

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-07>

Значение прегравидарной подготовки в улучшении перинатальных исходов у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности в анамнезе

М.Д. Сидельникова,
М.В. Алексеенкова, кандидат медицинских наук,
О.Б. Панина, доктор медицинских наук, профессор
 МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: msidelnikova@rambler.ru

Работы об эффективности применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности (ПАОБ) в анамнезе и влиянии данной терапии на перинатальные и отдаленные исходы развития детей представлены небольшими когортными исследованиями, которые достаточно разнородны и не отвечают на вопрос о необходимости применения терапии НМГ с прегравидарного этапа.

Цель. Оценивается влияние прегравидарной подготовки с применением НМГ у женщин с ПАОБ в анамнезе на течение и исходы беременности, перинатальные и отдаленные результаты развития детей.

Материал и методы. В исследование включены 89 пациенток. В зависимости от срока начала терапии НМГ пациентки были разделены на 3 группы: 1-я (n=29) – с прегравидарного этапа, 2-я (n=30) – с I триместра беременности, 3-я (n=30) – при развитии осложнений. Оценено влияние срока начала терапии на частоту развития ПАОБ, течение раннего неонатального периода, отдаленные результаты развития детей.

Результаты. Комплексная терапия с применением НМГ у пациенток с ПАОБ в анамнезе приводит к уменьшению частоты этих осложнений. Эффективность терапии зависит от срока назначения препаратов: прегравидарная подготовка наиболее эффективна и позволяет снизить частоту и тяжесть ПАОБ, перинатальную заболеваемость и смертность, заболеваемость детей в течение первого года жизни. Терапия, начатая при манифестации осложнений, малоэффективна.

Заключение. Прегравидарная подготовка с применением НМГ улучшает перинатальные исходы у пациенток с ПАОБ в анамнезе.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, плацента, низкомолекулярные гепарины, преэклампсия.

Для цитирования: Сидельникова М.Д., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. Значение прегравидарной подготовки в улучшении перинатальных исходов у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности в анамнезе. Врач. 2021; 32 (1): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-07>

В настоящее время ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности является недоношенность и связанные с ней состояния, к которым зачастую приводят «большие акушерские синдромы» – преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия. Патогенез данных состояний окончательно не установлен [1], однако по данным многочисленных источников при всех перечисленных осложнениях беременности отмечается нарушение формирования и функционирования плаценты [2–4]. Для физиологичного протекания беременности крайне важным является процесс трансформации спиральных артерий миометрия. При этом происходит лизис гладкомышечных элементов артериальной стенки и образование низкорезистентных сосудов с постоянной объемной скоростью кровотока. В отсутствие такой перестройки в тканях плаценты возникает ишемия, в ответ на которую клетки трофобласта синтезируют антиангиогенные факторы и провоспалительные цитокины, нарушается синтез антикоагулянтов, факторов роста и противовоспалительных цитокинов [5, 6]. При гистологическом исследовании таких плацент выявляются тромбозы, зоны инфарктов, ишемические изменения плацентарных тканей [7]. Основываясь на схожих патофизиологических процессах, составляющих основу рассматриваемых осложнений беременности (преэклампсия, ПОНРП, ЗРП), некоторые исследователи предлагают выделять в одну группу «ишемические патологии плаценты» или «плацента-ассоциированные осложнения беременности» (ПАОБ) [8, 9]. В качестве патогенетически обоснованной терапии, которая позволила бы предотвратить образование тромбов в сосудах плаценты и, возникающих вследствие тромбоза, инфарктов и ишемических изменений, некоторые исследователи предлагают использовать прямые антикоагулянты, а именно – низкомолекулярные гепарины [10–12]. Работы по данной теме представлены небольшими когортными исследованиями, которые являются достаточно разнородными и не отвечают на вопрос о необходимости терапии НМГ с прегравидарного этапа, а также не показывают влияние данной терапии на течение и исход беременности, перинатальные и отдаленные последствия развития детей [12, 13].

Цель исследования: оценить влияние комплексной прегравидарной подготовки с применением НМГ на течение и исходы беременности, а также перинатальные и отдаленные исходы развития детей у женщин с ПАОБ в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования включал оценку влияния терапии НМГ на прегравидарном этапе на течение и исход беременности у пациенток с ПАОБ в анамнезе;

оценку влияния терапии НМГ в рамках прегравидарной подготовки на перинатальные исходы у женщин с ПАОБ в анамнезе; изучение катамнеза и представление характеристики состояния здоровья детей, рожденных женщинами с ПАОБ в анамнезе.

Проведен ретроспективный анализ историй родов 89 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения Москвы (ЦПСИР) в период с 2013 по 2015 гг. Критерии включения:

- наличие в анамнезе осложнения беременности, ассоциированного с плацентарной недостаточностью (ЗРП, преэклампсия, невынашивание беременности, ПОНРП, антенатальная гибель плода).

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- гибель плода или новорожденного, не связанная с плацента-ассоциированными осложнениями.

Пациентки были разделены на 3 группы; в 1-ю (n=29) вошли пациентки, получавшие комплексную прегравидарную подготовку с применением НМГ; во 2-ю (n=30) – пациентки, у которых терапия НМГ начата в I триместре беременности по причине обнаружения клинико-лабораторных маркеров возможного развития ПАОБ; в 3-ю (n=30) – пациентки с клиническими признаками ПАОБ, возникшими во II и III триместрах беременности, требовавших комплексной терапии.

Изучены данные анамнеза, приведена характеристика настоящей беременности, проведено сравнение предыдущей и настоящей беременности. Оценено влияние срока начала терапии на частоту развития ПАОБ, течение раннего неонатального периода, отдаленные результаты развития детей. Течение раннего неонатального периода у детей, рожденных пациентками в данную беременность, оценивались по:

- показателям шкалы Апгар;
- антропометрическим показателям;

- результатам анализа газов и кислотно-щелочного состояния крови новорожденных;
- данным нейросонографии.

Отмечали необходимость в проведении реанимационных мероприятий сразу после рождения, куда и на какие сутки жизни был выписан новорожденный из родильного дома (выписан домой, переведен в детскую больницу, отделение реанимации). Оценка отдаленных результатов развития детей была проведена на основании телефонного анкетирования пациенток, включенных в исследование на первом этапе. Пациенткам предлагалось ответить на ряд вопросов, которые позволили уточнить информацию о состоянии здоровья ребенка в настоящее время, некоторых особенностях течения позднего неонатального периода и первого года жизни ребенка.

При статистическом анализе (пакета статистических программ Statistica 8.0) использовали следующие критерии: Шапиро–Уилка, метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Кохрана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе из ПАОБ в анамнезе отмечено: ПОНРП – у 5 (17%) пациенток, ЗРП – у 18 (62%), преэклампсия – у 9 (31%). Преждевременные роды в анамнезе произошли у 17 (59%) пациенток. Антенатальная гибель плода в анамнезе отмечена у 28 пациенток. Во 2-й группе из ПАОБ в анамнезе: ПОНРП – у 4 (13%) пациенток, ЗРП – у 17 (57%), преэклампсия – у 14 (47%). Преждевременные роды в анамнезе произошли у 13 (43%) пациенток. У 21 пациентки в анамнезе произошла антенатальная гибель плода. В 3-й группе из ПАОБ в анамнезе в данной группе наблюдали: ПОНРП – у 11 (37%) пациенток, ЗРП – у 18 (60%), преэклампсия – у 16 (53%). Преждевременными родами закончилась одна из предыдущих беременностей у 15 (50%) пациенток. Антенатальная гибель плода в анамнезе произошла у 17 (57%) пациенток (см. таблицу).

В настоящую беременность клинические проявления преэклампсии были выявлены у 3 пациенток 1-й группы (у 1 – тяжелой степени); ЗРП – у 3 (I степени – у 2, II – у 1), преждевременные роды произошли у 5 (17%) пациенток. Во 2-й группе преэклампсия развилась у 7 пациенток (у 1 – тяжелой степени), ЗРП – у 12 (I степени – у 7, II – у 5), преждевременными родами беременность закончилась у 6 (20%) пациенток. Преэклампсия развилась у 43% пациенток 3-й группы, в том числе у 3 – тяжелой степени. ЗРП осложнилась беременность у 17 наблюдаемых из данной группы (I степени – у 6, II – у 6, III – у 5), преждевременные роды произошли у 14 (рис. 1).

Особенности анамнеза пациенток, включенных в исследование

Features of a history in patients enrolled in the investigation

| Параметр | 1-я группа (n=29) | 2-я группа (n=30) | 3-я группа (n=30) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, годы | 34,3±4,9 | 32,6±4,8 | 31,6±4,9 |
| Гинекологические заболевания, n (%) | 16 (55) | 18 (60) | 19 (63) |
| <i>Осложненный акушерский анамнез, n (%)</i> | | | |
| Антенатальная гибель плода | 28 (97) | 21 (70) | 17 (57) |
| ЗРП | 18 (62) | 17 (57) | 18 (60) |
| ПОНРП | 5 (17) | 4 (13) | 11 (37) |
| Преэклампсия | 9 (31) | 14 (47) | 16 (53) |
| Преждевременные роды | 17 (59) | 13 (43) | 15 (50) |

В этиологии развития плацентарной недостаточности крайне важным является анамнестический фактор [14, 15]. В настоящем исследовании показано, что в отсутствие терапии с прегравидарного этапа и ранних сроков беременности у пациенток с ПАОБ в анамнезе высока вероятность развития данных осложнений в последующую беременность. Полученные данные согласуются с результатами работы S. Rasmussen и соавт. [16], которые продемонстрировали, что наличие плацентарной недостаточности в анамнезе (а именно – ее клинических проявлений, таких как ЗРП, преждевременные роды и гипертензия беременных) ассоциировано с повышенным риском возникновения плацентарной дисфункции в последующую беременность. Аналогичные данные получены в работе С. Ananth и соавт. [17], которые показали, что пациентки, у которых предыдущая беременность протекала с ПАОБ, в последующую беременность находятся в группе высокого риска по развитию данных осложнений повторно. Данный паттерн повышенного риска повторного осложнения беременности наблюдался для всех состояний, включенных в группу ишемических патологий плаценты.

У пациенток 1-й группы частота развития преэклампсии снизилась по сравнению с предыдущей беременностью (31% против 10%; $p < 0,05$), такая же зависимость отмечена во 2-й группе (47% против 23%; $p < 0,05$). В 3-й группе отмечалось некоторое снижение частоты развития преэклампсии (53% и 43%), однако различия не являлись статистически значимыми ($p < 0,08$). Для оценки влияния срока начала терапии на частоту развития преэклампсии проведено попарное сравнение данных частот в исследуемых группах. Достоверное различие отмечено только при сравнении 1-й и 3-й групп. Сходные данные описаны в работе E. Rey и соавт. [18], которые доказали, что назначение НМГ пациенткам с ПАОБ в анамнезе с ранних сроков беременности (до 17 нед) снижает риск развития преэклампсии (отношение шансов – ОШ – 3,2; доверительный интервал – ДИ – 1,42–7,42). G. Mello и соавт. [19] включили в исследование 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе, которые были разделены на 2 группы: пациентки 1-й группы получали терапию с применением НМГ с I триместра беременности, 2-й – при клинико-лабораторных проявлениях патологии. Продемонстрировано достоверное снижение частоты развития преэклампсии у пациенток 1-й группы (ОШ – 4,9; ДИ 1,3–23,5).

В 1-й группе частота возникновения синдрома ЗРП достоверно снизилась по сравнению с предыдущей беременностью (62% против 10%; $p < 0,05$), схожая тенденция наблюдалась у пациенток 2-й группы (57% против 40%; $p < 0,05$). В 3-й группе различия оказались незначимыми (60% и 57%; $p < 0,32$). Исследование парных различий показало, что результаты достоверно отличаются при сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й.

У пациенток, которые получали лечение препаратами НМГ на прегравидарном этапе, частота развития синдрома ЗРП достоверно снизилась, при этом возникла патология только I и II степени, которые имеют наиболее благоприятный прогноз. Наибольшее количество случаев синдрома ЗРП III степени отмечено у пациенток 3-й группы. Исследование парных различий показало, что значимым являются различия в возникновении ЗРП III степени между 1-й и 3-й, а также между 2-й и 3-й группами. Полученные нами данные о снижении частоты развития синдрома ЗРП при назначении антикоагулянтной терапии в рамках прегравидарной подготовки и с I триместра беременности, а также о снижении частоты развития ЗРП III степени при начале терапии в указанные сроки согласуются с данными других исследователей [20].

Показано, что назначение НМГ до беременности, а также на ее ранних сроках приводит к снижению частоты преждевременных родов. Необходимость проведения экстренного кесарева сечения возникала достоверно чаще в 3-й группе – у лиц, которые не получали терапию до беременности и на ранних сроках.

Влияние прегравидарной подготовки на перинатальные исходы. Средняя масса тела новорожденных в 1-й группе составила 2996 ± 598 г, средний рост – 49 ± 4 см. Большинство детей из данной группы были рождены в удовлетворительном состоянии – у 26 (90%) пациенток. У 7% новорожденных была легкая асфиксия, у 3% – асфиксия средней степени. Оказание реанимационных мероприятий потребовалось 2 (7%) новорожденным из данной группы, также 2 детям потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) непосредственно после рождения. В анализе крови у 4 (14%) новорожденных были обнаружены признаки ацидоза. При проведении нейросонографии в данной группе новорожденных тяжелой патологии головного мозга не выявлено (рис. 2).

Во 2-й группе средняя масса тела новорожденных – 2888 ± 710 г, средний рост – 49 ± 4 см. Большинство детей 2-й группы (73%) были рождены без призна-



Рис. 1. Частота развития ПАОБ в настоящую беременность у пациенток в исследуемых группах

Fig. 1. The incidence of placenta-related complications during a true pregnancy in patients in the examined groups

ков асфиксии. Легкая степень асфиксии отмечена у 6 (20%) новорожденных, средняя – у 2 (7%). Реанимационные мероприятия сразу после рождения потребовались 9 (30%) новорожденным из 2-й группы, такое же число детей было переведено на ИВЛ непосредственно после рождения. В анализе крови у 7 (23%) новорожденных были обнаружены признаки ацидоза. При проведении нейросонографии во 2-й группе у 1 новорожденного обнаружено внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) (см. рис. 2).

Необходимо отметить, что в 3-й группе у 1 пациентки произошла интранатальная гибель плода (преждевременные роды в 25–26 нед, масса тела плода – 550 г, длина тела – 30 см), а также у 1 пациентки гибель новорожденного в постнатальном периоде, на 7-е сутки жизни (преждевременные роды в 26 нед, масса тела – 840 г, длина тела – 33 см). В 3-й группе средняя масса тела новорожденных составила 2424 ± 1048 г, средний рост – 45 ± 7 см. У 40% детей отмечены признаки асфиксии при рождении, у 30% из них – легкой степени, у 10% – средней, тяжелой асфиксии у новорожденных данной группы не отмечено. Реанимационные мероприятия, включающие проведение ИВЛ, потребовались 11 (37%) новорожденным 3-й группы. При анализе крови, взятой сразу после рождения, у 13 (43%) ново-

рожденных были обнаружены признаки ацидоза. При проведении нейросонографии в данной группе у 2 новорожденных обнаружено ВЖК (см. рис. 2).

Детям пациенток 1-й группы гораздо реже требовалось проведение ИВЛ и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных. В целом для всех 3 групп различия оказались достоверно значимыми ($p=0,02$). Исследование парных различий показало, что терапия с прегравидарного этапа достоверно улучшает течение раннего неонатального периода, что проявляется в снижении числа детей, которым потребовалась ИВЛ и оказание реанимационных мероприятий при рождении ($p_{1-2}=0,02$; $p_{1-3}=0,006$). При изучении частоты ацидоза у новорожденных в каждой из групп отмечено, что чем раньше была начата терапия, тем лучше наблюдался исход (по данному показателю). В целом для всех 3 групп различия оказались достоверно значимыми ($p=0,03$). Однако при исследовании парных различий оказалось, что существенно отличаются только показатели в 1-й и 3-й группах ($p_{1-3}=0,01$).

Проанализирована частота асфиксии новорожденных в 3 исследуемых группах. Асфиксии тяжелой степени (2–3 балла по шкале Апгар) не обнаружено. В состоянии асфиксии легкой степени (6–7 баллов по шкале Апгар) родились 2 (7%) детей 1-й группы, 6 (20%) – 2-й, 9 (30%) – 3-й. В состоянии асфиксии средней степени (4–5 баллов по шкале Апгар) – соответственно 1 (3%), 2 (7%) и 3 (10%) новорожденных. В целом для всех 3 групп различия оказались достоверно значимыми ($p=0,017$). Исследование парных различий показало, что существенно отличаются только 1-я и 3-я группы по такому показателю, как частота асфиксии легкой степени ($p_{1-3}=0,012$).

Влияние прегравидарной подготовки на результаты психофизического развития детей в течение первого года жизни. Изучено влияние прегравидарной терапии на отдаленные результаты развития детей. В настоящее время возраст детей, включенных в исследование, составляет 3–5 лет, поэтому большинство показателей, описанных в литературе, являются неприменимыми. В связи с этим было решено провести анализ течения позднего неонатального периода и первого года жизни новорожденных. Отмечено, что терапия, назначенная до беременности, приводила к снижению количества осложнений в течение первого года жизни новорожденных. Так, у 23 (79%) детей 1-й группы ранний неонатальный период протекал без особенностей, 25 детей были выписаны из родильного дома домой. Перевод на

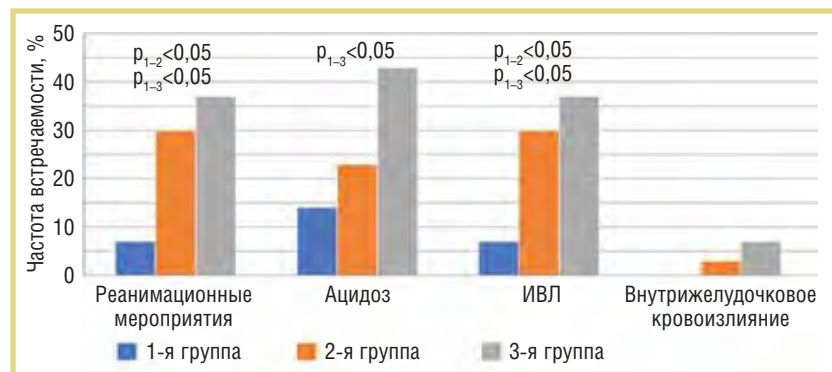


Рис. 2. Течение раннего неонатального периода
Fig. 2. The course of the early neonatal period

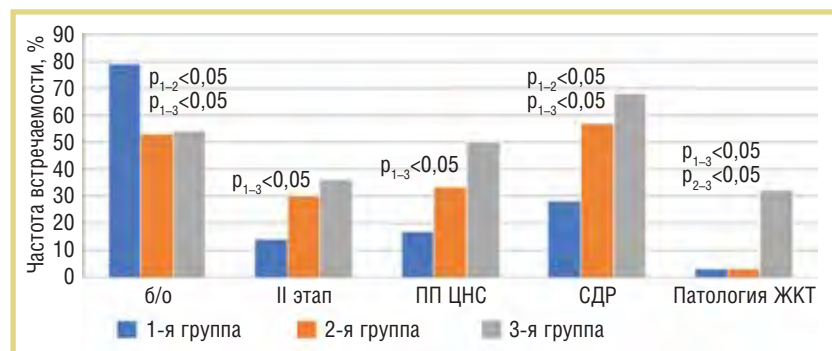


Рис. 3. Анализ течения первого года жизни новорожденных из исследуемых групп.
Примечание. б/о – без особенностей
Fig. 3. Analysis of the course of the first year of life in newborn babies from the examined groups.

второй этап выхаживания новорожденных требовался большему числу детей 3-й группы и меньшему – 1-й (36% против 14%; $p < 0,05$).

При анализе патологических состояний выявлено снижение частоты осложнений со стороны нервной и дыхательной систем, а также патологий органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей, рожденных пациентками 1-й группы. В группе перинатальных поражений (ПП) центральной нервной системы (ЦНС) наиболее тяжелые ишемические и геморрагические поражения головного мозга отмечены у детей из 3-й группы. У 2 новорожденных из данной группы диагностировано ВЖК, у 1 – субарахноидальное кровоизлияние, у 4 – церебральная ишемия II степени. К инвалидизации 2 (7%) детей 3-й группы привел ДЦП. Другими неврологическими расстройствами были различные функциональные отклонения, такие как синдром угнетения безусловно рефлекторной деятельности, гипоксически-ишемические нарушения, которые также имеют неблагоприятное прогностическое значение. В структуре синдромов дыхательных расстройств (СДР) отмечены такие состояния, как дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, эпизоды апноэ, респираторный дистресс-синдром, пневмония, пневмоторакс, легочное кровотечение. Среди патологий ЖКТ наиболее неблагоприятной являлся некротизирующий энтероколит (НЭК), который принято рассматривать как одно из проявлений полиорганной недостаточности. НЭК был диагностирован у 3 новорожденных 3-й группы, в то время как в 1-й и 2-й группах поражения ЖКТ были представлены в основном развитием дискинезии (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что комплексная терапия с применением НМГ у пациенток с ПАОБ в анамнезе приводит к уменьшению частоты этих осложнений в сравнении с предыдущими беременностями. Эффективность терапии зависит от срока назначения препаратов, при этом прегравидарная подготовка обладает наибольшей эффективностью, позволяет снизить частоту и тяжесть ПАОБ; терапия, начатая при клиническом проявлении осложнений, является малоэффективной. Комплексная терапия с применением НМГ, начатая до клинической манифестации ПАОБ, снижает перинатальную заболеваемость и смертность. Начало комплексной терапии с применением НМГ на прегравидарном этапе позволяет снизить заболеваемость детей в течение первого года жизни.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

- Gasse C., Boutin A., Coté M. et al. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension*. 2017; 53 (3): 342–58. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.11.005
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L. et al. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (3): 193–201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
- Kwiatkowski S., Kwiatkowska E., Rzepka R. et al. Ischemic placental syndrome – prediction and new disease monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 29 (12): 1–7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1072165
- Schneider H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. *Dev Period Med*. 2017; 21 (4): 309–16.
- Ларина Е.Б., Олейникова Н.А., Ревина Д.Б. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017; 26 (1): 35–40 [Larina E.B., Oleynikova N.A., Revina D.B. et al. Low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency: clinical and morphological aspects. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017; 26 (1): 35–40 (in Russ.)].
- Roberts J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (3): 139–45. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.005
- Mardi K., Sharma J. Histopathological evaluation of placentas in IUGR pregnancies. *Indian J Pathol Microbiol*. 2003; 46 (4): 551–4.
- Adams T., Yeh C., Bennett-Kunzier N. et al. Long-term maternal morbidity and mortality associated with ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (3): 146–50. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.003
- Ananth C., Vintzileos A. Ischemic placental disease: A unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (3): 131–2. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.001
- Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Ларина Е.Б. Прегравидарная подготовка в профилактике плацента-ассоциированных осложнений. *Лидер мнений*. 2018; 3 (4): 28–34 [Panina O.B., Sichinava L.G., Larina E.B. Pregravid preparation in the prophylactic of placenta-associated complications of pregnancy. *Opinion Leader*. 2018; 3 (4): 28–34 (in Russ.)].
- Dodd J., McLeod A., Windrim R. et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1 (7): 2–14. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3
- Rodger M., Langlois N., de Vries J. et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016; 388 (10060): 2629–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
- Ларина Е.Б., Лозинская Д.Б., Бугеренко Е.Ю. и др. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (5): 32–7 [Larina E.B., Lozinskaya D.B., Bугеренко E.Yu. et al. Use of low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15 (5): 32–7 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-32-37
- Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012; 119: 3269–75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383
- Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016; 388 (10060): 2629–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4
- Rasmussen S., Irgens L., Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999; 13 (1): 9–21. DOI: 10.1046/j.1365-3016.1999.00159.x
- Ananth C., Peltier M., Chavez M. et al. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 2007; 110 (1): 128–33. DOI: 10.1097/01.AOG.0000266983.77458.71
- Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 58–64. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x

19. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*. 2005; 45: 86–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.

20. Dodd J.M., Sahi K., McLeod A. et al. Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2008; 87 (8): 804–11. DOI: 10.1080/00016340802226359

THE IMPORTANCE OF PREGRAVID PREPARATION FOR IMPROVING PERINATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH A HISTORY OF PLACENTA-RELATED PREGNANCY COMPLICATIONS

M. Sidelnikova; M. Alekseenkova, Candidate of Medical Sciences; Professor **O. Panina**, MD

M.V. Lomonosov Moscow State University

Studies of the efficacy of low-molecular-weight heparins (LMWH) used in patients with a history of placenta-related pregnancy complications (PRPC) and the impact of this therapy on perinatal and long-term child development outcomes are presented by small cohort studies that are rather heterogeneous and do not answer the question of whether LMWH therapy is necessary at the pregravid stage.

Objective. *To evaluate the impact of pregravid preparation using LMWH in women with a history of PRPC on pregnancy course and outcomes and perinatal and long-term child development outcomes.*

Subjects and methods. *The investigation enrolled 89 patients. According to the time of LMWH therapy initiation, the patients were divided into 3 groups: 1) 29 patients who initiated LMWH therapy at the pregravid stage; 2) 30 patients who started this therapy in the first trimester of pregnancy; 3) 30 patients who did this when they developed complications. The effect of the start of therapy on the incidence of PRPC, the course of the early neonatal period, and long-term child development outcomes was evaluated.*

Results. *Combination therapy using LMWH in patients with a history of PRPC leads to a decrease in the frequency of these complications. The efficiency of the therapy depends on the time of drug administration: pregravid preparation is most effective and makes it possible to reduce the frequency and severity of PRPC, perinatal morbidity and mortality rates, and infant morbidity during the first year of life. The therapy that is initiated when the complications manifest is ineffective.*

Conclusion. *Pregravid preparation using LMWH improves perinatal outcomes in patients with a history of PRPC.*

Key words: *obstetrics and gynecology, placenta, low-molecular-weight heparins, preeclampsia.*

For citation: *Sidelnikova M., Alekseenkova M., Panina O. The importance of pregravid preparation for improving perinatal outcomes in patients with a history of placenta-related pregnancy complications. Vrach. 2021; 32 (1): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-07>*

Об авторax/About the authors: *Sidelnikova M.D. ORCID: 0000-0002-0805-4703; Alekseenkova M.V. ORCID: 0000-0003-1910-6940; Panina O.B. ORCID: 0000-0003-1397-6208*