва, 4-й Вятский пер., д. 39.

Шамугия Валериан Валерианович — заведующий отделением антенатальной охраны плода филиала ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; 127247, Россия, г. Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 22.

Кравцова Ольга Михайловна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8597-8507.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Контактная информация: Кравцова Ольга Михайловна, e-mail: seliverstova.o.m@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.06.2021.

Поступила после рецензирования 28.06.2021.

Принята в печать 21.07.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Pavel A. Kuznetsov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Consultative Diagnostic Department No. 2, Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center; 39, 4th Vyatskiy lane, Moscow, 127287, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Lela S. Dzhokhadze — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; obstetrician gynecologist, Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center; 39, 4th Vyatskiy lane, Moscow, 127287, Russian Federation.

Valerian V. Shamutiya — Head of the Department of Antenatal Fetal Protection, Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 22, 800 Years of Moscow str., Moscow, 127247, Russian Federation.

Olga M. Kravtsova — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8597-8507.

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Contact information: Olga M. Kravtsova, e-mail: seliverstova.o.m@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.06.2021.

Revised 28.06.2021.

Accepted 21.07.2021.