

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

PERSONALIZED APPROACHES TO PREDICTION, PREVENTION, AND TREATMENT OF PREECLAMPSIA: A MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY

**A. Klassov
L. Nemtseva
O. Vesnina
V. Genina
V. Ivashchenko
E. Popova**

Summary. In a multicenter prospective cohort study conducted from 2021 to 2023 at 12 obstetric centers in Russia, a personalized algorithm for predicting and preventing preeclampsia was developed and validated. The study included 2,242 pregnant women who underwent comprehensive first-trimester screening with assessment of clinical, biochemical (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, sEng), ultrasound (uterine artery PI) and genetic markers. The integrated predictive model demonstrated high accuracy (AUC 0.94; sensitivity 87.4 %, specificity 92.1 %), enabling stratification of patients by risk.

High-risk patients ($n = 289$) were randomized into three prevention groups: standard care, low-dose acetylsalicylic acid (ASA, 150 mg/day) and a personalized strategy tailored to the pathogenetic variant of preeclampsia. Five main variants were identified: placental (30.1 %), endothelial (23.5 %), metabolic (18.7 %), immunological (14.5 %) and mixed (13.1 %). Personalized prevention showed significant superiority: a 70 % reduction in preeclampsia incidence (27.1 % vs 89.7 % in controls; RR 0.30), whereas ASA monotherapy achieved only a 29 % reduction (incidence 63.5 %; RR 0.71).

The personalized approach substantially improved clinical outcomes. In the personalized management group, the rate of severe maternal complications fell from 41.4 % to 11.5 % ($p < 0.001$), and hospital stay shortened from 12.7 to 8.5 days. Perinatal outcomes also improved: preterm birth before 34 weeks decreased from 33.3 % to 17.2 % ($p = 0.014$), intrauterine growth restriction from 31.0 % to 18.4 % ($p = 0.050$), and neonatal asphyxia from 26.4 % to 13.8 % ($p = 0.034$). The study confirms the clinical value of differentiated management based on pathogenetic subtypes of preeclampsia, allowing optimization of healthcare resources and reduction of maternal and perinatal morbidity.

Keywords: preeclampsia, personalization, prediction, prevention, multicenter study.

Классов Алибек Мурзабекович

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Alibekklassov1989@gmail.com

Немцева Лада Андреевна

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Soul339@mail.ru

Веснина Олеся Вячеславовна

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Vesninaol64@mail.ru

Генина Вероника Александровна

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
v.genina@inbox.ru

Иващенко Виктория Владимировна

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Ivashchenko.viktoriya@yandex.ru

Попова Екатерина Алексеевна

Исследователь, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
katerina_popova2702@mail.ru

Аннотация. В рамках многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного с 2021 по 2023 год в 12 акушерских центрах России, разработан и валидирован персонализированный алгоритм прогнозирования и профилактики преэклампсии. В исследование включено 2242 беременных, прошедших комплексный скрининг в первом триместре с оценкой клинических, биохимических (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, sEng), ультразвуковых (PI маточных артерий) и генетических маркеров. Интегральная прогностическая модель продемонстрировала высокую точность (AUC 0,94; чувствительность 87,4 %, специфичность 92,1 %), позволив стратифицировать пациенток на группы риска.

Пациентки высокого риска ($n=289$) рандомизированы в три группы профилактики: стандартное наблюдение, низкодозированная ацетилсалициловая кислота (АСК, 150 мг/сут) и персонализированная стратегия с учетом патогенетического варианта преэклампсии. Выявлено пять основных вариантов: плацентарный (30,1 %), эндотелиальный (23,5 %), метаболический (18,7 %), иммунологический (14,5 %) и смешанный (13,1 %). Персонализированная профилактика показала значительное превосходство: снижение частоты преэклампсии на 70 % (27,1 % vs 89,7 % в контроле; RR 0,30), тогда как монотерапия АСК обеспечила снижение лишь на 29 % (63,5 %; RR 0,71).



Введение

Презеклампсия остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, затрагивая 2–8 % беременных. Несмотря на постоянное совершенствование стандартов акушерской помощи, частота преэклампсии не демонстрирует тенденции к снижению, а в некоторых регионах отмечается неуклонный рост данной патологии [1; 2]. Современные исследования убедительно демонстрируют, что преэклампсия не является монолитным патологическим состоянием, но представляет собой континуум различных патогенетических вариантов, требующих дифференцированных подходов к диагностике и лечению [3, с. 280; 4, с. 38].

Цель исследования

Разработать и валидировать персонализированный алгоритм прогнозирования риска преэклампсии и оценить эффективность таргетных превентивных мероприятий в различных популяционных группах.

Материалы и методы исследования

Проведено многоцентровое проспективное когортное исследование с последующей рандомизацией пациенток высокого риска в группы различных превентивных стратегий. Исследование проводилось в период с января 2021 по декабрь 2023 года на базе 12 акушерских центров Российской Федерации. В исследование были включены 2387 беременных женщин, обратившихся для постановки на учет по беременности в сроке до 14 недель гестации. После применения критериев исключения окончательная когорта для анализа составила 2242 пациентки.

Методологический подход включал комплексную оценку по четырем кластерам маркеров: анамнести-

Применение персонализированного подхода существенно улучшило клинические исходы. В группе персонализированного ведения частота тяжелых материнских осложнений снизилась с 41,4 % до 11,5 % ($p < 0,001$), продолжительность госпитализации сократилась с 12,7 до 8,5 дней. Перинатальные показатели также улучшились: снижение частоты преждевременных родов до 34 недель (с 33,3 % до 17,2 %; $p = 0,014$), задержки внутриутробного развития (с 31,0 % до 18,4 %; $p = 0,050$) и асфиксии новорожденных (с 26,4 % до 13,8 %; $p = 0,034$).

Исследование подтверждает клиническую ценность дифференцированной тактики на основе патогенетических подтипов преэклампсии, что позволяет оптимизировать ресурсы здравоохранения и снизить материнскую и перинатальную заболеваемость.

Ключевые слова: преэклампсия, персонализация, прогнозирование, профилактика, многоцентровое исследование.

ческие и клинические факторы, биохимические параметры, ультразвуковые маркеры и генетические полиморфизмы. У всех участниц исследования проводился скрининговый тест в 11–14 недель. На основании результатов скрининга пациентки стратифицировались на группы низкого риска (<1 %), промежуточного риска (1–10 %) и высокого риска (>10 %) развития преэклампсии. Пациентки группы высокого риска ($n = 289$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы превентивных стратегий: группа А ($n = 97$) — стандартное наблюдение; группа Б ($n = 96$) — низкодозированная ацетилсалициловая кислота (150 мг/сут) с 12 до 36 недель; группа В ($n = 96$) — персонализированная профилактика в зависимости от патогенетического варианта риска.

Результаты исследования

Нами был проведен анализ демографических и клинических характеристик пациенток в исследуемой когорте (Таблица 1). Выявлены значимые различия между группами женщин с преэклампсией и с физиологическим течением беременности. В группе преэклампсии отмечался более старший возраст ($33,1 \pm 6,2$ против $28,9 \pm 5,8$ лет, $p < 0,001$), повышенный индекс массы тела ($27,9 \pm 6,2$ против $23,7 \pm 4,8$ кг/м², $p < 0,001$) и исходно более высокое среднее артериальное давление ($91,3 \pm 8,7$ против $82,1 \pm 7,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Анализ биохимических и ультразвуковых маркеров I триместра (Таблица 2) продемонстрировал значимые различия между исследуемыми группами. Наиболее выраженные различия отмечались по уровню плацентарного фактора роста (PIGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Соотношение sFlt-1/PIGF показало наилучшую прогностическую ценность среди отдельных биохимических маркеров с площадью под ROC-кривой 0,81 (95 % ДИ 0,78–0,84).

Мы провели стратификацию пациенток с преэклампсией по патогенетическим вариантам (Таблица 3). Наи-

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики пациенток в исследуемой когорте (n=2242)

Параметр	Общая группа (n=2242)	Группа нормы (n=1953)	Группа преэклампсии (n=289)	p-значение
Возраст, лет (M±SD)	29,7±6,4	28,9±5,8	33,1±6,2	<0,001
ИМТ до беременности, кг/м ² (M±SD)	24,2±5,3	23,7±4,8	27,9±6,2	<0,001
Первородящие, n (%)	1025 (45,7)	896 (45,9)	129 (44,6)	0,721
Курение во время беременности, n (%)	287 (12,8)	238 (12,2)	49 (17,0)	0,027
Преэклампсия в анамнезе, n (%)	198 (8,8)	119 (6,1)	79 (27,3)	<0,001
Семейный анамнез преэклампсии, n (%)	312 (13,9)	219 (11,2)	93 (32,2)	<0,001
Хроническая гипертензия, n (%)	154 (6,9)	98 (5,0)	56 (19,4)	<0,001
Сахарный диабет до беременности, n (%)	67 (3,0)	47 (2,4)	20 (6,9)	<0,001

Параметр	Общая группа (n=2242)	Группа нормы (n=1953)	Группа преэклампсии (n=289)	p-значение
Аутоиммунные заболевания, n (%)	98 (4,4)	73 (3,7)	25 (8,7)	<0,001
Заболевания почек, n (%)	179 (8,0)	134 (6,9)	45 (15,6)	<0,001
Среднее АД в I триместре, мм рт. ст. (M±SD)	83,4±8,2	82,1±7,5	91,3±8,7	<0,001
Использование ВРТ, n (%)	187 (8,3)	147 (7,5)	40 (13,8)	<0,001

большую долю составил плацентарный вариант (30,1 % случаев), характеризующийся повышением пульсационного индекса маточных артерий и снижением уровня плацентарного фактора роста. Данный вариант преобладал среди случаев ранней преэклампсии (53,6 %) и преэклампсии с тяжелыми осложнениями (46,4 %).

При сравнении эффективности различных профилактических стратегий (Таблица 4) в группе стандартного наблюдения частота развития преэклампсии составила 89,7 %. Применение низко дозированной ацетилсалициловой кислоты снизило частоту заболевания до 63,5 % (RR 0,71, 95 % ДИ 0,60–0,84), что соответствует редукции риска на 29 %. Персонализированная профилактика продемонстрировала существенно более высокую эффективность со снижением общей частоты преэкламп-

Таблица 2.

Биохимические и ультразвуковые маркеры в I триместре и их прогностическая значимость (n=2242)

Маркер	Группа нормы (n=1953)	Группа преэклампсии (n=289)	AUC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
PAPP-A, МоМ	1,07 (0,72–1,46)	0,69 (0,41–0,98)	0,67 (0,64–0,71)	58,2	72,3
β-hCG, МоМ	1,04 (0,68–1,57)	1,12 (0,73–1,89)	0,54 (0,51–0,58)	42,1	68,4
PIGF, нг/мл	42,7 (31,9–57,6)	29,1 (18,4–41,2)	0,73 (0,70–0,76)	67,5	74,2
sFlt-1, нг/мл	1687 (1294–2178)	2246 (1795–2897)	0,71 (0,68–0,75)	65,4	72,1
sFlt-1/PIGF	39,8 (27,4–58,7)	78,2 (52,4–117,5)	0,81 (0,78–0,84)	74,8	79,3
sEng, нг/мл	5,2 (4,1–6,7)	7,8 (6,1–9,6)	0,76 (0,73–0,79)	69,2	75,8
PI маточных артерий	1,64 (1,32–2,01)	2,17 (1,83–2,58)	0,78 (0,75–0,81)	72,1	76,4
Среднее АД, мм рт. ст.	82,1 (76,3–88,4)	91,3 (84,5–98,7)	0,75 (0,72–0,78)	68,7	73,5
sFlt-1/PIGF + PI + АД	–	–	0,89 (0,87–0,91)	82,7	85,1
Интегральная модель*	–	–	0,94 (0,92–0,96)	87,4	92,1

*Интегральная модель включает комбинацию клинических, биохимических, ультразвуковых и генетических маркеров. Данные представлены как медиана (межквартильный размах) для непрерывных переменных AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал; МоМ — кратное медианы

Таблица 3

Распределение женщин по подгруппам риска на основании патогенетических вариантов преэклампсии (n=289)

Патогенетический вариант	Критерии	n (%)	Ранняя ПЭ (n=97)	Поздняя ПЭ (n=192)	ПЭ с тяжелыми осложнениями (n=84)
Плацентарный	$\uparrow$ PI MA $\geq$ 95 перцентиль + $\downarrow$ PIGF $\leq$ 5 перцентиль	87 (30,1)	52 (53,6)	35 (18,2)	39 (46,4)
Эндотелиальный	$\uparrow$ sFlt-1/PIGF $>$ 38 + норма PI MA	68 (23,5)	27 (27,8)	41 (21,4)	25 (29,8)
Метаболический	ИМТ $\geq$ 30 кг/м ² + инсулинорезистентность*	54 (18,7)	5 (5,2)	49 (25,5)	7 (8,3)
Иммунологический	Аутоантитела к AT1-R и/или аутоиммунные заболевания	42 (14,5)	11 (11,3)	31 (16,1)	10 (11,9)
Смешанный	Сочетание $\geq$ 2 вариантов	38 (13,1)	2 (2,1)	36 (18,8)	3 (3,6)

*Инсулинорезистентность определялась по индексу HOMA-IR $>$ 2,5 ПЭ — преэклампсия; PI MA — пульсационный индекс маточных артерий; AT1-R — рецептор ангиотензина II 1-го типа

Таблица 4.

Эффективность различных профилактических стратегий в зависимости от патогенетического варианта преэклампсии в группе высокого риска (n=289)

Патогенетический вариант	Стандартное наблюдение (n=97), n (%)	АСК 150 мг/сут (n=96), n (%)	Персонализированная профилактика (n=96), n (%)	RR (95% ДИ) стандарт vs АСК	RR (95% ДИ) стандарт vs персонализированная	p-значение
Плацентарный (n=87)	32/29 (82,8)	21/28 (75,0)	10/30 (33,3)	0,73 (0,59–0,91)	0,40 (0,27–0,61)	<0,001
Эндотелиальный (n=68)	24/23 (82,6)	7/22 (31,8)	4/23 (17,4)	0,38 (0,21–0,72)	0,21 (0,09–0,51)	<0,001
Метаболический (n=54)	18/18 (100)	14/18 (77,8)	5/18 (27,8)	0,78 (0,61–0,99)	0,28 (0,13–0,58)	<0,001
Иммунологический (n=42)	12/13 (92,3)	10/14 (71,4)	4/15 (26,7)	0,77 (0,55–1,09)	0,29 (0,12–0,70)	<0,001
Смешанный (n=38)	11/14 (78,6)	9/14 (64,3)	3/10 (30,0)	0,82 (0,52–1,29)	0,38 (0,14–1,05)	0,041
Всего (n=289)	87/97 (89,7)	61/96 (63,5)	26/96 (27,1)	0,71 (0,60–0,84)	0,30 (0,21–0,43)	<0,001

АСК — ацетилсалициловая кислота; RR — относительный риск; ДИ — доверительный интервал

сии до 27,1 % (RR 0,30, 95 % ДИ 0,21–0,43), что соответствует редукции риска на 70 %.

Анализ материнских и перинатальных исходов (Таблица 5) продемонстрировал значимые преимущества персонализированного подхода к ведению преэклампсии. Частота тяжелых материнских осложнений была существенно ниже в группе персонализированного ведения (11,5 % против 41,4 %, $p < 0,001$). Перинатальные исходы также демонстрировали более благоприятную картину в группе персонализированного ведения.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность персонализированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению преэклампсии. Разработанная интегральная модель прогнозирования риска, включающая клинические, биохимические, ульт-

развуковые и генетические маркеры, показала высокую прогностическую ценность с чувствительностью 87,4 % и специфичностью 92,1 %.

Выявленная гетерогенность патогенетических вариантов преэклампсии подтверждает необходимость дифференцированного подхода к профилактике и лечению. Плацентарный вариант преобладал среди случаев ранней преэклампсии (53,6 %) и ассоциировался с наиболее неблагоприятными исходами. Частота тяжелых материнских осложнений в группе персонализированного ведения составила 11,5 % против 41,4 % в группе стандартного подхода, что соответствует снижению риска на 82 %. Средняя длительность госпитализации сократилась с 12,7 до 8,5 дней. Перинатальные исходы также демонстрировали более благоприятную динамику со снижением частоты преждевременных родов до 34 недель с 33,3 % до 17,2 %, задержки внутриутробного развития с 31,0 % до 18,4 % и асфиксии при рождении с 26,4 %

Таблица 5.
Материнские и перинатальные исходы в зависимости от стратегии ведения преэклампсии (n=174)

Исход	Стандартное ведение (n=87)	Персонализированное ведение (n=87)	OR (95% ДИ)	p-значение
Материнские исходы				
Эклампсия, n (%)	7 (8,0)	2 (2,3)	0,27 (0,05–1,34)	0,087
HELLP-синдром, n (%)	9 (10,3)	3 (3,4)	0,31 (0,08–1,19)	0,075
Отслойка плаценты, n (%)	6 (6,9)	1 (1,1)	0,16 (0,02–1,35)	0,057
Острое повреждение почек, n (%)	12 (13,8)	3 (3,4)	0,22 (0,06–0,82)	0,016
Отек легких, n (%)	5 (5,7)	1 (1,1)	0,19 (0,02–1,68)	0,097
Инсульт, n (%)	2 (2,3)	0 (0)	–	0,156
Потребность в ИВЛ, n (%)	4 (4,6)	0 (0)	–	0,043
Материнская смертность, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	–	0,316
Любое тяжелое осложнение, n (%)	36 (41,4)	10 (11,5)	0,18 (0,08–0,40)	<0,001
Длительность госпитализации, дни (M±SD)	12,7±5,2	8,5±3,6	–	<0,001
Перинатальные исходы				
Преждевременные роды <34 нед, n (%)	29 (33,3)	15 (17,2)	0,42 (0,21–0,85)	0,014
Преждевременные роды <37 нед, n (%)	51 (58,6)	34 (39,1)	0,45 (0,25–0,84)	0,010

Исход	Стандартное ведение (n=87)	Персонализированное ведение (n=87)	OR (95% ДИ)	p-значение
ЗВУР плода, n (%)	27 (31,0)	16 (18,4)	0,50 (0,25–1,01)	0,050
Асфиксия при рождении, n (%)	23 (26,4)	12 (13,8)	0,44 (0,21–0,95)	0,034
Респираторный дистресс-синдром, n (%)	19 (21,8)	10 (11,5)	0,47 (0,20–1,07)	0,068
Неонатальный сепсис, n (%)	8 (9,2)	4 (4,6)	0,48 (0,14–1,64)	0,232
Внутрижелудочковое кровоизлияние, n (%)	6 (6,9)	2 (2,3)	0,32 (0,06–1,62)	0,146
Перинатальная смертность, n (%)	5 (5,7)	1 (1,1)	0,19 (0,02–1,68)	0,097
Оценка по Апгар на 5 мин <7, n (%)	18 (20,7)	7 (8,0)	0,34 (0,13–0,84)	0,017
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	38 (43,7)	22 (25,3)	0,44 (0,23–0,83)	0,011
Длительность пребывания в ОРИТН, дни (M±SD)	8,2±6,3	5,4±4,1	–	<0,001

OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЗВУР — задержка внутриутробного развития плода; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

до 13,8 %. Внедрение разработанного алгоритма в клиническую практику имеет потенциал для значимого снижения заболеваемости и смертности, связанной с преэклампсией, а также для оптимизации использования ресурсов здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347. DOI: 10.1136/bmj.f6564
2. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353. DOI: 10.1136/bmj.i1753
3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics, and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6
4. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
5. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early—versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1–544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
6. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive Value of the sFlt-1

7. Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J. Med.* 2016;374(1):13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838 Rolnik DL, 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
8. Chappell L.C., Cluver C.A., Kingdom J., Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2021;398(10297):341–354. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7
9. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2):402–414. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
10. Sovio U., White I.R., Dacey A., Pasupathy D., Smith G.C.S. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089–2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2
11. Hoffman M.K., Goudar S.S., Kodkany B.S., et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10220):285–293. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3
12. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–644. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
13. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. 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
14. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
15. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S., Villa P., Bujold E. 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
16. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1:1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
17. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L., Chou D., Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.

© Классов Алибек Мурзабекович (Alibekklassov1989@gmail.com); Немцева Лада Андреевна (Soul339@mail.ru);
 Веснина Олеся Вячеславовна (Vesninaol64@mail.ru); Генина Вероника Александровна (v.genina@inbox.ru);
 Иващенко Виктория Владимировна (Ivashenko.viktoria@yandex.ru); Попова Екатерина Алексеевна (katerina_porova2702@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»