

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА МАТЕРИНСКИЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Антонов В.Н.¹, Семенов Ю.А.¹, Малоедова Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: jennysplean@mail.ru;

²ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск

Цель исследования – изучить факторы риска артериальной гипертензии (АГ) и влияние антигипертензивной терапии (АГТ) на материнские и неонатальные исходы на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре у женщин с индуцированной беременностью на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 387 женщин с индуцированной беременностью. В исследование включены 43 женщины с ХАГ, которые разделены на две группы: первая группа (n=21) – женщины с ХАГ без АГТ на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, вторая группа (n=22) – женщины с ХАГ, получавшие АГТ. Женщины с индуцированной беременностью с ХАГ имеют высокую частоту факторов риска АГ – наследственную предрасположенность (76,2% и 86,4% соответственно), повышенный индекс массы тела (71,4% и 45,5%), фактор табакокурения (14,3% и 18,2%), гипертензивный анамнез в предыдущие беременности (14,3% и 18,2%). Индуцированная беременность женщин с ХАГ без АГТ в 3,7 раза чаще осложнялась умеренной преэклампсией (ПЭ) (52,4% и 13,6% соответственно, p<0,05) и в 9 раз чаще – тяжелой ПЭ (42,9% и 4,5%, p<0,05). В первой группе в 9 раз чаще проводилось экстренное оперативное родоразрешение по поводу АГ или ПЭ (42,9% и 14,5% соответственно, p<0,05). У женщин с ХАГ без АГТ отмечена большая частота ранних преждевременных родов (23,8% и 0,0%, p<0,05). Женщины с индуцированной беременностью на фоне ХАГ имеют высокую частоту факторов риска АГ, большую частоту умеренной и тяжелой ПЭ, экстренного родоразрешения по поводу АГ и ПЭ и преждевременных родов при отсутствии АГТ в прегравидарный период и в I триместре беременности.

Ключевые слова: индуцированная беременность, хроническая артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, преэклампсия, исходы беременности.

EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INDUCED PREGNANCY DUE TO CHRONIC HYPERTENSION

Antonov V.N.¹, Semenov Yu.A.¹, Maloedova E.A.²

¹South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: jennysplean@mail.ru;

²State Budgetary Health care Institution «Regional perinatal center», Chelyabinsk

The aim: to study the risk factors for arterial hypertension (AH) and the effect of antihypertensive therapy (AHT) on maternal and neonatal outcomes at the stage of preconception preparation and in the first trimester in women with induced pregnancy and chronic arterial hypertension (CH). The study included 43 women with CH, which were divided into two groups: the first group (n=21) - women with CH without AHT at the stage of preconception preparation and in the first trimester of pregnancy, the second group (n=22) – women with CH who received AHT. Women with induced pregnancy with CH have a high frequency of risk factors for hypertension. Induced pregnancy in women with CH, without AHT was 3.7 times more likely to be complicated by moderate preeclampsia (PE) (52.4% vs 13.6%, p<0.05) and 9 times more often than severe PE (42.9% vs 4.5%, p<0.05). In the 1st group, emergency surgical delivery for hypertension or PE was performed 9 times more often (42.9% vs 14.5%, p<0.05). Women with CH without AHT had a higher incidence of early preterm birth (23.8% vs 0.0%, p<0.05). Women with induced pregnancy on the background of CH have a high incidence of risk factors for AH, a high incidence of moderate and severe PE, emergency delivery for hypertension and PE, and preterm birth in the absence of AH in the preconception period and in the first trimester of pregnancy.

Keywords: induced pregnancy, chronic arterial hypertension, antihypertensive therapy, preeclampsia, pregnancy outcomes.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее распространенных форм

патологии у беременных. В структуре материнской смертности доля гипертензивных расстройств беременности (ГРБ) составляет 20–30%. К ГРБ относятся хроническая АГ (ХАГ), гестационная АГ, преэклампсия (ПЭ), ПЭ/эклампсия на фоне ХАГ [1, 2]. ХАГ, определяемая как повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст. до беременности или в течение первых 20 недель беременности, осложняет от 1 до 2% беременностей, и распространенность данного заболевания продолжает расти [3]. В исследованиях показано, что это связано с планированием позднего материнства и с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний женщин старше 30 лет [4, 5]. При этом тенденция позднего материнства четко прослеживается, прежде всего, среди женщин с бесплодием, число которых в последние годы неуклонно растет. Эффективным методом лечения бесплодия считаются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в первую очередь, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [6, 7]. Россия находится на 4-м месте по данным мировой статистики по количеству проведенных циклов ВРТ [8].

Результаты исследований, посвященных влиянию ЭКО на АД и частоту АГ, противоречивы. Работы 2015 г. не показали очевидного увеличения риска АГ среди женщин, использующих ВРТ [9]. Однако большинство исследований регистрировали большую частоту любых ГРБ у женщин с индуцированной беременностью по сравнению со спонтанными беременностями, особенно у женщин с предшествующим гипертензивным анамнезом [10–14]. Согласно регламентирующим документам, ХАГ не является противопоказанием для проведения ВРТ [15].

Фактором, дополнительно повышающим риск материнских и неонатальных осложнений беременности у женщин с ХАГ, может являться несвоевременное или неадекватное назначение антигипертензивной терапии (АГТ) на этапе планирования и подготовки к беременности (прегравидарной подготовки) и в I триместре беременности. Получены противоречивые данные в исследованиях, изучающих влияние АГТ на материнские и неонатальные исходы [16]. Большинство исследований показало, что стратегия таргетирования АД менее 140/90 мм рт. ст. связана с лучшими исходами беременности, чем стратегия резервирования лечения только для тяжелой гипертонии, причем любая АГТ снижала риск тяжелой АГ на 30–70% [17, 18]. Ряд исследований не обнаружили связи между назначением АГТ и частотой присоединившейся ПЭ, преждевременных родов, кесарева сечения, неонатальной смертности [17–19].

Учитывая вышесказанное, можно предположить более высокую распространенность ХАГ у женщин, вступающих в программы ВРТ, и отнести их к группе высокого риска развития ГРБ. Значительное увеличение неблагоприятных исходов, связанных с ХАГ после ЭКО, недостаточность сведений о влиянии АГТ на материнские и неонатальные исходы

подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: изучить факторы риска АГ и влияние АГТ на материнские и неонатальные исходы на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности у женщин с индуцированной беременностью на фоне ХАГ.

Материал и методы исследования

Аналитическое ретроспективное исследование проведено на основе медицинской документации (истории родов, индивидуальных карт беременной и родильницы) 387 женщин с индуцированной беременностью, родивших в ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Челябинска с 2020 по 2023 годы. В группу исследования включены 43 (11,1%) женщины с ХАГ в возрасте от 30 до 48 лет. Критерии включения: диспансерный учет по беременности в женской консультации, наличие медицинской документации (истории родов, индивидуальной карты беременной и родильницы), индуцированная беременность (ЭКО), ХАГ. Критерии невключения: гипертоническая болезнь 3-й стадии, вторичная АГ (согласно Клиническим рекомендациям РКО «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020), сахарный диабет, недоступность медицинской документации.

Критерием постановки диагноза АГ у беременных являются САД более 140 мм рт. ст. и/или ДАД 90 мм рт. ст., подтвержденные как минимум двумя измерениями. Определение степени повышения АД, верификация ПЭ и степени ее тяжести проведены в соответствии с регламентирующими документами [1, 20]

Когорта исследуемых условно разделена на две группы: первая группа (ХАГ без АГТ) – женщины с индуцированной беременностью, не получавшие постоянную АГТ на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности (n=21). Причины отсутствия АГТ не изучались, отсутствие приема антигипертензивных препаратов было установлено ретроспективно как факт. Вторая группа (ХАГ с АГТ) – женщины с индуцированной беременностью, получавшие постоянную АГТ на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности (n=22). Основным лекарственным препаратом – метилдопа.

Средний возраст женщин соответствовал старшему репродуктивному и был сопоставим в первой и второй группах ($35,2 \pm 1,5$ и $36,4 \pm 1,2$ соответственно, $p > 0,05$).

Изучались клиничко-anamnestические данные у исследуемых групп женщин: наследственность по АГ, фактор табакокурения, гипертонические расстройства в предыдущие беременности, индекс массы тела (ИМТ). Оценивались исходы индуцированной беременности у женщин с ХАГ с АГТ и без АГТ в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности: материнские – частота тяжелой АГ, присоединения ПЭ (умеренной или тяжелой), экстренного родоразрешения по поводу тяжелой АГ или ПЭ, преждевременных родов; неонатальные – частота преждевременной отслойки плаценты, антенатальной гибели

плода.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистической программы IBM SPSS Statistics (версия 23.0, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; Q1–Q3), качественные данные описаны абсолютными и относительными частотами. Применяли критерии χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время отмечается увеличение частоты применения ВРТ у женщин с бесплодием, и часто эти пациентки имеют возраст старше 30 лет и сопутствующие соматические заболевания, в том числе АГ. Женщины с индуцированной беременностью, включенные в наше исследование, имели множественные факторы риска АГ, такие как отягощенная наследственность по АГ (81,4%, n=35), повышенный ИМТ (58,1%, n=11), приверженность к табакокурению (16,3%, n=7) и, соответственно, высокий риск ГРБ. Это соответствует данным популяционного исследования о том, что женщины старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью имеют два и более ФР ССЗ и в 17–24% случаев коморбидны с другой сердечно-сосудистой и метаболической патологией, включая АГ [21]. Очевидно, это диктует необходимость дополнительного скрининга АГ у женщин, планирующих беременность с помощью ВРТ.

Доказано, что наличие ПЭ при предыдущей беременности играет большую роль в этиологии и патогенезе ГРБ и является фактором риска ранней ПЭ [22]. В нашем исследовании ГРБ (гестационная АГ, ПЭ) в предыдущих беременностях встречались у 16,3% женщин с ХАГ (n=7).

Степень повышения уровня АД у беременных может использоваться для характеристики при любой форме ГРБ и устанавливается как умеренная АГ при САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст. и тяжелая АГ при САД, более или равном 160 мм рт. ст., и/или ДАД, более или равном 110 мм рт. ст. [1]. В нашем исследовании у всех женщин с индуцированной беременностью диагностирована умеренная ХАГ на этапе первого консультирования (100%, n=43).

Согласно регламентирующим документам, инициация АГТ должна быть при АД, более или равном 150 и/или 95 в случае ХАГ без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояниях, и более или равном 140 и/или 90 при наличии таковых [23]. В нашем исследовании 51,1% женщин с умеренной ХАГ получали метилдопу на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, 48,9% пациенткам АГТ не была назначена или не принималась. При анализе эффективности метилдопы, назначенной в I триместре, было установлено, что целевые уровни АД (менее 140/90) были достигнуты в 81,8% (n=18) случаев, у 18,2% (n=4) пациенток потребовалась комбинированная терапия метилдопы и блокаторов

кальциевых каналов или β -адреноблокаторов с достижением целевого АД.

Целевые уровни АД для уменьшения риска осложнений беременности еще обсуждаются. Большинство исследований показывают, что АД менее 140/90 мм рт. ст. связано с лучшими исходами беременности [24, 25], в том числе предупреждает развитие тяжелой АГ [26]. Схожие результаты были получены и в нашем исследовании: случаев тяжелой степени ХАГ на фоне АГТ у лиц второй группы не выявлено, у женщин без АГТ в I триместре – 4 случая тяжелой ХАГ.

Специфическим для беременности гипертоническим расстройством, которое влияет на различные системы организма женщины, является ПЭ. Риск ПЭ у женщин с ХАГ до беременности выше, чем у женщин без АГ (17–25% в сравнении с 3–5% соответственно) и коррелирует с продолжительностью артериальной гипертензии [27]. ПЭ – это мультисистемное расстройство, диагностическими критериями которого являются АГ более 140 и/или 90, протеинурия более или равно 0,3 г/л в суточной моче, и проявление полиорганной дисфункции (поражение почек, печени, неврологические, гематологические осложнения, маточно-плацентарная дисфункция) [16]. ПЭ, по сути, является сосудистой дисфункцией, выявленной во время беременности или вызванной беременностью. Высвобождение ангиогенных факторов плацентой рассматривается как адаптивная реакция на улучшение перфузии матки путем модуляции эндотелиальной функции и сердечно-сосудистой деятельности матери. Однако этот гомеостатический ответ может быть неадаптивным и привести к повреждению органов-мишеней во время беременности или послеродового периода. В настоящее время имеется множество доказательств, свидетельствующих о том, что ПЭ с ранним началом (до 34 недель беременности) можно рассматривать как клиническое проявление атеросклероза во время беременности, тогда как ПЭ с поздним началом (после 34 недель беременности) представляет собой метаболический кризис, возникающий из-за несоответствия между потребностями плода и питанием матери [28]. Ранняя ПЭ представляет собой наибольший риск сердечно-сосудистых заболеваний матери и осложнений для плода [29].

В клинических испытаниях не была доказана польза проводимой АГТ при умеренной АГ: не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей [19, 26]. А в исследовании М. Youngstrom и соавт. у женщин с ХАГ, не принимавших АГТ до 20 недель беременности, вероятность развития ПЭ или тяжелой формы ПЭ была не выше, чем у женщин без АГ. Однако у женщин, принимавших АГТ, чаще развивалась ПЭ или тяжелая форма ПЭ [30]. В нашем исследовании у женщин с индуцированной беременностью с ХАГ частота развития тяжелой и умеренной ПЭ была значительно связана с уровнем контроля АД на фоне АГТ в течение I триместра беременности.

В первой группе у женщин без АГТ чаще выявлены случаи тяжелой ($p=0,004$) и умеренной ($p=0,008$) ПЭ по сравнению с женщинами второй группы. Также мы отметили большую частоту ранней ПЭ у женщин первой группы по сравнению с женщинами второй группы: 6 случаев (28,6%) и 1 случай (4,5%) соответственно, $p<0,05$.

Экстренное кесарево сечение по поводу АГ (9 и 1 случай соответственно, $p=0,004$) и преждевременные роды (5 и 0 случаев соответственно, $p=0,021$) были чаще у женщин без медикаментозного контроля АГ на ранних сроках беременности. Сравнительная характеристика материнских исходов в первой и второй группах приведена в таблице.

Материнские исходы индуцированной беременности
у женщин с ХАГ без АГТ и с АГТ

Показатель	Группа 1 n=21		Группа 2 n=22		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Тяжелая ПЭ	9	42,9	1	4,5	0,004
Умеренная ПЭ	11	52,4	3	13,6	0,008
Экстренное кесарево сечение по поводу АГ или ПЭ	9	42,9	1	4,5	0,004
Сроки родоразрешения					
Более 37 недель	8	38,1	15	68,2	0,047
28–32 недель	5	23,8	0	0,0	0,021

Неонатальные исходы (преждевременная отслойка плаценты и антенатальная гибель плода) в первой и второй группах статистически значимо не отличались.

В литературе признается неоднозначность результатов, полученных на сегодняшний день во многих исследованиях, в отношении необходимости жесткого контроля АД в I триместре беременности у женщин с ХАГ. Очевидно, это диктует необходимость дополнительного выявления факторов риска и скрининга АГ у женщин, планирующих беременность с помощью ВРТ.

Выводы

1. У женщин с индуцированной беременностью с ХАГ выявлена высокая распространенность факторов риска АГ, что позволяет своевременно оценить и стратифицировать риски АГ и верифицировать диагноз, если он не был ранее установлен.
2. Среди женщин с индуцированной беременностью с ХАГ, получавших АГТ на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, реже встречаются такие осложнения беременности, как тяжелая и умеренная ПЭ, экстренное оперативное

родоразрешение по поводу тяжелой АГ или ПЭ и преждевременные роды.

3. Своевременное назначение АГТ на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности имеет важное значение для профилактики материнских осложнений беременности у женщин с индуцированной беременностью на фоне ХАГ.

Список литературы

1. Преэклампсии. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М., 2021. 54 с.
2. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций // Российский кардиологический журнал. 2020. №. 25. С. 4181. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4181.
2. Ananth C.V., Duzyj C.M., Yadava S., Schwebel M., Tita A.T.N., Joseph K.S. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010 // Hypertension. 2019. Vol. 74. Is. 5. P. 1089-1095. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968.
3. Schmidt L., Sobotka T., Bentzen J.G., Nyboe Andersen A; ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood // Hum Reprod Update. 2012. Vol. 18. Is. 1. P. 29-43. DOI: 10.1093/humupd/dmr040.
4. Смирнова Е.Е. Особенности клинико-метаболической адаптации у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста при индуцированной и спонтанной беременности: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2022. 139 с.
5. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. М., 2021. 50 с.
6. Audibert C., Glass D. A global perspective on assisted reproductive technology fertility treatment: an 8-country fertility specialist survey // Reprod. Biol. Endocrinol. 2015. Vol. 9. Is. 13. P.133. DOI: 10.1186/s12958-015-0131-z.
7. Kupka M.S., Ferraretti A.P., de Mouzon J., Erb K., D'Hooghe T., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V. European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE // Hum Reprod. 2014. Vol. 10. Is. 29. P. 113. DOI: 10.1093/humrep/deu175.
8. Leslie V.Farland, Francine Grodstein, Serene S. Srouji, John P. Forman, Janet Rich-Edwards, Jorge E. Chavarro, Stacey A. Missmer, Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension // Fertility and Sterility. 2015. Vol. 104, Is. 2. P.391-397.
9. Youngstrom M., Tita A., Grant J., Szychowski J.M., Harper L.M. Perinatal Outcomes in

Women With a History of Chronic Hypertension but Normal Blood Pressures Before 20 Weeks of Gestation // *Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 131. Is. 5. P. 827-834. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002574.

10. Вакарева В.В., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении // *Артериальная гипертензия.* 2020. №26. С. 53-63. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-53-63.

11. Greenberg V.R., Silasi M., Lundsberg L.S., Culhane J.F., Reddy U.M., Partridge C., Lipkind H.S. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension // *Am J. Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 224. Is. 5. P. 521. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.049.

12. Chen S., Wang Y., Wang Y., Wei Y., Li Y., Li Z., Li R. Pregnancy Outcomes in Females with Stage 1 Hypertension and Elevated Blood Pressure Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 23. Is. 12. P. 121. DOI: 10.3390/jcm12010121.

13. Lee S.I., Azcoaga-Lorenzo A., Agrawal U., Kennedy J.I., Fagbamigbe A.F., Hope H., Subramanian A., Anand A., Taylor B., Nelson-Piercy C., Damase-Michel C., Yau C., Crowe F., Santorelli G., Eastwood K.A., Vowles Z., Loane M., Moss N., Brocklehurst P., Plachcinski R., Thangaratinam S., Black M., O'Reilly D., Abel K.M., Brophy S., Nirantharakumar K., McCowan C. MuM-PreDiCT Group. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: a population-based cross-sectional study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22. Is. 1. P.120. DOI: 10.1186/s12884-022-04442-3.

14. Приказ Минздрава РФ от 31.07.2020 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> (дата обращения: 15.06.2023).

15. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Vol. 25. P. 4181. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4181.

16. Tita A.T., Szychowski J.M., Boggess K., and all. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386. Is. 19. P. 1781-1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.

17. Bone J.N., Sandhu A., Abalos E.D., Khalil A., Singer J., Prasad S., Omar S., Vidler M., von Dadelszen P., Magee L.A. Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses // *Hypertension.* 2022. Vol. 79. Is. 3. P. 614-628. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18415.

18. Bellos I., Pergialiotis V., Papapanagiotou A., Loutradis D., Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a

network metaanalysis // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 223. Is. 4. P. 525-537. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.016.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 133. Is. 1. P. 26-50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020.

20. Brown H.K., McKnight A., Aker A. Association between pre-pregnancy multimorbidity and adverse maternal outcomes: A systematic review // *J. Multimorb. Comorb.* 2022. Vol. 12. DOI: 10.1177/26335565221096584.

21. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014. №14. С. 44-49.

22. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* 2018. № 3. С. 97-103.

23. Tita A.T., Szychowski J.M., Boggess K., and all. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386. Is. 19. P. 1781-1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.

24. Ueda A., Hasegawa M., Matsumura N., Sato H., Kosaka K., Abiko K., Yoshioka S., Yoshida T., Tatsumi K., Higuchi T., Fujita K., Sasaki S., Goto M., Takai H., Chigusa Y., Mogami H., Sagawa N., Mandai M., Kondoh E. KAMOGAWA study group. Lower systolic blood pressure levels in early pregnancy are associated with a decreased risk of early-onset superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a multicenter retrospective study // *Hypertens Res.* 2022. Vol. 45. Is. 1. P. 135-145. DOI: 10.1038/s41440-021-00763-6.

25. Nzelu D., Dumitrascu-Biris D., Nicolaidis K.H., Kametas N.A. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age // *Am J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 218. Is. 3. P. 337 DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.235.

26. Lee K., Brayboy L., Tripathi A. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction // *Regen Eng. Transl Med.* 2022. Vol. 1. P. 13. DOI: 10.1007/s40883-021-00243-w.

27. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaihong P., Bosco M., Suksai M., Gallo D.M., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 226. P. 786-803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.

28. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., Garmire L., Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness // *Hypertension.* 2021. Vol. 77. Is. 5. P. 1430-1441. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.

29. Youngstrom Mallory MD; Tita Alan MD, PhD; Grant Janatha MSN FNP-BC; Szychowski Jeff M. PhD; Harper Lorie M. MD, MSCI. Perinatal Outcomes in Women With a History of Chronic Hypertension but Normal Blood Pressures Before 20 Weeks of Gestation // *Obstetrics & Gynecology*. 2018. Vol. 131. Is. 5. P. 827-834. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002574