

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7

## Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике

Р.С. Осипов<sup>1</sup>, Л.С. Джохадзе<sup>2</sup>, П.А. Кузнецов<sup>2</sup>, В.В. Шамугия<sup>3</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>Филиал ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Под преэклампсией (ПЭ) мы понимаем артериальную гипертензию, впервые возникшую после 20 нед. беременности в сочетании с протеинурией или другими признаками поражения органов-мишеней. ПЭ сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью, причем эти показатели тем выше, чем более ранним был дебют заболевания. Несмотря на появление, казалось бы, эффективных методов профилактики ПЭ, частота данной патологии за последние десятилетия практически не изменилась.

Это может быть связано с тем, что патогенез ПЭ сложен и до конца не изучен. Мы по-прежнему продолжаем искать все новые прогностические маркеры, которые позволили бы отбирать пациенток высокого риска. В группе высокого риска прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) позволяет снизить частоту ПЭ, но общая картина существенно не меняется. Кроме того, длительное применение АСК, возможно, увеличивает риски некоторых осложнений беременности. Вероятно, эффективной окажется стратегия дифференцированного подхода к профилактике в разных группах риска. В статье обобщены подтвержденные данные об АСК, применяемой для профилактики ПЭ и ее осложнений, а также перспективные направления дальнейших исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преэклампсия, ацетилсалициловая кислота, материнский сывороточный ассоциированный с беременностью белок А, PAPP-A, плацентарный фактор роста, PlGF, отслойка плаценты, скрининг I триместра, кальций.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Осипов Р.С., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Шамугия В.В. Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):368–373. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7.

## Prevention of preeclampsia with acetylsalicylic acid: a brief history of use and modern prevention methods

R.S. Osipov<sup>1</sup>, L.S. Dzhokhadze<sup>2</sup>, P.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, V.V. Shamugiya<sup>3</sup><sup>1</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

By preeclampsia (PE) we mean hypertension, which first occurred after 20 weeks pregnant in combination with proteinuria or other signs of target organ damage. PE is accompanied by high maternal and perinatal mortality, and these indicators are the higher the earlier the disease onset is. Despite the presence of seemingly effective methods for the PE prevention, this pathology incidence has practically not changed in recent decades.

This may be due to the fact that the PE pathogenesis is complex and has not been fully studied. We are still continuing to look for new prognostic markers that would allow us to select high-risk patients. In the high-risk group, acetylsalicylic acid (ASA) intake reduces the PE incidence, but the overall picture does not change significantly. Besides, ASA long-term use may increase the risks of some pregnancy complications. Differential treatment tactics for prevention in different risk groups is likely to be effective. The article summarizes the confirmed data on ASA used for the PE prevention and its complications, as well as promising areas for further research.

**KEYWORDS:** preeclampsia, acetylsalicylic acid, pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A, placental growth factor, PlGF, placental abruption, first trimester screening, calcium.

**FOR CITATION:** Osipov R.S., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Shamugiya V.V. Prevention of preeclampsia with acetylsalicylic acid: a brief history of use and modern prevention methods. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):368–373 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7.

### ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), осложняющая 5–10% всех беременностей во всем мире, является важнейшей причиной материнской и перинатальной смертности, а также преждевременных родов (ПР), в том числе до 28 нед. геста-

ции [1]. Поэтому снижение частоты ПЭ и ее тяжести имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Диагностика ПЭ, основанная на наблюдении впервые возникших гипертензии и протеинурии во второй половине беременности, вызывает определенные трудности

и имеет плохую прогностическую значимость для исходов, связанных с ПЭ. Исследования последних лет показали, что клиническая картина ПЭ полиморфна: какой-либо из ее основных симптомов может отсутствовать или быть очень слабо выраженным. Это может приводить к недооценке тяжести ПЭ и недостаточному объему диагностических и лечебных мероприятий [2, 3].

Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Известно, что в основе развития этого осложнения беременности на первом этапе лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что приводит к неполноценной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента в избыточном количестве начинает секретировать мощный антиангиогенный фактор — *fms*-подобную тирозинкиназу 1 (*sFlt-1*), которая является растворимым рецептором к сосудистым эндотелиальным факторам роста [4]. Эта *sFlt-1* ингибирует в том числе и плацентарный фактор роста (*PlGF*), обеспечивающий нормальное развитие и функцию плаценты, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [5].

Треть всех случаев ПЭ заканчиваются ПР. При ПЭ значительно повышается перинатальная смертность и заболеваемость. Причина данного осложнения тесно связана с задержкой роста плода (ЗРП) и недоношенностью, что часто приводит к пожизненным последствиям для ребенка, включая повышенный риск церебрального паралича и задержки нервно-психического развития, респираторных заболеваний, артериальной гипертензии, почечной дисфункции, инсулинорезистентности, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Кроме того, у матерей, перенесших ПЭ, впоследствии в 2–5 раз выше вероятность развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по сравнению с теми, у которых беременность протекала без ПЭ [8–10]. В последние годы значительное количество исследований было посвящено выяснению патофизиологии ПЭ, поиску факторов высокого риска с использованием прогностических моделей и изучению возможных превентивных стратегий для снижения частоты ПЭ [11–13].

Надежный прогностический алгоритм, применяемый на сроке 11–14 нед. гестации, выявляет около 75% случаев поздней ПЭ (до 37 нед.) и около 90% случаев ранней ПЭ (до 34 нед.) при 10% положительном результате скрининга

[14, 15]. Этот скрининговый тест учитывает медицинский и акушерский анамнез совместно с измерениями среднего артериального давления, среднего пульсационного индекса в маточных артериях (PI) и биохимических показателей (*PAPP-A* — протеин А, связанный с беременностью, и/или *PlGF*) для оценки вероятности развития риска ПЭ [14].

Несмотря на все эти усилия, частота ПЭ остается относительно постоянной в течение десятилетий. В большом количестве рандомизированных исследований оценивают пользу и риски от приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) во время беременности для минимизации риска развития ПЭ, оптимальные дозы, сроки начала и завершения приема препарата.

## История применения АСК при беременности

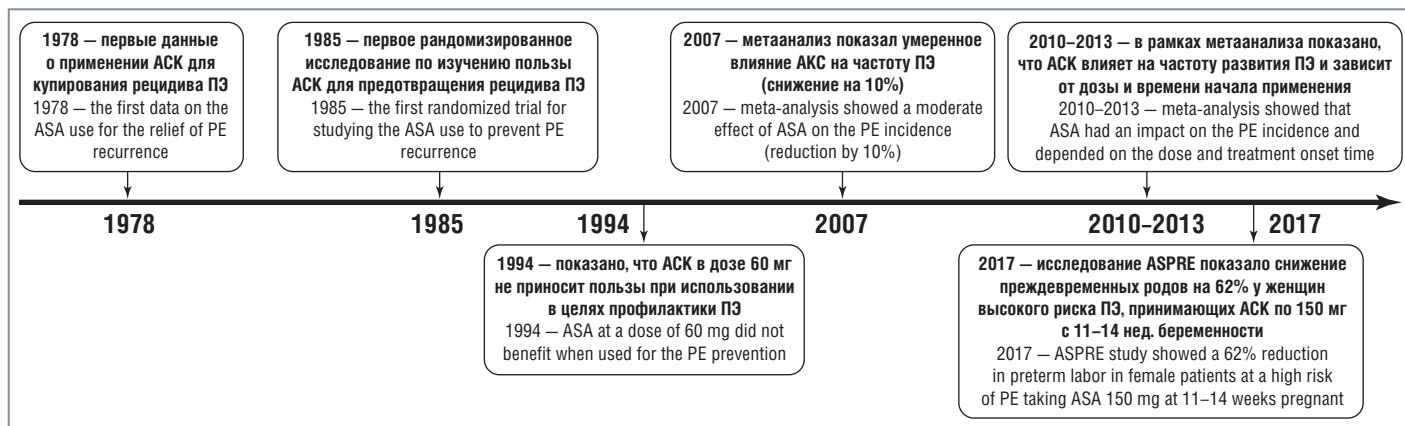
Ацетилсалициловая кислота — одно из старейших лекарственных средств, которое до сих пор широко применяется в практике. Около 400 г. до н. э. Гиппократ использовал экстракт ивы и чай из ее листьев для лечения головной боли и лихорадки [15, 16].

В 1828 г. Johann Buchner извлек активный ингредиент из коры ивы и назвал его салицином (*lat. salix* — ива). Несколько лет спустя, в 1853 г., салицилат натрия обработали ацетилхлоридом, чтобы получить АСК, а в 1915 г. были произведены первые таблетки АСК [17]. Широкое применение АСК получила во время пандемии гриппа в 1918 г. В 1960-х годах были опубликованы первые исследования по использованию АСК для профилактики инфаркта миокарда [18, 19].

В скором времени АСК стали применять и у беременных. Хронология применения АСК у беременных приведена на рисунке.

Первая возможная связь между применением АСК и профилактикой ПЭ была описана в отчете о случае, опубликованном в 1978 г. Женщина с третьей беременностью, у которой две предыдущие беременности протекали с ПЭ и ЗРП, ежедневно принимала АСК, начиная со II триместра, и успешно доносила беременность [20].

В крупное рандомизированное исследование, проведенное в 1994 г., было включено 9364 женщины с риском ПЭ или ЗРП. Лечение суточной дозой 60 мг, начатое между 12 и 32 нед. беременности, оказалось безопасным, но не приводило к снижению частоты ПЭ. Было замечено, что существует корреляция между частотой ПЭ и гестационным сроком: чем ниже срок гестации, тем ниже частота ПЭ.



**Рисунок.** Хронология применения АСК во время беременности (адапт. из [16])

**Figure.** Chronology of the ASA use during pregnancy (adapted from [16])

В 2007 г. L.M. Askie et al. [21] опубликовали метаанализ данных отдельных пациентов о влиянии антиагрегантов (включая 24 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с применением только АСК) на частоту ПЭ. Было выявлено умеренное снижение риска на 10% (относительный риск (ОР) 0,90, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,97). АСК назначалась в диапазоне доз от 50 до 150 мг, в большинстве исследований в дозах ниже 100 мг и только в 2 исследованиях в дозе 150 мг. У 59% беременных лечение началось после 20 нед.

Серия последующих метаанализов показала, что АСК очень эффективна в снижении частоты ПЭ, если ее начинают принимать до 16 нед. беременности (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,65), но не дает положительного эффекта при приеме после 16 нед. (ОР 0,81, 95% ДИ 0,63–1,03) [22]. Влияние на частоту ПЭ в основном связано с уменьшением тяжелых форм ПЭ (ОР 0,11, 95% ДИ 0,04–0,33), без значительного положительного влияния на позднюю ПЭ (ОР 0,98, 95% ДИ 0,42–2,33) [23]. Эффект от приема АСК также зависит от применяемой дозы [24].

Таким образом, положительный эффект от АСК наиболее выражен, если лечение начато до 16 нед. беременности, что соответствует времени завершения плацентации. Максимальный эффект наблюдается при суточном приеме более 100 мг.

Более поздние метаанализы подверглись критике из-за использования совокупных данных, которые могут переоценивать эффект АСК по сравнению с метаанализами данных отдельных пациентов, включая тот факт, что подгруппа, которая получала АСК до 16 нед. гестации, скорее всего, имела более высокий риск, чем подгруппа женщин, получающих АСК после 16 нед. беременности [25].

В ходе РКИ ASPRE [26] для профилактики ПЭ назначали АСК в дозе 150 мг или плацебо с 11–14 нед. беременности до 36 нед. или вплоть до родов, если они произошли раньше. Группу высокого риска определяли по результатам комбинированного скрининга I триместра [27]. К группе высокого риска относили беременных при расчетном показателе риска 1:100 и более. По результатам скрининга в группе высокого риска оказались 11% беременных. АСК применялась перед сном, при таком времени приема эффективность АСК максимальна, что было показано в ходе более ранних исследований [28, 29].

В итоге было проанализировано 1776 женщин из группы высокого риска и обнаружено, что лечение АСК снижает частоту ранней ПЭ на 62% (1,6% против 4,3%; отношение шансов (ОШ) в группе АСК 0,38, 95% ДИ 0,20–0,74,  $p=0,004$ ). Частота поздней ПЭ менялась незначительно [30].

Влияние АСК на частоту ПЭ и ПР впоследствии было подтверждено обновленным метаанализом [31]. Вторичный анализ данных ASPRE выявил постоянный масштаб эффекта в подгруппах в соответствии с признанными факторами риска ПЭ, за исключением подгруппы женщин с хронической гипертензией, где АСК оказалась неэффективной, возможно, из-за ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции [32]. Кроме того, как и ожидалось, положительный эффект от АСК был четко связан с хорошей приверженностью лечению. При строгом соблюдении режима лечения эффективность АСК была еще выше — 76% и могла достигать 90%, если у женщины из группы высокого риска не было хронической гипертензии в анамнезе [33].

Ацетилсалициловая кислота, применяемая во время беременности, считается безопасной. В ходе крупных когорт-

ных исследований и исследований «случай — контроль» было показано, что прием АСК не связан с увеличением риска аномалий развития плода [34, 35]. Особо было отмечено, что прием АСК не сопровождается увеличением частоты преждевременного закрытия артериального протока у плода (такой эффект был описан у других нестероидных противовоспалительных средств) [36, 37]. В исследованиях, посвященных универсальной профилактике при приеме АСК в группах низкого риска, сообщалось о повышенном риске геморрагических явлений и послеродовых кровотечений [38–40].

Метаанализ индивидуальных данных, в который было включено более 32 000 пациенток, показал, что применение АСК не увеличивает риски кровотечений у плода и послеродовых кровотечений у матери [41]. Однако несколько недавних исследований все же свидетельствуют о росте частоты послеродовых кровотечений у пациенток, принимавших АСК на протяжении II и III триместров [42]. Особенно высок был риск у тех, кто прекратил прием АСК менее чем за 7 дней до родов [43].

Ранее рандомизированное исследование показало, что у 1570 нерожавших женщин, получавших 60 мг АСК в день, и у 1565 женщин, получавших плацебо с 13 до 26 нед. гестации, применение АСК было связано с повышенным риском отслойки плаценты (11 случаев в группе АСК и 2 случая в группе плацебо). Это возможное нежелательное явление могло быть связано с поздним началом терапии АСК. Плацентация завершается в основном к 16–18 нед. гестации, и вполне вероятно, что позднее начало профилактического применения АСК у женщин с нарушенной плацентацией приводит к увеличению риска отслойки плаценты. Недавний метаанализ [44] показал значительно более высокий риск отслойки плаценты, когда лечение начинается после 16 нед. гестационного возраста, чем при начале профилактики до 16 нед.

В настоящий момент не обязательно назначать препараты кальция вместе с АСК. В российских клинических рекомендациях это описано следующим образом: «Беременной пациентке группы высокого риска ПЭ при низком потреблении кальция (менее 600 мг/день) рекомендовано назначить пероральный прием препаратов кальция на протяжении всей беременности в дозе 1 г/день». Однако все больше данных свидетельствует о том, что дополнительный прием кальция следует рекомендовать всем пациенткам группы высокого риска. Метаанализ семи РКИ показал, что в сравнении с отсутствием медикаментозной профилактики назначение низких доз АСК и препаратов кальция приводило к снижению частоты ПЭ и гестационной артериальной гипертензии (ОР 0,17, 95% ДИ 0,11–0,28), ПЭ (ОР 0,20, 95% ДИ 0,10–0,37), ПР (ОР 0,26, 95% ДИ 0,16–0,44), послеродового кровотечения (ОР 0,15, 95% ДИ 0,08–0,27) и ЗРП (ОР 0,16, 95% ДИ 0,08–0,33) [45]. Таких значимых результатов не удавалось добиться применением только АСК. Хотя, конечно, однозначно говорить о более высокой эффективности совместного применения кальция и АСК можно будет только после прямого сравнения групп АСК против комбинации АСК + кальций в одном РКИ. Важнейшим положительным результатом данного исследования является снижение частоты послеродового кровотечения при одновременном применении АСК и кальция в противовес данным о повышении частоты кровотечений на фоне длительного применения только низких доз АСК.

## Механизм действия АСК в профилактике ПЭ

Ацетилсалициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Помимо антипиретического и анальгетического действия, АСК подавляет агрегацию тромбоцитов, что широко используется в клинической практике. Эффекты АСК и, вероятно, механизм действия зависят от дозы препарата:

- ♦ **Низких доз (до 300 мг/сут)** достаточно для необратимого ацетилирования серина в циклооксигеназе (ЦОГ) 1. Молекула ЦОГ блокируется полностью, пока не синтезируется новая молекула. Результатом является подавление выработки тромбоксана А<sub>2</sub> тромбоцитами и снижение их агрегационной способности.

- ♦ **Средние дозы (650–4000 мг/сут)** ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, что блокирует выработку простагландинов. В таких дозах обеспечиваются обезболивающий и жаропонижающий эффекты.

- ♦ **Высокие дозы (4–8 г/сут)** эффективны в качестве противовоспалительного средства при ревматических заболеваниях, но при таких дозах проявляется большое количество токсических эффектов.

Тем не менее только воздействием на ЦОГ объяснить эффекты АСК невозможно. Обнаружено, что АСК также блокирует активацию нейтрофилов под действием растворимых стимулов, подавляет экспрессию индуцируемой NO-синтазы, а также снижает активность ряда внутриклеточных мессенджеров [46]. Механизм, с помощью которого АСК предотвращает ПЭ, неизвестен, а предполагаемые механизмы в значительной степени основаны на исследованиях *in vitro*, что согласуется с отсутствием понимания патофизиологии заболевания. Были предложены следующие возможные механизмы [47, 48]:

- ♦ улучшение процесса плацентации: подтверждается тем фактом, что раннее начало терапии указывает на более выраженное снижение риска ПЭ;

- ♦ ингибирование агрегации тромбоцитов и его анти-тромботическое действие приводят к более низким уровням плацентарного инфаркта;

- ♦ противовоспалительные эффекты и стабилизация эндотелия.

## Профилактика ПЭ с использованием АСК при многоплодной беременности

Женщины с многоплодной беременностью имеют значительно более высокий риск ПЭ по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью. Относительный риск ранней ПЭ — 8,7 и 9,1 при дихориальной и монохориальной двойне соответственно. Однако, поскольку вероятность ПР при двойне выше и по другим причинам, эти относительные риски недооцениваются при сравнении беременности двойней и одноплодной беременности в одном и том же гестационном сроке [49–51]. Повышенный риск ПЭ при многоплодной беременности может быть связан с увеличением плацентарной массы, а не с истинной плацентарной недостаточностью, о чем свидетельствует худшая прогностическая ценность доплерографии маточных артерий и тот факт, что экспрессия антиангиогенных факторов при многоплодной беременности не выше, чем при одноплодной [52]. Если при беременности двойней применять обычный алгоритм прогнозирования ПЭ во время первого скрининга, то выявление ранней ПЭ достигает 99%, но в группу высокого риска попадет около 75% [53].

Ретроспективные данные показали, что если отнести к группе высокого риска все двойни с каким-либо дополнительным фактором риска, то эффективность АСК в дозе 150 мг будет значительно выше, чем в дозе 75 мг [54]. Примерно 65% двоен нечувствительны к АСК в дозе 80 мг [55].

Авторы пришли к мнению, что низкий уровень доказательности приема АСК для профилактики ПЭ при многоплодной беременности требует дальнейшего изучения.

## Влияние АСК на другие неблагоприятные исходы беременности

Учитывая общую этиологию и патогенез ПЭ и других неблагоприятных исходов, связанных с плацентой, таких как ЗРП и мертворождение, разумно ожидать, что лечение женщин с высоким риском ПЭ также приведет к снижению других осложнений беременности. Однако, поскольку предыдущие рандомизированные исследования были сосредоточены на ПЭ как на первичном исходе, оценка лечебного эффекта АСК на другие осложнения беременности, особенно на такие редкие, как мертворождение, обычно не имеет статистической значимости.

Предыдущие метаанализы показали, что профилактика АСК, начатая до 16 нед. гестации, может вдвое снизить частоту ЗРП (ОР 0,46, 95% ДИ 0,33–0,64), перинатальной смертности (ОР 0,41, 95% ДИ 0,19–0,92) и ПР (ОР 0,35, 95% ДИ 0,22–0,57) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [22, 56].

Как уже упоминалось, эти метаанализы подверглись критике, поскольку они могли переоценить эффективность профилактики АСК. Тем не менее результаты исследования ASPRE также предполагают потенциальное снижение частоты перинатальной смертности путем снижения частоты рождения детей с массой ниже 10-го перцентиля (скорректированный ОР, 0,77, 95% ДИ 0,56–1,06). Однако разница не имеет статистической достоверности.

Вторичный анализ двух крупных многоцентровых исследований [57] показал, что скрининг ранней ПЭ и ежедневный прием АСК в дозе 150 мг у женщин из группы высокого риска потенциально могут снизить частоту рождения маловесных для гестационного срока детей до 37 нед. на 20%. Другой анализ данных ASPRE [58] показал, что у новорожденных, которым требовалось лечение в условиях ОРИТ и чьи матери получали АСК, продолжительность лечения в ОРИТ была значительно меньше, чем у тех, чьи матери АСК не принимали (11,1 дня против 31,4 дня). Этот вывод был в первую очередь обусловлен значительным снижением частоты ПР до 32 нед. беременности, в основном благодаря профилактике ПЭ с ранним началом.

Предыдущие метаанализы также предполагали снижение частоты ПР [59], что, вполне вероятно, опосредовано снижением частоты ПЭ и ЗРП, которые являются основными причинами ПР по медицинским показаниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде исследований показано, что АСК действительно эффективна, поскольку более чем вдвое снижает риск ранней ПЭ и тяжелых ее форм в группах высокого риска. Однако вопрос о критериях отнесения пациенток к группе высокого риска остается открытым. Комплексная оценка риска программным методом в ходе скрининга I триместра беременности имеет хорошую эф-

фективность, но все же достаточно большое количество пациенток с развившейся впоследствии ПЭ попадают в группу низкого риска. Пока также остается открытым вопрос о целесообразности включения в анализ в качестве дополнительного показателя PlGF.

Принимая во внимание явное преимущество АСК в снижении риска ранней ПЭ, ее низкую стоимость и профиль безопасности, некоторые авторы выступают за универсальное применение АСК для профилактики ПЭ. Тем не менее возможные преимущества превентивной стратегии должны быть соотнесены с потенциальным вредом из-за геморрагических и других нежелательных явлений.

### Литература / References

- Herraz I., Llorca E., Verlohren S. et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–89. DOI: 10.1159/000477903.
- Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и др. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017;16(6):16–23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
- [Shalina R.I., Mihaleva L.M., Simuhina M.A. et al. Features of the course of severe forms of preeclampsia in modern conditions. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2017;16(6):16–23 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Уньян А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология.* 2018;1:107–111. DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112.
- [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unyan A.L. Preeclampsia and lower maternal mortality in Russia. *Obstetrics and gynecology.* 2018;1:107–111 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112.
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- Irving R.J., Belton N.R., Elton R.A., Walker B.R. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet.* 2000;355(9221):2135–2136. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02384-9.
- Moster D., Lie R.T., Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262–273. DOI: 10.1056/NEJMoa0706475.
- Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S. et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
- Breetveld N.M., Ghossein-Doha C., van Neer J. et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):196–204. DOI: 10.1002/uog.17534.
- Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M. et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009;53(6):944–951. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765.
- Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A. et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–750. DOI: 10.1002/uog.19039.
- Helou A., Walker S., Stewart K., George J. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(3):253–259. DOI: 10.1111/ajo.12499.
- Vigiliouk E., Park A.L., Berger H. et al. Low rates of aspirin use for the prevention of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(9):722–723. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.04.040.
- Gorman N., Wright D., Syngelaki A. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1–103.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.
- Miner J., Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):179–186. PMID: 17622365.
- Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1108–S1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
- Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots — A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1–8. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
- Huttman D.H. L'aspirina nel trattamento dell'infarto miocardico [Aspirin in the treatment of myocardial infarct]. *G Clin Med.* 1971;52(10):713–724 (in Italian). PMID: 5152857.
- Master A.M., Russek H.I., Wright I. Anticoagulant drug therapy in acute coronary thrombosis and allied conditions. *Dis Chest.* 1964;45:72–85. DOI: 10.1378/chest.45.6.572.
- Goodlin R.C., Haesslein H.O., Fleming J. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet.* 1978;2(8079):51. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91367-3.
- Askie L.M., Duley L., Henderson-Smith D.J. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
- 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;116:402–414. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
- Roberge S., Villa P., Nicolaides K. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141–146. DOI: 10.1159/000336662.
- 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):110–20.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- Lowe S.A., Bowyer L., Lust K. et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):e1–e29. DOI: 10.1111/ajo.12399.
- O'Gorman N., Wright D., Rolnik D.L. et al. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREEclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open.* 2016;6(6):e011801. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011801.
- Akolekar R., Syngelaki A., Poon L. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15. DOI: 10.1159/000341264.
- 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.
- 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.
- [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Obstetrics and gynecology.* 2018;8:12–18 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
- 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.
- Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L. et al. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1–585.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
- Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):685.e1–685.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.
- Slone D., Siskind V., Heinonen O.P. et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet.* 1976;1(7974):1373–1375. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)93025-7.
- Norgård B., Puhó E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):922–923. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.598.
- Di Sessa T.G., Moretti M.L., Khoury A. et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):892–900. DOI: 10.1016/S0002-9378(94)70056-7.
- Schiessl B., Schneider K.T., Zimmermann A. et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(5):65–68. DOI: 10.1055/s-2005-864116.
- Mone F., Mulcahy C., McParland P. et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for preeclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022056. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022056.

39. Subtil D., Goeusse P., Puech F. et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG*. 2003;110(5):475–484. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x.
40. Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E. et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1993;329(17):1213–1218. DOI: 10.1056/NEJM199310213291701.
41. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smith D.J. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791–1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
42. Souter V., Painter I., Sitcov K., Khalil A. Propensity score analysis of low dose aspirin and bleeding complications in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023. DOI: 10.1002/uog.27472. Online ahead of print.
43. White K.J., Son M., Lundsberg L.S. et al. Low-Dose Aspirin during Pregnancy and Postpartum Bleeding. *Am J Perinatol*. 2023;40(13):1390–1397. DOI: 10.1055/a-2096-5199.
44. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483–489. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
45. Chen W.Y., Sun S.F. Clinical efficacy of low-dose aspirin combined with calcium in preventing preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34620. DOI: 10.1097/MD.00000000000034620.
46. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–235. DOI: 10.1038/newbio231232a0.
47. Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F. et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol*. 2016;186(12):3217–3224. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010.
48. Li C., Raikwar N.S., Santillan M.K. et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446–453. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.01.004.
49. Benko Z., Chaveeva P., de Paco Matallana C. et al. Revised competing-risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(5):617–624. DOI: 10.1002/uog.20411.
50. Sibai B.M., Hauth J., Caritis S. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):938–942. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70350-4.
51. Francisco C., Wright D., Benko Z. et al. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):88–92. DOI: 10.1002/uog.17470.
52. Bdoah Y., Lam C., Rajakumar A. et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):428.e1–428.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.783.
53. Francisco C., Wright D., Benko Z. et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):589–595. DOI: 10.1002/uog.17531.
54. Kalafat E., Shirazi A., Thilaganathan B., Khalil A. The role of aspirin in prevention of preeclampsia in twin pregnancies: does the dose matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):457–458. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.005.
55. Carpentier C., Bujold E., Camiré B. et al. P08.03: Low-dose aspirin for prevention of fetal growth restriction and pre-eclampsia in twins: the GAP pilot randomised trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(S1):178. DOI: 10.1002/uog.18072.
56. 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(5):491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
57. Tan M.Y., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):52–59. DOI: 10.1002/uog.19077.
58. Wright D., Rolnik D.L., Syngelaki A. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):612.e1–612.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.014.

59. 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(5):491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

**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.

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 09.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 30.10.2023.**

**Принята в печать 20.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

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

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

**Valerian V. Shamugiya** — 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.

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

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 09.10.2023.**

**Revised 30.10.2023.**

**Accepted 20.11.2023.**