

Обзор литературы

@ Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баязитова Н.Н., Миляева Н.М., Каюмова А.В., 2021

УДК 618.3:615.03

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСПИРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Е.В. Кудрявцева¹, В.В. Ковалев¹, Н.Н. Баязитова¹, Н.М. Миляева¹, А.В. Каюмова^{1, 2}¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ГАУЗ СО «ОДКБ» Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Преэклампсия — это гипертензивное расстройство беременности, которое остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Превентивная стратегия профилактики ацетилсалициловой кислотой дает лишь относительное снижение риска, и в значительной части случаев является неэффективной. При этом вопрос профилактики преэклампсии чрезвычайно актуален, так как эффективных методов лечения этого состояния нет, за исключением завершения гестации. **Цель исследования.** Основываясь на данных научной литературы, оценить эффективность аспирина при проведении профилактики преэклампсии и определить возможные причины отсутствия эффективности такой профилактики. **Материалы и методы.** Нами был проведен поиск научной литературы, в результате которого для итогового научного обзора было отобрано 39 источников 2010-2020 гг. Для поиска научной литературы использовались базы PubMed, ResearchGate и Elibrary. **Результаты и обсуждение.** В статье представлен литературный обзор анализа эффективности аспирина для профилактики преэклампсии за последние 5 лет, описан механизм действия аспирина, представлены исследования, в которых подтверждается или опровергается эффективность аспирина в зависимости от дозировки и срока гестации. Рассмотрены потенциальные альтернативные агенты для профилактики преэклампсии в случае неэффективности аспирина. **Заключение.** Данные литературного обзора показывают, что эффективность аспирина для профилактики преэклампсии зависит от хронобиологического эффекта, комплаентности, гестационного срока назначения и дозировки. Необходимо продолжать исследования эффективности аспирина, поскольку на сегодняшний день их недостаточно. Особую ценность для РФ будут представлять исследования, выполненные на российской популяции.

Ключевые слова: преэклампсия, аспирин, арахидоновая кислота, антикоагулянты, перинатальная смертность.

Цитирование: Анализ эффективности аспирина для профилактики преэклампсии и альтернативные методы профилактики / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 70-75. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75.

Cite as: Closest and long-term prospects of 3d printing for obstetrics and gynecology / Kudryavtseva E.V., Kovalev V. V., Zakurinova E. S. [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 70-75. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-70-75.

Рукопись поступила: 19.02.2021. Принята в печать: 02.03.2021

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ASPIRIN FOR THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA AND ALTERNATIVE METHODS OF PREVENTION

E.V. Kudryavceva¹, V.V. Kovalev¹, N.N. Bayazitova¹, N.M. Milyaeva¹, A.V. Kaumova^{1, 2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Regional perinatal center, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. The preventive strategy of prophylaxis with acetylsalicylic acid gives only a relative reduction in risk, and in a significant part of cases is ineffective. At the same time, the issue of preeclampsia prophylaxis is extremely relevant, since there are no effective methods for treating this condition, with the exception of the completion of gestation. **Purpose of the study.** Based on the scientific literature, to evaluate the effectiveness of aspirin in the prevention of preeclampsia and to determine the possible reasons for the lack of effectiveness of such prevention. **Materials and methods.** We conducted a search for scientific literature, as a result of which 39 sources were selected for the final scientific review (2010-2020). The PubMed, ResearchGate and Elibrary databases were used to search for scientific literature. **Results and discussion.** The article presents a literature review of the analysis of the effectiveness of aspirin for the prevention of preeclampsia over the past 5 years, describes the mechanism of action of aspirin, presents studies that confirm or refute the effectiveness of aspirin depending on the dosage and gestational age. Potential alternative agents for the prevention of preeclampsia in cases of aspirin ineffectiveness have been reviewed. **Conclusion.** Literature review data show that the effectiveness of aspirin for the prevention of preeclampsia depends on the chronobiological effect, compliance, gestational duration and dosage. It is necessary to continue research on the effectiveness of aspirin, and studies carried out on the Russian population will be of particular value for the Russian Federation.

Keywords: preeclampsia, aspirin, arachidonic acid, anticoagulant agents, perinatal mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — это гипертензивное расстройство беременности, которое остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Проблема ПЭ может быть решена только путем завершения беременности, других методов эффективного ее лечения нет. Поэтому вопрос о проведении профилактики ПЭ является чрезвычайно актуальным. Наиболее перспективным кандидатом на роль ведущего препарата для профилактики ПЭ является ацетилсалициловая кислота (аспирин) в низких дозах [1-4]. Недавние метаанализы показали, что раннее начало приема ацетилсалициловой кислоты (до 16 недель беременности) связано с профилактикой ранней преэклампсии и снижением уровня перинатальной смертности и заболеваемости. В то же время некоторые отдельные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали минимальную его эффективность или отсутствие статистически значимой пользы [5-8].

Вопрос эффективности аспирина в профилактике ПЭ остается актуальным. Во-первых, с 1991 года уже 21 раз пересматривались рекомендации по его применению [2], во-вторых, отдельные исследования на больших группах женщин (9356 женщин) не показали статистически значимое снижение риска преэклампсии при назначении аспирина [7, 9, 10], но мета-анализы постоянно показывают, что прием препарата улучшает исходы беременности [6, 8, 11, 12]. При этом есть предположение, что малые дозы аспирина снижают риск не только ПЭ, но также задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) и преждевременных родов (ПР) [1, 12, 13, 14].

Цель работы. Основываясь на данных научной литературы оценить эффективность аспирина при проведении профилактики преэклампсии и определить возможные причины отсутствия эффективности такой профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен поиск научной литературы, в результате которого для итогового научного обзора было отобрано 39 источников (2010-2020 гг.), всего было просмотрено 253 источника. Для поиска научной литературы использовались базы PubMed, ResearchGate и Elibrary. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов «преэклампсия + аспирин», дополнительные ключевые слова — «аспиринорезистентность», «скрининг преэклампсии», «антикоагулянты + беременность». Большинство источников — это научные статьи высокорейтинговых журналов в области акушерства и гинекологии, а также медицины в целом, опубликованные за последние 5-10 лет. Из анализа были исключены статьи, опубликованные более 10 лет назад; научные исследования, выводы в которых не соответствовали содержанию статьи; публикации одних и тех же авторов, выполненные на одном и том же материале и частично или полностью повторяющие результаты и выводы, содержащиеся в работах, уже включенных нами в научный поиск.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика ПЭ

В соответствии с рекомендациями FIGO после скрининга в первом триместре беременности на раннюю ПЭ женщины, оказавшиеся в группе высокого риска, должны получать профилактику аспи-

рином, начиная с 11-14+6 недель беременности, в дозе ~150 мг, которую следует принимать на ночь до 36 недель беременности. Низкие дозы аспирина не следует назначать всем беременным женщинам [15]. Согласно клиническим рекомендациям РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016), низкие дозы аспирина не рекомендованы у первородящих с низким риском развития преэклампсии [4]. Беременным группы высокого риска развития ПЭ показаны низкие дозы аспирина (75-162 мг в день), начиная с 12 недель до родов (А-1а), который улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки [4].

Тройной тест FMF имеет прогностическую частоту обнаружения ранней и поздней преэклампсии 90% и 75% соответственно, с частотой ложноположительных результатов 10%. Такая эффективность скрининга превосходит традиционные методы только по факторам материнского риска. Было показано, что использование модели прогнозирования FMF с последующим введением низких доз аспирина снижает частоту ранней преэклампсии на 62% [10, 16, 17, 18, 19].

Механизм действия аспирина

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) относится к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [20, 21]. Традиционно НПВС используются как обезболивающие, жаропонижающие и противовоспалительные средства [20]. Аспирин помимо этого используется для профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний, благодаря своему антиагрегантному действию. Ряд эффектов аспирина патогенетически взаимосвязан с преэклампсией, хотя на сегодняшний день четко не установлено, за счет чего именно он может снижать риск развития преэклампсии.

Аспирин ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез ПГ (ПГА₂, ПГD₂, ПГF₂альфа, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и др.) и тромбоксана [22-25]. Арахидоновая кислота регулирует функцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, потенциалзависимые ионные каналы, образование оксида азота (NO), воспаление и иммунные реакции, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции артериального давления (АД). Изменения содержания арахидоновой кислоты коррелирует с уровнем вазоактивных соединений, источником которых она является [26, 27]. Хотя полное понимание патогенеза ПЭ остается неясным, предполагается, что в основе развития этого состояния лежит дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами и эндотелиальная дисфункция [15]. Аспирин подавляет циклооксигеназу в тромбоцитах и эндотелии таким образом, что изменяет баланс между сосудосуживающим тромбоксаном и сосудорасширяющим простагландином. Это усиливает вазодилатацию и снижает агрегацию тромбоцитов [25].

Ряд авторов утверждает, что на субклеточном уровне преэклампсия — это митохондриальное расстройство. Митохондрии регулируют клеточный метаболизм и являются важным источником активных форм кислорода (АФК). Синцитиотрофобласт при ПЭ демонстрирует измененную структуру и функцию митохондрий, что приводит к перепроизводству АФК, окислительному стрессу, повреждению и гибели клеток. Митохондриальная дисфункция может быть результатом изме-

ненной экспрессии нескольких молекул, включая связанный с динамином белок 1 и митофузины. Активность комплекса IV (цитохром С-оксидаза) и экспрессия основных белков, участвующих в цепи переноса электронов, снижаются, что приводит к снижению окислительного фосфорилирования и митохондриального дыхания в преэкламптической плаценте. Исследования у больных с преэклампсией предполагают, что агенты, повышающие антиоксидантную способность плаценты, могут быть защитными против развития преэклампсии [28-31]. Аспирин смягчает выраженность эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования активации NLRP3 (NOD-подобных рецепторов, содержащих пириновый домен 3) инфламмасом, которая происходит за счет образования митохондриальных АФК [20]. Ацетилсалициловая кислота имеет антиоксидантный эффект и может ингибировать внутриклеточную продукцию АФК [20].

Эффективность аспирина

Показания к применению аспирина во время беременности являются предметом дискуссий, и в последнее время наблюдается тенденция к увеличению срока назначения и чрезмерному использованию аспирина во время беременности. Аспирин эффективен во вторичной профилактике преэклампсии в основном у пациентов с преэклампсией в анамнезе [11, 32, 33, 34]. Влияние аспирина на агрегацию тромбоцитов и на баланс TXA₂/PGI₂ зависит от дозы. Оптимальная дозировка от 75 мг/сут. до 150 мг/сут. Данные по безопасности для плода дозы 150 мг/сут. все еще ограничены.

Метаанализ Roberge S., Sibai B. [9] не подтверждает большей пользы низких доз аспирина (по 60 мг в день) при начале лечения до 17 недель беременности для профилактики преэклампсии.

Другой метаанализ Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. [18] показал, что аспирин в дозе <100 мг в сутки не оказывал влияния на риск отслойки плаценты или послеродового кровотечения независимо от того, был ли он начат при сроке беременности ≤16 недель (относительный риск 1,11; 95% доверительный интервал 0,52-2,36) или при сроке беременности >16 недель (относительный риск 1,32; 95% доверительный интервал 0,73-2,39). При ≥100 мг в сутки аспирин не был связан со значимым изменением риска отслойки плаценты или послеродового кровотечения независимо от того, было ли лечение начато при ≤16 неделях беременности (относительный риск 0,62; 95% доверительный интервал 0,31-1,26) или при >16 неделях беременности (относительный риск 2,08; 95% доверительный интервал 0,86-5,06), но разница между подгруппами была значимой (P=0.04) [7].

Эффективность аспирина, по-видимому, зависит от хронобиологического эффекта. Хронобиологический эффект — это изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей лекарственных средств в зависимости от временных факторов его введения (периода суток, месяца, сезона года), а также оценка влияния лекарственных препаратов на биологические ритмы. Использование полученных знаний для оптимизации лечебного процесса путем увеличения эффективности терапии и уменьшения риска побочных эффектов за счет учета временного фактора составляет сущность хронофармакотерапии. Рекомендуется назначать прием препарата вечером или перед сном. Аспирин в первичной профилактике преэклампсии, назначаемый пациентам высокого риска, выявленным в первом триместре

скрининговыми тестами, по-видимому, снижает частоту возникновения ранней преэклампсии [34]. Тем не менее, данных для внедрения таких процедур скрининга на практике недостаточно [6, 8, 19, 32].

В исследовании Ганеевой А.В., Габидуллиной Р.И. и др. [3] отмечено, что применение низких доз аспирина (75 мг/сут.) у беременных с высокой вариабельностью АД приводило к снижению частоты ПЭ в несколько раз. При этом на фоне проведения профилактики было отмечено снижение вариабельности АД. Механизм влияния аспирина на вариабельность АД точно неизвестен, однако предполагается, что препарат оказывает ангиопротективное действие вследствие воздействия на продукцию цитокинов и снижение апоптоза [14]. Исходя из вышеизложенного, был сделан вывод, что прием аспирина в дозировке 75 мг/сут. с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития и высокой вариабельностью АД [3].

По данным авторов Wright D., Poon L.C. и др., ранняя ПЭ сформировалась у 5/555 (0,9%) участников в группе аспирина с комплаентностью $\geq 90\%$, у 8/243 (3,3%) участников — в группе аспирина с комплаентностью $< 90\%$, у 22/588 (3,7%) участников — в группе плацебо с комплаентностью $\geq 90\%$ и у 13/234 (5,6%) участников — в группе плацебо с комплаентностью $< 90\%$ [11]. Комплаентность оценивали с помощью теста Мориски-Грин. Согласно его критериям, комплаентными считаются пациенты, ответившие «нет» на 4 вопроса:

1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?
2. Относите ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Различия между аспирином и плацебо статистически значимы при высокой комплаентности, но при низкой комплаентности различия не являются статистически достоверными. Отношение шансов в группе аспирина для ПЭ было 0,24 (95% доверительный интервал, 0,09–0,65) для соблюдения $\geq 90\%$ и 0,59 (доверительный интервал 95%, 0,23–1,53) — для соблюдения $< 90\%$ [11]. Исходя из этих данных, благотворное влияние аспирина на профилактику ранней преэклампсии, по-видимому, зависит от комплаентности.

По данным авторов Mallampati D., Grobman W. и др., универсальное введение аспирина связано с меньшим количеством случаев преэклампсии и меньшими затратами по сравнению с отсутствием приема аспирина и введением аспирина на основе сывороточных и ультразвуковых показателей или клинических факторов риска [33]. Исходя из этого, авторы не рекомендуют скрининг в 11–13 недель, а рекомендуют принимать аспирин в малых дозах всем.

Исследование Duley L. et al. [6] показало, что аспирин, вероятно, несколько увеличивал риск послеродового кровотечения более 500 мл, однако качество доказательств этого исхода было снижено до умеренного из-за опасений клинической неоднородности измерений кровопотери. Антиагрегационные препараты, вероятно, незначительно увеличивают отслойку плаценты, но качество доказательств было снижено до умеренного из-за низкого числа событий и, следовательно, широкого 95% ДИ. В целом антиагрегационные препараты улучшили исходы, и в дозах 75 мг/сут. они кажутся безопасными. Применение более высоких доз аспирина было связано с увеличением побочных эффектов. Выявление женщин, которые с наибольшей вероятностью ответят на низкие дозы аспирина, улучшит таргетирование лечения. Поскольку почти все женщины в этом исследовании [6] были привлечены к испытаниям после 12 недель беременности, неясно, будет ли начало лечения до 12 недель иметь дополнительные преимущества без какого-либо увеличения побочных эффектов. Стоит отметить побочные эффекты аспирина, а именно: аллергические реакции (бронхоспазм, кожная сыпь), боли в желудке, снижение числа тромбоцитов в крови. При частом и длительном применении в редких случаях возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения, которое сопровождается упорными болями в животе, черным (дегтеобразным) стулом, общей слабостью, анемией [22].

Согласно инструкции к препарату, у аспирина имеются абсолютные и относительные противопоказания.

Абсолютные:

- состояния, сопровождающиеся повышенной склонностью к кровотечению;
- отмеченная ранее повышенная чувствительность к салицилатам и другим НПВС.

Относительные:

- одновременная терапия антикоагулянтами (производные кумарина, гепарин);
- недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- бронхиальная астма;
- хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушение функции почек;
- подагра;
- сахарный диабет.

Согласно российским клиническим рекомендациям, при назначении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) необходимо письменное информированное согласие женщины, т. к. в соответствии с инструкцией по применению беременность относится к состояниям, при которых аспирин следует принимать «с осторожностью», и прием ацетилсалициловой кислоты противопоказан в первые 3 месяца и после 36 недели беременности [4, 34].

Причины неэффективности применения аспирина

По данным Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L. [35], у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией ранняя преэклампсия имела место в 10,2% (5/49) в группе аспирина и в 8,2% (5/61) — в группе плацебо (ОШ 1,29, ДИ 95% 0,33–5,12); различия статистически не значимые. Соответствующие значения у лиц без хронической артериальной гипертензии составили 1,1% (8/749) в группе аспирина и 3,9% (30/761) — в группе плацебо (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,12–0,60); различия являются статистически значимыми [35]. Исходя из этого следует, что у пациенток с хронической артериальной гипертензией применение аспирина для профилактики ПЭ не эффективно [35].

Также существует такое понятие, как аспиринорезистентность. В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липоксигеназному

пути, приводящих к ингибированию синтеза простаглицина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A₂; дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора Виллебранда и снижением уровня простаглицина; гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов [36]. К аспиринорезистентности могут приводить и некоторые генетические полиморфизмы: полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспиринчувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента; полиморфизмы генов гликопротеинов GP IIIa (ITGB3) и GPIa (ITGA2), обуславливающие синтез гликопротеинов с повышенным сродством к фибриногену за счет конформационных изменений на сайте связывания фибриногена [36, 37, 38]. Однако исследования, посвященные взаимосвязи генетической предрасположенности и аспиринорезистентности в аспекте эффективности профилактики ПЭ не проводились.

Альтернативные препараты

Многочисленные лекарственные препараты были исследованы в качестве потенциальных средств для профилактики преэклампсии. Статистика показала перспективность для профилактики преэклампсии в экспериментальных исследованиях на животных моделях и людях, при этом никаких данных об их возможной тератогенности не получено, использование данных препаратов можно считать безопасным при беременности. Использование метформина также приобрело популяр-

ность в экспериментальных исследованиях, но наблюдения из рандомизированных клинических испытаний не были последовательными в отношении его полезности в качестве возможного вмешательства для профилактики преэклампсии. Также был исследован препарат эзомепразол — ингибитор H⁺-K⁺-АТФ-азы. Первоначальные исследования, оценивающие эзомепразол, были многообещающими, но в дальнейшем рандомизированные исследования не показали его пользы в отношении профилактики ПЭ [39].

Гепарин и низкомолекулярные гепарины могут быть альтернативными антитромботическими и противовоспалительными средствами для профилактики преэклампсии как самостоятельно, так и в комбинации с аспирином. Однако на сегодняшний день результаты исследований в отношении эффективности профилактики ПЭ и других осложнений беременности с помощью этих препаратов противоречивы [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературного обзора за последние пять лет показывают, что эффективность применения аспирина для профилактики преэклампсии зависит от хронобиологического эффекта, комплаентности, гестационного срока назначения и дозировки, но в настоящее время количество исследований ограничено. Необходимо продолжать исследования эффективности аспирина, причем особую ценность для РФ будут представлять именно исследования, выполненные на российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (1). – P. e1-e25. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
2. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 3. – С. 48-57.
3. Ганеева, А. В. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления / А. В. Ганеева, Р. И. Габидулина, С. Д. Маянская // *ПМ.* – 2019. – № 4.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2016.
5. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia / Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T. [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2016. – Vol. 18 (7). – P. 57. – Doi: 10.1007/s11906-016-0664-3. PMID: 27251704.
6. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / Duley L, Meher S, Hunter K. E. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 2019 (10). – P. CD004659. – Doi: 10.1002/14651858.CD004659.
7. Roberge, S. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (5). – P. 483-489. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
8. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / Bujold E, Roberge S, Lacasse Y. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116 (2 Pt 1). – P. 402-414. – Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a. P.
9. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials / S. Roberge, B. Sibai, A. McCaw-Binns, E. Bujold // *Am J Perinatol.* – 2016. – Vol. 33 (8). – P. 781-785. – Doi: 10.1055/s-0036-1572495.
10. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / Roberge S, Nicolaides K, Demers S. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (2). – P. 110-120.e6. – Doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
11. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia / Wright D, Poon L.C., Rolnik D.L. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (6). – P. 685.e1-685.e5. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.
12. Roberge, S. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (3). – P. 287-293.e1. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
13. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia / Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C. Y. [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50 (4). – P. 492-495. – Doi: 10.1002/uog.18816.
14. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia / Panagodage S., Yong H. E., Da Silva Costa F. [et al.] // *Am J Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 12. – P. 3217-3224.
15. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / Poon L. C., Shennan A., Hyett J. A. [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (1). – P. 1-33. – Doi: 10.1002/ijgo.12802.
16. Chaemsathong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsathong, D. S. Sahota, L. C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – № 16. – P. S0002-9378(20)30741-9. – Doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

17. Fantasia, H. C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia // Nurs Womens Health. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 87-92. – Doi: 10.1016/j.nwh.2017.12.002.
18. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г. М. Савельева, Р. И. Шакина, А. Г. Конопляников, М. А. Симухина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – 6 (4). – 25-30. – Doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14002.
19. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / Brown M. C., Best K. E., Pearce M. S. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 1-19.
20. Aspirin alleviates endothelial gap junction dysfunction through inhibition of NLRP3 inflammasome activation in LPS-induced vascular injury / Zhou X., Wu Y., Ye L. [et al.] // Acta Pharm Sin B. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. 711-723. – Doi: 10.1016/j.apsb.2019.02.008.
21. Aspirin and its pleiotropic application / Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 866. – P. 172762. – Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762.
22. Регистр лекарственных средств России : сайт. – Url: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_375.htm (дата обращения: 02.06.2021).
23. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? / Mirabito Colafella K. M., Neuman R. I., Visser W. [et al.] // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2020. – Vol. 127 (2). – P. 132-141. – Doi: 10.1111/bcpt.13308.
24. Aspirin and its pleiotropic application / Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – № 866. – P. 172762. – Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762.
25. Khalid, A. Aspirin In The Prevention Of Pre-Eclampsia: Where Are We Now? / A. Khalid, B. M. // Byrne Ir Med J. – 2018. – Vol. 111 (3). – P. 704.
26. Das, U. N. Arachidonic acid in health and disease with focus on hypertension and diabetes mellitus: A review // J Adv Res. – 2018. – № 11. – P. 43-55. – Doi: 10.1016/j.jare.2018.01.002.
27. Disbalans vazoaktivnykh komponentov i arakhidonovoi kisloty v platsente i okoloploдных vodakh pri preéklampsii [The imbalance of vasoactive components and arachidonic acid in the placenta and amniotic fluid in preeclampsia] / Pogorelova T. N., Krukier I. I., Gunko V. O. [et al.] // Biomed Khim. – 2019. – Vol. 65 (3). – P. 245-250. – Doi: 10.18097/PBMC20196503245.
28. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia / Marin R., Chiarello D. I., Abad C. [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2020. – Vol. 1866 (12). – P. 165961. – Doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165961.
29. Бобров, М. Ю. Внеклеточные везикулы и микроРНК: перспективные объекты исследования для понимания патогенеза преэклампсии // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 3-8.
30. Физиология и патология внеклеточных везикул / Пантелеев М. А., Абаева А. А., Нечипуренко Д. Ю. [и др.] // Онкогематология. – 2017. – № 1. – С. 62-70.
31. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии / Г. О. Керкешко, А. В. Кореневский, Д. И. Соколов, С. А. Сельков // Медицинская иммунология. – 2018. – № 4. – С. 485-514.
32. Aspirine et prééclampsie [Aspirin and preeclampsia] / Atallah A., Lecarpentier E., Goffinet F. [et al.] // Presse Med. – 2019. – Vol. 48 (1 Pt 1). – P. 34-45. – Doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022.
33. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis / D. Mallampati, W. Grobman, D. J. Rouse, E. F. Werner // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 134 (3). – P. 537-544. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003413.
34. Инициатива по преэклампсии международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) : практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания / Пун Л. К., Шеннан А., Хайет Дж. А. [и др.]; [адаптированная версия на русском языке под ред. З. С. Ходжаевой, Е. Л. Яроцкой, И. И. Баранова] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Vol. 4 (26). – P. 32-60.
35. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / Poon L. C., Wright D., Rolnik D. L. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 217 (5). – P. 585.e1-585.e5. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
36. Танащян, М. М. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно генетические методики оценки / М. М. Танащян, М. А. Домашенко, А. А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – № 1. – С. 41-46.
37. Суслина, З. А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / З. А. Суслина, М. М. Танащян, М. А. Домашенко // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 20 (5). – С. 70-74.
38. Кудрявцева, Е. В. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу : учебное пособие для врачей / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев. – Екатеринбург : Из-во УГМУ, 2019. – 96 с.
39. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia / M. Ma'ayeh, K. M. Rood, D. Kniss, M. M. Costantine // Curr Hypertens Rep. – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 17. – Doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Баязитова Наталья Николаевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: korol_bayazet@mail.ru

Миляева Наталья Маратовна, д.м.н.
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: soneta64@rambler.ru

Каюмова Алена Владимировна, к.м.н.
ГАУЗ СО «ОДКБ» Областной перинатальный центр
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: kaum-doc@mail.ru

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Natalia N. Bayazitova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: korol_bayazet@mail.ru

Natalia M. Milyaeva
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: soneta64@rambler.ru

Alena V. Kaumova
Regional Children's Clinical Hospital, Regional perinatal center
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: kaum-doc@mail.ru