

Ацетилсалициловая кислота как единственный медикаментозный метод профилактики преэклампсии

О.М. Кравцова^{✉1,2}, П.А. Кузнецов¹, Л.С. Джохадзе^{1,3}, Ю.Э. Доброхотова¹, А.М. Затевалов⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Преэклампсия (ПЭ) осложняет 2–8% беременностей по всему миру, оказывая негативное влияние на беременную и плод, в связи с чем вопрос ее профилактики остается актуальным. Считается, что причиной ПЭ, особенно ранней, является нарушение плацентации. Именно поэтому изучаются лекарственные препараты, способные улучшить формирование плаценты. Лидерство в этом вопросе сохраняется за ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая согласно исследованию ASPRE снижала частоту возникновения ПЭ на сроке до 34 нед беременности на 82%. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), дипиридамола, антиоксидантов в качестве профилактики ПЭ остается дискуссионным и продолжает изучаться как иностранными, так и российскими учеными. Цель. Оценить эффективность АСК и таких лекарственных препаратов, как НМГ, дипиридамола и препаратов крови крупного рогатого скота (Актовегин), у российской популяции беременных в группе высокого риска в качестве профилактики ПЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 244 пациентки. Работа проводилась с архивными историями родов 103 пациенток с диагнозом «тяжелая ПЭ», родоразрешенных в 2019 г. в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24», и также рассмотрена 141 беременная из Женской консультации №3 при ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева», где по результатам расширенного комбинированного скрининга I триместра беременности риск ПЭ оценен как высокий. При этом 89 беременным АСК назначена в дозе 75 мг, 54 – в дозе 150 мг. Кроме того, 22 пациентки получали НМГ, 6 – дипиридамола, 3 – Актовегин. Для оценки эффективности приема АСК и других препаратов в качестве профилактики ПЭ в указанных выше группах риска подсчитаны абсолютные риски, отношение рисков и их статистическая значимость при приеме лекарственных средств в каждой из групп риска.

Результаты. Полученная обратная корреляция слабой силы ($r = -0,31$) между степенью тяжести ПЭ при родоразрешении и дозой АСК указывает на то, что увеличение дозы АСК сопровождается снижением степени тяжести ПЭ. Эффективность сочетаний различных препаратов для профилактики ПЭ исследовали с помощью анализа факторных соответствий. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний показало, что в группе высокого риска, где в итоге ПЭ не развилась, большинство пациенток получали АСК. Дополнительное применение НМГ, дипиридамола и Актовегина не снижает риск развития ПЭ.

Заключение. АСК является единственным медикаментозным методом профилактики ПЭ в группах высокого риска. При этом с увеличением дозы АСК снижается степень тяжести ПЭ.

Ключевые слова: беременность, ацетилсалициловая кислота, преэклампсия

Для цитирования: Кравцова О.М., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Доброхотова Ю.Э., Затевалов А.М. Ацетилсалициловая кислота как единственный медикаментозный метод профилактики преэклампсии. Гинекология. 2023;25(2):239–244. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202231

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) осложняет 2–8% беременностей по всему миру [1]. Около 76 тыс. женщин и 500 тыс. новорожденных ежегодно умирают от этого заболевания. Частота встречаемости зависит не только от демографических характеристик исследуемой популяции, но и от уровня жизни. Так, у женщин негроидной расы частота ПЭ в 2–3 раза выше, чем у европеоидной, а при более низком уровне жизни встре-

чаемость ПЭ выше [2]. Чтобы предположить возможное действие препаратов в качестве профилактики ПЭ, следует рассмотреть в отдельности как патогенез данного осложнения беременности, так и механизмы действия лекарственных средств. В нашем исследовании мы изучали применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозировках 75 и 150 мг, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), дипиридамола, антиоксидантов в группах высокого риска по развитию ПЭ.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кравцова Ольга Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

Кузнецов Павел Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

Джохадзе Лела Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». E-mail: anton-b1@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Затевалов Александр Михайлович – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». E-mail: zatevalov@mail.ru

[✉]Olga M. Kravtsova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Vorokhobov City Clinical Hospital №67. E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

Pavel A. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

Lela S. Dzhokhadze – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommuнарка”. E-mail: anton-b1@mail.ru

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Aleksandr M. Zatevalov – Cand. Sci. (Chem.), Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: zatevalov@mail.ru

Acetylsalicylic acid as the only pharmacological method for the prevention of preeclampsia: A retrospective study

Olga M. Kravtsova^{✉1,2}, Pavel A. Kuznetsov¹, Lela S. Dzhokhadze^{1,3}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Aleksandr M. Zatevalov⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

⁴Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Preeclampsia (PE) complicates 2–8% of pregnancies worldwide, negatively impacting the pregnant woman and the fetus. Therefore, its prevention remains relevant. It is believed that the cause of PE, especially early PE, is a placental disorder. It warrants studying drugs that can improve placenta development. The leadership in this matter is maintained by acetylsalicylic acid, which, according to the ASPRE study, reduced the incidence of PE at 34 weeks of pregnancy by 82%. The use of low molecular weight heparins (LMWH), dipyridamole, and antioxidants for PE prevention remains controversial and continues to be studied by foreign and Russian scientists.

Aim. To assess the efficacy of acetylsalicylic acid, LMWH, dipyridamole (Curantyl), and bovine blood derivatives (Actovegin) in the Russian population of pregnant women at high risk for PE prevention.

Materials and methods. The study included 244 patients. We reviewed the archived case records of 103 patients diagnosed with severe PE, who delivered in 2019 at the State Clinical Hospital №24, and 141 pregnant women from the Maternity clinic №3 at the Veresaev Moscow State Clinical Hospital, where the risk of PE was assessed as high, according to the results of extended combined screening of the first trimester of pregnancy. Eighty-nine pregnant women received acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg and 54 at a dose of 150 mg. In addition, 22 patients received LMWH, 6 – dipyridamole, and 3 – Actovegin. The absolute risks, the risk ratio, and statistical significance when taking drugs in each risk group were calculated to assess the efficacy of acetylsalicylic acid and other drugs for PE prevention in the above risk groups.

Results. The resulting weak inverse correlation ($r=-0.31$) between the PE severity at delivery and the dose of acetylsalicylic acid indicates that an increase in the acetylsalicylic acid dose was associated with a decrease in the PE severity. The effectiveness of combinations of various drugs for PE prevention was assessed by analyzing factor correspondences. Two-dimensional scaling of the most likely combinations showed that most patients received acetylsalicylic acid in the high-risk group with no PE. Additional use of LMWH, Curantyl, and Actovegin did not reduce the risk of PE.

Conclusion. Acetylsalicylic acid is the only pharmaceutical method for preventing PE in high-risk groups. Higher doses of acetylsalicylic acid are associated with lower PE severity.

Keywords: pregnancy, acetylsalicylic acid, preeclampsia

For citation: Kravtsova OM, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Dobrokhotova YuE, Zatevalov AM. Acetylsalicylic acid as the only pharmacological method for the prevention of preeclampsia: A retrospective study. *Gynecology*. 2023;25(2):239–244. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202231

Ключевым является физиологический процесс формирования плаценты, состоящий из двух последовательных стадий: первой волны – внедрения спиральных артерий в децидуальную оболочку на 8-й неделе беременности и второй волны – инвазии спиральных артерий во внутреннюю треть миометрия на 14–18-й неделе [3]. При ПЭ, особенно ранней (до 34 нед гестации), процесс плацентации нарушается. Причина, по которой это происходит, до сих пор изучается [4]. Некоторые источники уделяют внимание изменению в трансформации спиральных артерий матки во время беременности: сохранение их малого диаметра и мышечного слоя в сосудистой стенке. Вероятно, что именно данный слой повышает восприимчивость артерий к ангиогенным факторам. Кроме того, недостаточная трансформация может привести к развитию атеросклероза сосудов [5]. Сниженная перфузия плаценты вызывает оксидативный стресс, который в свою очередь высвобождает в материнский кровоток трофобластические факторы, повреждающие эндотелий сосудов почек, печени, головного мозга и плаценты, что усиливает воспалительный ответ, лежащий в основе многих изменений, наблюдаемых при ПЭ. Этот ангиогенный дисбаланс приводит к усилению васкулярной воспалительной реакции в материнском кровотоке и генерализованной эндотелиальной дисфункции [6]. В случае поздней ПЭ (после 34 нед гестации), считается, что процесс формирования плаценты нормальный или нарушен незначительно, но при этом исходно у матери имеются сопутствующие соматические заболевания. Например, такие как хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), и эндотелиальная дисфункция в данном случае существует еще до наступления беременности [7, 8].

Какие же методы профилактики развития ПЭ существуют в настоящее время?

Особняком стоят немедикаментозные методы, эффективность которых обсуждается в ряде исследований. Так, пагубное влияние курения (активного или пассивного) на формирование плаценты начинается на прегравидарном этапе и продолжается на протяжении всей беременности, по этой причине от данной вредной привычки стоит отказаться еще на этапе планирования беременности [9]. Согласно отчету The Physical Activity Guidelines Advisory Committee за 2018 г. у женщин с регулярной физической активностью, возможно, снижается риск гестационного сахарного диабета и ПЭ. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что умеренная физическая активность (150–300 мин в неделю) снижает риск чрезмерной прибавки массы тела во время беременности и связанных с этим осложнений [10]. Стоит также отметить, что такие состояния во время беременности, как гестационный сахарный диабет, ПЭ и гестационная артериальная гипертензия чаще встречаются у женщин с ожирением, в связи с чем вопросы модификации образа жизни не теряют своей актуальности [11].

Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование ASPRE изучало эффективность применения АСК. Отобранные 1776 беременных с одноплодной беременностью и высоким риском развития ПЭ. Исследуемые получали АСК в дозировке 150 мг или плацебо в сроке с 11–14 до 36-й недели беременности. В результате ПЭ развилась у 13 (1,6%) пациенток из группы, принимавшей АСК, в сравнении с 35 (4,3%) беременными группы плацебо. Применение АСК ассоциировалось со снижением частоты возникновения

ПЭ на сроке <34 нед на 82% [12]. АСК в дозировке менее 300 мг избирательно и необратимо инактивирует фермент циклооксигеназу-1, подавляя выработку простагландинов и тромбксана, и ингибирует агрегацию тромбоцитов [8]. Точный же механизм действия АСК во время беременности остается неизвестным. Однако предложены следующие возможные варианты действия препарата: улучшение процесса плацентации; ингибирование агрегации тромбоцитов и его антитромботический эффект, что снижает вероятность развития инфаркта плаценты; противовоспалительные эффекты и стабилизация эндотелия. Схожие эффекты АСК ожидаются и в профилактике инфаркта миокарда. Возможно, именно по этой причине эффективность АСК в профилактике поздней ПЭ недостаточна [13, 14].

Кальций также используется для профилактики ПЭ, поскольку существуют эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, указывающие на связь дефицита кальция в рационе с гипертензивными расстройствами во время беременности [15]. Как и АСК, кальций рекомендуется международными сообществами в дозах, варьирующихся от 1,5 до 2,0 г/сут, беременным, проживающим в регионах с низким потреблением кальция с пищей [16]. Российские клинические рекомендации по ПЭ от 2021 г. рекомендуют беременным пациенткам из группы высокого риска с низким потреблением кальция (менее 600 мг/сут) принимать кальций в дозе 1 г/сут на протяжении всей беременности [17].

Применение НМГ, дипиридамола и других лекарственных препаратов остается дискуссионным по настоящее время. Неудивительно, что частое обнаружение тромбозов в маточно-плацентарном кровотоке при тяжелых и ранних плацентарных нарушениях заставляет задуматься о необходимости применения антикоагулянтов [18]. Считается, что НМГ могут улучшать функцию плаценты за счет усиления притока крови к месту имплантации и уменьшения количества тромбозов, также предотвращать адгезию моноцитов, ингибировать фактор некроза опухоли, ограничивать сосудистое сопротивление [19]. Однако данные о применении НМГ у пациенток без наследственной тромбофилии ограничены [20].

Несмотря на то что существует исследование, демонстрирующее положительный результат от применения НМГ у пациенток, имеющих осложнения, опосредованные нарушением плацентации в анамнезе, два недавних рандомизированных исследования беременных из группы высокого риска показали, что добавление НМГ к стандартному лечению не снижает вероятность развития ни ПЭ, ни задержки роста плода (ЗРП) [21, 22]. Метаанализ 2020 г. показал, что совместная профилактика НМГ и АСК ассоциирована со значительным снижением риска ПЭ в сравнении с изолированным применением последней. Однако гетерогенность анализа, клиническая и статистическая, ставит под сомнения обоснованность этих выводов и требует дальнейших исследований [23].

Данные относительно успешного применения в акушерской практике дипиридамола в качестве дезагреганта остаются ограниченными, хотя он и применяется в кардиологии у пациентов группы высокого риска (с протезированием клапанов сердца, гиперкоагуляцией и артериальными тромбозами в анамнезе). Также он часто назначается в комбинации с антикоагулянтами или антитромботическими препаратами. Тем не менее его применение, совместное с АСК или отдельное в качестве профилактики ПЭ или ЗРП, не показало своей однозначной эффективности [24, 25]. Также метаанализ 2018 г. продемонстрировал, что применение

антиоксидантов (витаминов С и Е, селена, L-аргинина, алицина, ликопина и кофермента Q10) не профилактирует развитие ПЭ [26].

Цель работы – оценить, насколько эффективен прием АСК в дозировке 150 мг, а также есть ли смысл в назначении таких лекарственных препаратов, как НМГ, дипиридамола и препаратов крови крупного рогатого скота (Актовегин), у российской популяции беременных в группе высокого риска в качестве профилактики ПЭ.

Материалы и методы

В исследование включены 244 пациентки. Работа проводилась с архивными историями родов 103 пациенток с диагнозом тяжелой ПЭ, родоразрешенных в 2019 г. в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24», и также рассмотрена 141 беременная из Женской консультации №3 при ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева», где по результатам расширенного комбинированного скрининга I триместра беременности поставлен высокий риск ПЭ. При этом 89 беременным из группы высокого риска по развитию ПЭ АСК назначена в дозе 75 мг, 54 – в дозе 150 мг. Кроме того, 22 пациентки получили НМГ, 6 – дипиридамола, 3 – Актовегин.

Для оценки эффективности приема АСК и других препаратов в качестве профилактики ПЭ в указанных выше группах риска подсчитаны абсолютные риски, отношения рисков и их статистическая значимость при приеме лекарственных средств в каждой из групп риска.

Статистические методы, использованные в работе, относятся к методам простой описательной статистики. Расчет абсолютного риска и отношения шансов проводили по математическим формулам.

Абсолютным риском называется вероятность того, что событие или определенный исход наступит. Измеряется в долях или процентах.

$$AR=a/A$$

где AR – абсолютный риск (вероятность события);

- a – число пациентов, для которых наступило событие;
- A – число пациентов в группе.

Для абсолютного риска рассчитывается доверительный интервал по формуле:

$$CI=t \times \sqrt{(AR \times (1-AR))/A}$$

где CI – доверительный интервал;

- t – критическое значение, задаваемое для различной степени значимости. Для 95% t=1,96;
- AR – абсолютный риск;
- A – число пациентов в группе.

Относительный риск – это отношение величины риска в экспериментальной группе к величине риска в контрольной группе:

$$RR=EER/CER$$

где RR – относительный риск;

- EER – абсолютный риск (вероятность события) в основной группе;
- CER – абсолютный риск в контрольной группе.

В простом сравнении между экспериментальной и контрольной группами:

- относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами;
- относительный риск <1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной;
- относительный риск >1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Таблица 1. Корреляционный анализ Спирмена для риска и степени тяжести ПЭ в зависимости от доз АСК, применяемых в лечении и профилактике

Table 1. Spearman's correlation analysis for risk and severity of preeclampsia (PE) by acetylsalicylic acid doses used for treatment and prophylaxis

Параметр	Коэффициент корреляции в зависимости от дозы АСК во время беременности
Степени тяжести ПЭ при постановке диагноза	0,09
Степени тяжести ПЭ при родоразрешении	-0,31
Примечание. Полу жирным отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена $p < 0,05$.	

Таблица 2. Сочетания препаратов, применяемых для профилактики и лечения ПЭ

Table 2. Drug combinations used to prevent and treat PE

Обозначение	Сочетание препаратов
Нет	Не использовали препараты
ас1-НМГ-Ак	АСК по 75 мг, НМГ, Актовегин
ас1-НМГ	АСК по 75 мг, НМГ
ас1	АСК по 75 мг
ас2	АСК по 100 мг
ас3-НМГ	АСК по 150 мг, НМГ
ас3	АСК по 150 мг
НМГ-Ку	НМГ, дипиридамо
НМГ	НМГ
Вт	Витамины
Ак	Актовегин
Ку	Дипиридамо
ас3-Ку	АСК по 150 мг, дипиридамо

Для относительного риска рассчитывается доверительный интервал по формуле:

$$CI = t \times \sqrt{(F \times (1-F) \times (1/A + 1/B))}$$

где CI – доверительный интервал;

- t – критическое значение, задаваемое для различной степени значимости. Для 95% $t = 1,96$;
- F – сумма рисков в контрольной и опытной группах, отнесенная к суммарной численности исследуемых групп;
- A – число пациентов в опытной группе;
- B – число пациентов в контрольной группе.

Если в границы доверительного интервала входит 1, то отмечается отсутствие статистической значимости относительного риска [27].

Результаты

До публикации клинических рекомендаций по ПЭ от 2021 г. для предотвращения ПЭ применяли различные лекарственные препараты, но наиболее эффективной считалась АСК. АСК с профилактической целью принимали 143 пациентки, из них 141 она назначена в связи с высоким риском ПЭ по первому скринингу, 1 пациентке – из-за высокого риска ЗРП по первому скринингу и еще 1 пациентке – по причине ХАГ. Тридцать четыре беременные с высоким риском ПЭ по первому скринингу, как и 20 беременных с ХАГ АСК не получали. Кроме того, в ходе нашего анализа выявлены 5 пациенток, имевших сочетание факторов риска ПЭ (возраст старше 35 лет и многоплодную беременность), и 2 пациентки с комбинацией факторов риска ПЭ (экстра-

Рис. 1. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний при постановке диагноза ранней и поздней ПЭ.

Fig. 1. Two-dimensional scaling of the most likely combinations when diagnosing early and late PE.

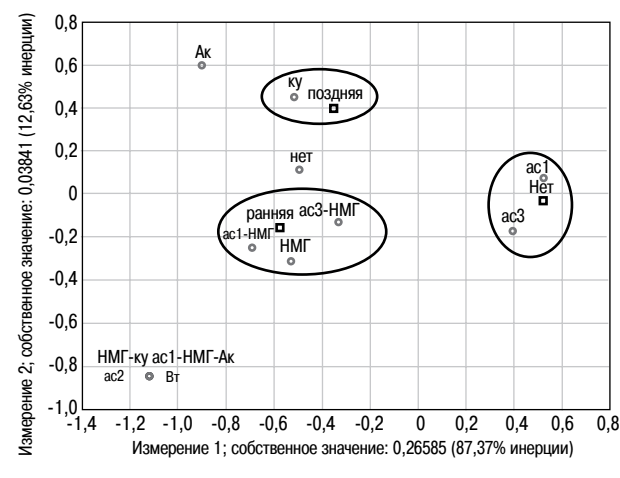
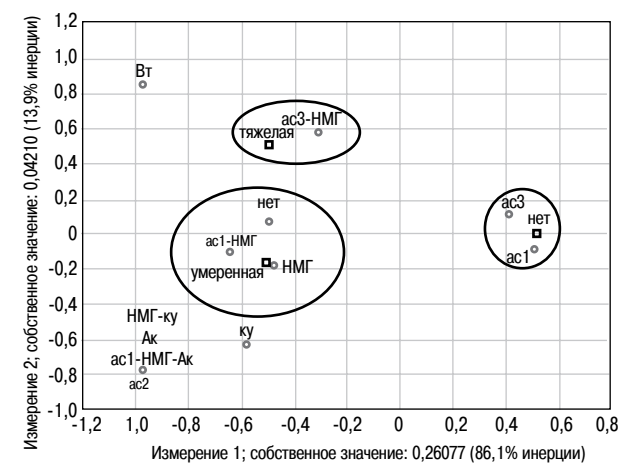


Рис. 2. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний при постановке диагноза ПЭ различной степени тяжести.

Fig. 2. Two-dimensional scaling of the most likely combinations when diagnosing PE of varying severity.



корпоральное оплодотворение + возраст старше 35 лет), но АСК им не назначена.

Рассмотрим корреляцию между дозой АСК и диагнозом ПЭ при родоразрешении (табл. 1).

Важным подтверждением эффективности АСК для профилактики ПЭ можно считать обратную корреляцию слабой силы ($r = -0,31$) между степенью тяжести ПЭ при родоразрешении и дозой АСК, которую принимали пациентки. Таким образом, увеличение дозы АСК связано со снижением степени тяжести ПЭ.

Исследовали следующие сочетания препаратов (табл. 2).

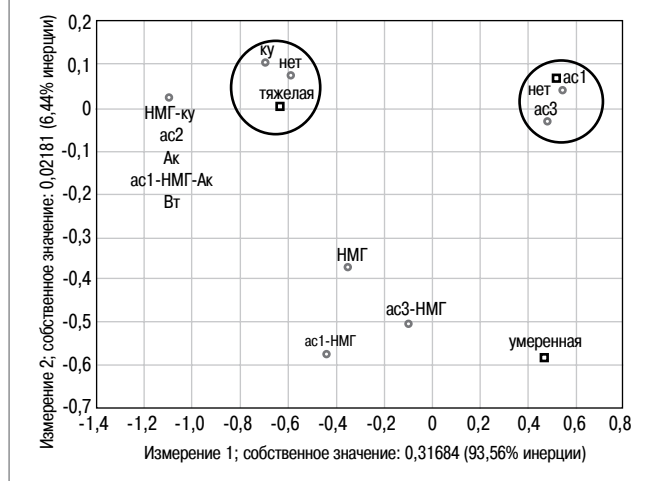
Эффективность сочетаний различных препаратов для профилактики ПЭ исследовали с помощью анализа факторных соответствий.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза ранней и поздней ПЭ.

Из данных, представленных на рис. 1, видно, что при отсутствии ПЭ чаще всего используется АСК в дозах 75 или

Рис. 3. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний препаратов при ПЭ различной степени тяжести на момент родоразрешения.

Fig. 3. Two-dimensional scaling of the most likely drug combinations for PE of varying severity at the time of delivery



150 мг без сочетания с другими лекарственными препаратами. Дополнительное применение НМГ, дипиридамола и Актовегина не снижает риск развития ПЭ. Интересно, что в случае ранней ПЭ беременные нередко применяли НМГ как отдельно, так и в сочетании с АСК в дозах 75 или 150 мг. В случае же поздней ПЭ им назначали дипиридамолом.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза умеренной или тяжелой ПЭ.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что при отсутствии ПЭ чаще всего используется АСК в дозах 75 мг или 150 мг без сочетаний с другими лекарственными препаратами. При умеренной ПЭ беременные либо не принимали никаких препаратов, либо НМГ как отдельно, так и в сочетании с АСК в дозе 75 мг. В случае тяжелой ПЭ беременные принимали АСК в дозе 150 мг в сочетании с НМГ.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза умеренной или тяжелой ПЭ на момент родоразрешения.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что отсутствие ПЭ связано с использованием АСК в дозах 75 мг или 150 мг без сочетаний с другими препаратами. В случае тяжелой ПЭ пациентки принимали дипиридамолом или вообще не принимали каких-либо лекарственных средств, включая АСК.

Заключение

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают, что АСК является единственным медикаментозным методом профилактики ПЭ в группах высокого риска. При этом с увеличением дозы АСК снижается степень тяжести ПЭ, что также указывает на необходимость использования более высокой дозы, 150 мг/сут.

Остальные же лекарственные препараты – НМГ, дипиридамолом, антиоксиданты (Актовегин) – не показали своей эффективности в профилактике ПЭ. Интересно, что дипиридамолом принимали пациентки с ПЭ тяжелой степени тяжести и поздней ПЭ, что может указывать либо на негативное влияние данного препарата, усугубляющее течение заболевания, либо на попытки врачей улучшить исходы у пациенток с ПЭ за счет назначения данного лекарственно-

го средства. Применение же НМГ в данном исследовании может быть случайным и связанным с установленным диагнозом наследственной тромбофилии. В любом случае в группах высокого риска НМГ не показали себя средством, профилактирующим ПЭ. Таким образом, применение АСК в дозе 150 мг без других лекарственных препаратов сопровождается снижением риска развития ПЭ, особенно тяжелой степени, у российской популяции женщин из группы высокого риска.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГА-ОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №203 от 21.12.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №203 dated 21.12.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5. DOI:10.1097/aog.0000000000003892
- Poon LC, Shennan A, Hyett, 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 Gynecol Obstet.* 2019;145(S1):1-33. DOI:10.1002/ijgo.12802
- Smith SD, Dunk CE, Aplin JD. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1959-7. DOI:10.2353/ajpath.2009.080995
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. DOI:10.1016/j.ajog.2010.08.009
- Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):295-301. DOI:10.1002/uog.17494
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95. DOI:10.1002/uog.19112
- Burton GJ, Redman CW, Roberts J M, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381. DOI:10.1136/bmj.l2381

8. 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 [Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Shamugiya VV, 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 Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34
9. Morales-Prieto DM, Fuentes-Zacarías P, Murrieta-Coxca JM, et al. Smoking for two- effects of tobacco consumption on placenta. *Mol Aspects Med*. 2022;87:101023. DOI:10.1016/j.mam.2021.101023
10. Dipietro L, Evenson KR, Bloodgood B, et al. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1292-302. DOI:10.1249/mss.0000000000001941
11. Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2019;16(8):621-38. DOI:10.1111/obr.12288
12. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22. DOI:10.1056/NEJMoa1704559
13. Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446-53. DOI:10.1016/j.placenta.2015.01.004
14. Relman AS. Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;318:245-6. DOI:10.1056/NEJM198801283180410
15. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Calcium and Preeclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2014;121(08):951-7. DOI:10.1111/1471-0528.12613
16. ACOG. Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-50. DOI:10.1097/AOG.0000000000003020
17. РОАГ, ААР, АААР. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. М., 2021 [ROAG, AAR, AAAR. Klinicheskie rekomendatsii. Preeklampsii. Eklampsii. Oteki, proteinuriia i gipertenzivnyie rasstroistva vo vremia beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Moscow, 2021 (in Russian)].
18. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1126-44.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2020.11.006
19. Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood*. 2011;118(18):4780-8. DOI:10.1182/blood-2011-07-319749
20. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. 2002;78(2):371-5. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03222-3
21. Llubra E, Bella M, Burgos J, et al. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(11):824-33. DOI:10.1159/000509662
22. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, 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(3):296.e1-14. DOI:10.1016/j.ajog.2017.01.014
23. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1126-44.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2020.11.006
24. Uzan S, Beaufile M, Bazin B, et al. Idiopathic recurrent fetal growth retardation and aspirin-dipyridamole therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(3):763. DOI:10.1016/s0002-9378(89)80079-1
25. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8. DOI:10.1016/s0140-6736(07)60712-0
26. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, et al. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(9):865-76. DOI:10.1016/j.numecd.2018.06.002
27. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975 [Urbach VYu. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniiah Moscow: Meditsina, 1975 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023