

# КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА



**Е. П. Ганчар<sup>1</sup>, Л. В. Гутикова<sup>1</sup>, М. В. Кажина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

<sup>2</sup>*ООО «Клиника женского здоровья», Гродно, Беларусь*

**Введение.** Плацента-ассоциированные осложнения, такие как преэклампсия, задержка роста плода, плацентарная недостаточность и невынашивание, представляют собой одну из важнейших медико-социальных проблем акушерства. Основные патогенетические механизмы этих осложнений включают нарушения инвазии трофобласта, дисфункцию эндотелия, оксидативный стресс и системное воспаление. Современные методы профилактики не являются достаточно эффективными, что определяет необходимость разработки новых профилактических стратегий.

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности комплексной профилактической программы, включающей микронизированный прогестерон, ацетилсалициловую кислоту (АСК) и витамин D, в снижении частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности у женщин группы высокого риска.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование, в которое включены 378 пациенток: 254 в основной группе (получали профилактическую программу) и 124 в группе контроля. Программа включала микронизированный прогестерон (400 мг/сутки) с fertильного цикла до 20 недель гестации; АСК в стартовой дозе 75 мг/сутки с 12 недель с последующей коррекцией дозы (до 100 или 150 мг/сутки) на основе результатов агрегатограммы (ASPI-тест >30 U); и коррекцию уровня витамина D по данным исходного уровня 25(OH) D. Группы были сопоставимы по возрасту, акушерскому и соматическому анамнезу ( $p>0,05$ ). Оценены уровни ангиогенных (PIGF) и антиangiогенных (sFlt-1) факторов в II триместре, а также исходы беременности.

**Результаты.** В основной группе у 67,86% пациенток был зафиксирован удовлетворительный ответ на АСК. Дефицит/недостаточность витамина D выявлены у 80,8% женщин. Профилактическая программа привела к статистически значимому улучшению ангиогенного профиля: повышению уровня PIGF ( $p=0,028$ ) и снижению индекса sFlt-1/PIGF ( $p=0,006$ ) в II триместре по сравнению с контрольной группой. У пациенток основной группы достоверно снизилась частота ключевых осложнений: самопроизвольных выкидыши в I ( $p=0,009$ ) и II ( $p=0,003$ ) триместрах, преэклампсии ( $p<0,001$ ), задержки роста плода ( $p<0,001$ ), преждевременных родов ( $p<0,001$ ). Масса новорожденных в основной группе была значимо выше ( $3250\pm150$  г по сравнению с контрольной –  $2600\pm125$  г;  $p=0,012$ ).

**Выводы.** Комплексная персонализированная профилактика с микронизированным прогестероном, дозозависимой терапией АСК и коррекцией дефицита витамина D показала высокую эффективность, снижая частоту плацента-ассоциированных осложнений, улучшая ангиогенный баланс и перинатальные исходы у женщин высокого риска, что обосновывает ее внедрение в клиническую практику.

**Ключевые слова:** преэклампсия, задержка роста плода, невынашивание беременности, ацетилсалициловая кислота, микронизированный прогестерон, витамин D, профилактика

**Для цитирования:** Ганчар, Е. П. Комплексный подход в профилактике плацента-ассоциированных осложнений у женщин группы высокого риска / Е. П. Ганчар, Л. В. Гутикова, М. В. Кажина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 6. С. 588-596. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-588-596>

## **Введение**

Плацента-ассоциированные осложнения (ПАО), включая преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП), плацентарную недостаточность, невынашивание беременности, представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем акушерства [1–3]. Их высокая распространенность и тяжелые последствия для матери и плода обусловливают необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов и разработки эффективных профилактических стратегий. ПАО представляют собой важный фактор материнской смертности, особенно в случаях тяжелой ПЭ и массивных кровотечений при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [4]. ЗРП ассоциирован с повышенным риском неонatalной гипоксии, церебрального паралича и метаболического синдрома в дальнейшей жизни. Недоношенность, обусловленная ПАО, ассоциирована

с повышенным риском развития респираторного дистресс-синдрома, неврологических нарушений и когнитивного дефицита, что нередко приводит к инвалидизации и требует длительной социальной адаптации [5–8]. Длительная госпитализация, интенсивная терапия и реабилитация после тяжелых ПАО формируют значительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения [9]. В основе ПАО лежат нарушения инвазии трофобласта, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс и системное воспаление, что затрудняет раннюю диагностику [1, 2]. Современные методы (ультразвуковое исследование, допплерометрия, биохимические маркеры) обладают ограниченной чувствительностью на доклинической стадии, что диктует необходимость поиска новых предикторов (например, ангиогенных факторов (sFlt-1/PIGF), микроРНК, метаболомных профилей) [10, 11]. Учитывая отсутствие эффективных методов терапии уже развившихся

ПАО, ключевое значение приобретает их профилактика, включающая оптимизацию процессов плацентации (коррекцию ангиогенеза и трофобластической инвазии), контроль тромбофилических нарушений и эндотелиальной дисфункции, а также своевременную коррекцию нутритивных дефицитных состояний [12–16]. Однако универсальные схемы зачастую оказываются недостаточно эффективными из-за гетерогенности этиопатогенетических механизмов у разных пациенток. Это диктует необходимость персонализированного подхода, основанного на оценке индивидуальных факторов риска (анамнез, лабораторные и генетические маркеры) и таргетной коррекции выявленных нарушений с самых ранних сроков гестации, особенно у женщин группы высокого риска. К указанной категории относятся женщины с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, а именно наличие экстрагенитальной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, эндокринопатии, патология почек и печени, сахарный диабет, анемия, ожирение); тромбофилические состояния (как наследственные, так и приобретенные формы); осложненный репродуктивный анамнез (включая мертворождения, два и более самопроизвольных выкидыши в анамнезе, рождение детей с ЗРП); наличие акушерских осложнений в анамнезе (ПЭ, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения). Учитывая мультифакторный патогенез акушерских осложнений, нами была разработана комплексная профилактическая программа. Ее фундаментом является персонализированный подбор лекарственных терапий с ранних сроков беременности, обеспечивающий мультимодальное воздействие на ключевые звенья патогенеза. Такой подход позволяет осуществлять адресное вмешательство в индивидуальные патологические механизмы каждой пациентки, что полностью соответствует современным принципам превентивной медицины в акушерстве.

Научное обоснование комплексной профилактики ПАО у женщин высокого риска.

1. *Микронизированный прогестерон – 400 мг/сутки с фертильного цикла до 20 недель беременности.*

Микронизированный прогестерон способствует формированию толерантности материнского организма к эмбриону, уменьшая активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток), что снижает риск нарушений имплантации и развития плаценты. Прогестерон обеспечивает оптимальную подготовку эндометрия к имплантации, способствуя его секреторной трансформации и формированию рецептивного окна, что критически важно для нормального прикрепления плодного яйца. Регулирует выработку ангиогенных факторов, таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), улучшая плацентарную перфузию и снижая риск развития плацентарной недостаточности. Прогестерон уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), что важно для профилактики хронической воспалительной

реакции, нарушающей развитие плацентарных сосудов, способствует инвазии трофобlasta и ремоделированию спиральных артерий, играет ключевую роль в имплантации бластоцисты, дедикуализации стромы эндометрия и иммунотолерантности материнского организма [17, 18].

2. *Ацетилсалациловая кислота (АСК) – 75–150 мг/сутки с 12-й недели беременности.*

Антитромботический и противовоспалительный эффекты реализуются через необратимое ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что снижает синтез тромбоксана A<sub>2</sub> (TXA)<sub>2</sub> и улучшает перфузию спиральных артерий; модуляцию ангиогенного баланса (повышение уровня PIGF и снижение sFlt-1), что препятствует эндотелиальной дисфункции; оптимизацию плацентации за счет нормализации ремоделирования сосудов на этапе инвазии трофобlasta [19–21]. Однако эффективность профилактики может снижаться вследствие феномена аспиринорезистентности, частота которого среди беременных достигает 30% [21]. В таких случаях стартовая доза АСК (75 мг/сутки) может быть увеличена до 150 мг/сутки для достижения адекватного антиагрегантного эффекта. Для индивидуализации терапии возможно использование лабораторного контроля – оценки агрегации тромбоцитов импедансным методом (агрегация с арахидоновой кислотой – Aspi-test). Этот метод позволяют выявить недостаточный ответ на стандартные дозы АСК и своевременно скорректировать терапию, что повышает эффективность профилактики ПАО.

3. *Витамин D (доза корректируется по исходному уровню 25(OH)D с фертильного цикла).*

Дефицит витамина D ассоциирован с нарушением ангиогенеза и воспалительными процессами, что обуславливает нарушения функции плаценты [23]. Недостаток этого витамина также связан с нарушением ремоделирования сосудов и повышением риска гипертензии у матери. Витамин D регулирует иммунный ответ, увеличивая количество регуляторных Т-клеток и подавляя активность провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ), что предотвращает иммунологические атаки на плод [24]. Участвует в ремоделировании спиральных артерий и формировании здоровой васкулярной сети в плаценте. Снижает уровень антиангинальных факторов, таких как sFlt-1. Поддерживает баланс кальция и магния, что важно для сокращения риска сосудистых осложнений [25].

Предлагаемое нами комплексное назначение микронизированного прогестерона, АСК и витамина D направлено на:

1. Улучшение маточно-плацентарного кровотока за счет ангиогенеза, снижения воспаления и эндотелиальной дисфункции.

2. Оптимизацию инвазии трофобlasta и ремоделирования спиральных артерий.

3. Снижение риска тромбообразования в плаценте.

4. Укрепление иммунного баланса и предотвращение воспалительных повреждений плаценты.

Таким образом, раннее применение данных лекарственных препаратов создаст благоприятные условия для формирования функционально полноценной плаценты, что снизит риск развития ПАО.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности комплексной профилактической программы, включающей микронизированный прогестерон, АСК и витамин D, в снижении частоты ПАО беременности у женщин группы высокого риска.

### **Материал и методы**

В исследование включены 378 женщин с высоким риском ПАО, которые были разделены на две группы. Основная группа ( $n=254$ ) включала женщин, которым в рамках комплексной профилактики были назначены микронизированный прогестерон, АСК, витамин D. Контрольная группа ( $n=124$ ) включала женщин с аналогичными факторами риска, но получавших стандартное наблюдение.

Критерии включения: экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринопатии, болезни почек, печени, сахарный диабет, анемия, ожирение); тромбофилии низкого риска, отягощенный акушерский анамнез (мертворождения, 2 и более самопроизвольных выкидыши, рождение маловесных детей; ПЭ в анамнезе, неудачные попытки ЭКО); циркуляция антифосфолипидных антител в среднем титре; отсутствие противопоказаний к применению лекарственных препаратов, включенных в исследование.

Критерии исключения: декомпенсированный сахарный диабет, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), онкологические заболевания в анамнезе или активные, тромбофилии высокого риска; многоплодная беременность, курение, непереносимость компонентов терапии: аллергия или тяжелые побочные реакции на микронизированный прогестерон, АСК (в т. ч. бронхоспазм в анамнезе), на лекарственные препараты витамина D, несоблюдение протокола (отказ от приема препаратов, пропуск более 20% доз).

Оценка исходов беременности (частота ПЭ, ЗРП, самопроизвольных выкидышей) проводилась на основании анализа клинических данных. Все участницы находились под динамическим наблюдением с проведением стандартных клинических и инструментальных методов диагностики (общеклинические анализы, ультразвуковое исследование, допплерометрия).

Основной группе женщин назначали лекарственные препараты:

Микронизированный прогестерон – 400 мг/сутки, с фертильного цикла до 20 недель беременности.

Витамин D – доза корректировалась с учетом исходного уровня 25(OH)D с фертильного цикла.

Ацетилсалациловая кислота – 75–150 мг/сутки с 12 недель беременности с учетом показателей агрегатограммы (Aspi-test).

Контрольная группа получала стандартную профилактику, соответствующую группам материнского риска согласно действующему клиническому протоколу. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: индивидуальных карт беременной и родильницы – форма № 111/у, историй родов – форма № 096/у.

Выделены основные критерии, по которым будет проведен анализ эффективности комплексной терапии: частота развития ПЭ (в соответствии с диагностическими критериями ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)); частота ЗРП (определенная по данным ультразвуковой фетометрии); частота самопроизвольных выкидышей до 22 недель гестации, срок родоразрешения (доношенная/ недоношенная беременность); масса плода при рождении; частота других акушерских осложнений (отслойка плаценты, гестационная гипертензия); биомаркеры плацентарной дисфункции: уровень плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови; уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) в сыворотке крови и соотношение sFlt-1/PIGF.

Исследование агрегации тромбоцитов выполнялось на автоматическом анализаторе функции тромбоцитов Multiplat (ROCHE Diagnostics GmbH, Германия). Для оценки чувствительности к АСК использовался ASPI-test, основанный на стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой. Основным показателем тромбоцитарной активности считалась площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в единицах (unit – U). Прием АСК считался результативным при значении AUC ниже 30 U. Пациенткам назначали АСК в дозе 75 мг/сутки, через 5 дней проводили контрольный ASPI-test; если AUC превышало 30 U, доза повышалась до 100 мг/сутки. При сохранении значения выше 30 U на повторном контроле доза увеличивалась до 150 мг/сутки, что позволяло достичь необходимой антиагрегантной эффективности.

Уровень 25(OH)D общего в сыворотке крови оценивался методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Human 25-Dihydroxy Vitamin D ELISA Kit, Cat. № E1981Hu. Женщинам с нормальным уровнем витамина D для профилактики дефицита назначалось 800–1200 МЕ/сутки. Коррекция дефицита витамина D проводилась следующим образом: при уровне <20 нг/мл – 4000 МЕ/сутки, при недостаточности (20–30 нг/мл) – 2000 МЕ/сутки. Контроль концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выполнялся через 4–6 недель после начала терапии. После достижения целевого уровня ( $\geq 30$  нг/мл) доза витамина D снижалась до поддерживающей профилактической (800–1200 МЕ/сутки) до конца беременности.

Для оценки эффективности профилактической программы методом случайной выборки были отобраны 82 женщины (48 пациенток основной группы и 34 – группы контроля). У данных участниц в II триместре беременности проводилось исследование ангиогенных (PIGF)

и антиангиогенных (sFlt-1) факторов. Количественное определение уровня PIGF в сыворотке крови выполнялось методом ИФА с использованием набора Human Placenta Growth Factor ELISA Kit (Cat. № E0138Hu), а уровень sFlt-1 определялся методом ИФА с набором Human Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 ELISA Kit (Cat. № E0227Hu).

Анализ полученных данных проведен с использованием статистических и аналитических методов. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы Me (25%; 75%), где Me – медиана, а (25%, 75%) – 25-й и 75%-й процентили. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий в возрастном распределении между группами не выявлено ( $p>0,05$ ): медиана возраста в основной группе – 29,2 лет [28,2–34,5], в контрольной группе – 28,5 лет [27,5–33,5], что свидетельствует о сбалансированности групп по данному параметру. Анализ акушерского анамнеза также показал отсутствие статистически значимых различий между группами,  $p>0,05$  (табл. 1).

При сравнении частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в группах статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ), что указывает на сопоставимую распространенность данных (табл. 2).

Анализ параметров агрегатограмм у пациенток основной группы, получавших АСК в дозе 75 мг/сутки, начиная с 12-й недели гестации, показал следующее: в 72 случаях (32,14%) регистрировались значения ASPI-теста выше 30 U (медиана – 56,9 [48,2–61,2] U), что интерпретировалось как снижение чувствительности к антитромбоцитарной терапии. В то же время у 152 пациенток (67,86%) отмечался удовлетворительный ответ на АСК: значения ASPI-теста составляли менее 30 U (медиана – 25,6 [24,0–28,6] U). С учетом данных агрегатограммы потребовалась коррекция дозы АСК: у 50 пациенток (22,32%) доза была увеличена до 100 мг/сутки, у 22 пациенток (9,82%) – до 150 мг/сутки. Во втором и третьем триместрах беременности необходимость в повышении

**Таблица 1** – Акушерский анамнез пациенток в исследуемых группах, абс., %  
**Table 1** – Obstetric history of patients in the study groups, abs., %

Параметр	Основная группа, n=254	Контрольная группа, n=124	$\chi^2$ , р-уровень
Самопроизвольный аборт:			
один	41 (16,14%)	27 (21,77%)	$\chi^2=1,79$ ; p=0,181
два	107 (42,13%)	51 (41,13%)	$\chi^2=0,03$ ; p=0,854
три и более	44 (17,32%)	24 (19,35%)	$\chi^2=0,23$ ; p=0,629
Преждевременные роды	32 (12,6%)	12 (9,68%)	$\chi^2=0,69$ ; p=0,406
Медицинский аборт	46 (18,11%)	19 (7,48%)	$\chi^2=0,45$ ; p=0,5
Мертворождения	15 (5,9%)	7 (5,65%)	$\chi^2=0,01$ ; p=0,919
Презклампсия в анамнезе	32 (12,6%)	16 (12,9%)	$\chi^2=0,007$ ; p=0,933
Задержка роста плода в анамнезе	38 (14,97%)	18 (14,52%)	$\chi^2=0,013$ ; p=0,909
Неудачные попытки ЭКО	18 (7,09%)	8 (6,45%)	$\chi^2=0,05$ ; p=0,819

**Таблица 2** – Структура гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах, абс., %

**Table 2** – Structure of gynecological and extragenital diseases in the study groups, abs., %

Показатель	Основная группа, n=254	Контрольная группа, n=124	$\chi^2$ , р-уровень
Гинекологические заболевания			
Нарушение менструального цикла	35 (13,78%)	19 (15,32%)	$\chi^2=0,16$ ; p=0,687
Аднексит в анамнезе	28 (11,02%)	18 (14,52%)	$\chi^2=0,95$ ; p=0,33
Миома матки	22 (8,66%)	11 (8,87%)	$\chi^2=0,02$ ; p=0,899
Киста яичника в анамнезе	18 (7,09%)	12 (9,68%)	$\chi^2=0,77$ ; p=0,382
Дисплазия шейки матки в анамнезе	5 (1,97%)	2 (1,61%)	$\chi^2=0,03$ ; p=0,869
Экстрагенитальные заболевания			
Заболевания сердечно-сосудистой системы			
Артериальная гипертензия	54 (21,26%)	31 (25,0%)	$\chi^2=0,67$ ; p=0,414
Варикозная болезнь нижних конечностей	28 (11,02%)	18 (14,52%)	$\chi^2=0,95$ ; p=0,33
Заболевания желудочно-кишечного тракта			
Хронический гастрит	34 (13,39%)	17 (13,71%)	$\chi^2=0,01$ ; p=0,831
Хронический панкреатит	6 (2,36%)	3 (2,42%)	$\chi^2=0,11$ ; p=0,745

## Оригинальные исследования

### Продолжение таблицы 2

Хронический холецистит	21 (8,27%)	9 (7,26%)	$\chi^2=0,02$ ; $p=0,89$
Геморрой	6 (2,36%)	2 (1,61%)	$\chi^2=0,01$ ; $p=0,925$
Заболевания почек и мочевыделительной системы			
Хронический пиелонефрит	43 (16,93%)	22 (17,74%)	$\chi^2=0,04$ ; $p=0,844$
Хронический цистит	8 (3,15%)	5 (4,03%)	$\chi^2=0,02$ ; $p=0,887$
Мочекаменная болезнь	36 (14,17%)	15 (12,1%)	$\chi^2=0,31$ ; $p=0,579$
Заболевания эндокринной системы			
Автоиммунный тиреоидит	26 (10,24%)	16 (12,9%)	$\chi^2=0,6$ ; $p=0,439$
Диффузный зоб	42 (16,54%)	21 (16,94%)	$\chi^2=0,01$ ; $p=0,922$
Гипотиреоз	30 (11,81%)	12 (9,68%)	$\chi^2=0,38$ ; $p=0,535$
Сахарный диабет	8 (3,15%)	5 (4,03%)	$\chi^2=0,2$ ; $p=0,658$
Ожирение	76 (29,92%)	36 (29,03%)	$\chi^2=0,03$ ; $p=0,859$
Заболевание легких и дыхательных путей			
Хронический бронхит	12 (4,72%)	5 (4,03%)	$\chi^2=0,09$ ; $p=0,761$
Бронхиальная астма	5 (1,97%)	2 (1,61%)	$\chi^2=0,03$ ; $p=0,869$
Хронический тонзиллит	22 (8,66%)	8 (6,45%)	$\chi^2=0,56$ ; $p=0,456$
Хронический гайморит	7 (2,76%)	1 (0,81%)	$\chi^2=0,73$ ; $p=0,392$

нии дозы АСК было выявлено у 42 пациенток основной группы – 18,75%.

По результатам исследования уровня 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови у пациенток основной группы было установлено следующее: средняя концентрация 25(OH)D составила 22,53 нг/мл с межквартильным размахом 18,65–27,025 нг/мл, что классифицируется как недостаточность витамина D. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) выявлен у 82 пациенток (36,6%), недостаточность (20–29,9 нг/мл) – у 99 (44,2%). Оптимальный уровень 25(OH)D ( $\geq 30$  нг/мл) зафиксирован лишь у 43 обследованных женщин (19,2%).

Для оценки эффективности профилактической программы проведено исследование ангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1) факторов в II триместре беременности у 82 женщин (48 пациенток основной группы, 34 – контрольной). Полученные данные демонстрируют статистически значимые различия в профиле ангиогенных факторов между основной и контрольной группами. Концентрация плацентарного фактора роста (PIGF) в основной группе была статистически значимо выше (медиана – 367,18 нг/л [276,635–702,592]) по сравнению с контрольной группой (263,458 нг/л [228,517–513,013],  $p=0,028$ ,  $U=579,0$ ), что свидетельствует о положительном влиянии профилактической программы на плацентарную ангиогенную активность. В то же время уровень sFlt-1 не имел значимых межгрупп-

повых различий (основная группа – 7399,067 нг/л [5073,95–15963,67], контрольная – 7354,55 нг/л [5595,067–10551,33],  $p=0,898$ ;  $U=802,0$ ), что может указывать на избирательное воздействие программы преимущественно на механизмы, связанные с усилением ангиогенеза, а не на подавление антиангиогенных факторов. Наиболее клинически значимым результатом является снижение соотношения sFlt-1/PIGF в основной группе (20,185 [18,13–22,863]) по сравнению с контрольной (23,825 [19,63–30,16],  $p=0,006$ ;  $U=523,0$ ). Данный индекс является ключевым предиктором риска ПЭ и плацентарной дисфункции, и его уменьшение свидетельствует о потенциальном снижении вероятности развития акушерских осложнений у пациенток, включенных в профилактическую программу.

Анализ течения беременности и родов в сравниваемых группах отражен в таблице 3.

**Таблица 3** – Частота осложнений беременности и родов у обследованных женщин, абс, %

**Table 3** – Frequency of complications of pregnancy and childbirth in the examined women, abs, %

Акушерское осложнение	Основная группа, n=254	Контрольная группа, n=124	$\chi^2$ , p-уровень
Самопроизвольный выкидыш до 12 недель	8 (3,15%) *	12 (9,68%)	$\chi^2=7,09$ ; $p=0,009$
Самопроизвольный выкидыш 13–21/6 неделя	1 (0,39%) *	6 (4,84%)	$\chi^2=9,06$ ; $p=0,003$
Презклампсия	2 (0,79%) *	17 (13,71%)	$\chi^2=29,15$ ; $p=0,000$
Маловодие	28 (11,02%) *	29 (23,38%)	$\chi^2=9,95$ ; $p=0,002$
Вызванные беременностью отеки	63 (24,8%) *	46 (37,1%)	$\chi^2=6,14$ ; $p=0,013$
Вызванная беременностью гипертензия	16 (6,3%) *	18 (14,52%)	$\chi^2=6,87$ ; $p=0,009$
Вызванная беременностью протеинурия	29 (11,42%)	16 (12,9%)	$\chi^2=0,18$ ; $p=0,675$
Задержка роста плода	3 (1,18%) *	19 (15,32%)	$\chi^2=28,24$ ; $p=0,000$
Хроническая гипоксия плода	31 (12,2%) *	26 (20,97%)	$\chi^2=5,0$ ; $p=0,025$
Преждевременная отслойка плаценты	2 (0,79%) *	6 (4,84%)	$\chi^2=6,60$ ; $p=0,01$
Масса плода, г	3250+-150 *	2600+-125	$p=0,012$
Преждевременные роды	11 (4,33%) *	19 (15,32%)	$\chi^2=13,78$ ; $p=0,000$
Кесарево сечение	90 (35,43%) *	59 (47,58%)	$\chi^2=5,15$ ; $p=0,023$

Примечание – \* – различия с группой сравнения статистически значимые ( $p<0,05$ ).

Результаты исследования демонстрируют существенные различия в исходах беременности между группами. В основной группе наблюдалось достоверное снижение частоты самопроизвольных абортов: в первом триместре (3,15% против 9,68% в контрольной группе;  $\chi^2=7,09$ ;  $p=0,009$ ) и во втором триместре (0,39% против 4,84%;  $\chi^2=9,06$ ;  $p=0,003$ ).

Особенно выраженные различия отмечались в частоте ПЭ, которая в основной группе встречалась в 17 раз реже (0,79% против 13,71%;  $\chi^2=29,15$ ;  $p<0,001$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении гипертензивных расстройств (6,3% против 14,52%;  $\chi^2=6,87$ ;  $p=0,009$ ) и отечного синдрома (24,8% против 37,1%;  $\chi^2=6,14$ ;  $p=0,013$ ).

Показатели плацентарной функции также были значительно лучше в основной группе: маловодие встречалось в 2 раза реже (11,02% против 23,38%;  $\chi^2=9,95$ ;  $p=0,002$ ), ЗРП – в 13 раз реже (1,18% против 15,32%;  $\chi^2=28,24$ ;  $p<0,001$ ), а хроническая гипоксия плода – почти в 2 раза реже (12,2% против 20,97%;  $\chi^2=5,0$ ;  $p=0,025$ ).

Перинатальные исходы в основной группе оказались более благоприятными: средняя масса новорожденных была значимо выше ( $3250\pm150$  г против  $2600\pm125$  г;  $p=0,012$ ), частота преждевременных родов – в 3,5 раза ниже (4,33% против 15,32%;  $\chi^2=13,78$ ;  $p<0,001$ ), а показатель кесарева сечения снижен (35,43% против 47,58%;  $\chi^2=5,15$ ;  $p=0,023$ ).

### **Заключение**

Полученные данные убедительно подтверждают высокую клиническую эффективность предложенной профилактической программы в снижении частоты ПАО беременности. Внедрение данной программы позволило снизить частоту как ранних репродуктивных потерь (самопроизвольные выкидыши до и после 12 недель), так и тяжелых гестационных состояний, в числе которых ПЭ, гестационная гипертензия, отеки и маловодие. Снижение частоты ЗРП и преждевременных родов свидетельствует о мощном патогенетическом потенциале предложенной терапии в улучшении маточно-плацентарного кровотока и снижении выраженности фето-плацентарной недостаточности. Существенное увеличение средней массы тела новорожденных в основной группе указывает на улучшение нутритивной функции плаценты и более благоприятные условия внутриутробного развития плода. Одновременно отмечено снижение частоты кесаревых сечений, что можно рассматривать как косвенный маркер общего улучшения течения беременности и родов. Проведенное исследование подтверждает эффективность профилактической программы и в оптимизации ангиогенного баланса в II триместре беременности, что проявляется в значимом повышении PIIGF и снижении индекса sFlt-1/PIGF. Полученные результаты обосновывают целесообразность внедрения данной программы в клиническую

практику для снижения риска ПЭ и улучшения перинатальных исходов.

Включение микронизированного прогестерона в дозе 400 мг/сутки до 20 недель гестации с фертильного цикла обеспечивало формирование оптимального гормонального фона для успешной имплантации, а также способствовало иммуномодуляции в ранние сроки беременности, снижая риски субклинического воспаления и активации материнского цитотоксического иммунного ответа, ассоциированных с нарушениями инвазии трофобlasta. Назначение АСК в дозе 75–150 мг/сутки, начиная с 12-й недели беременности, осуществлялось дифференцированно с учетом параметров агрегатограммы (Aspi-test), что обеспечило таргетное антиромбоцитарное действие без увеличения риска геморрагических осложнений. Учитывая известную роль нарушения маточно-плацентарной перфузии в патогенезе ПАО, рациональное применение АСК на фоне дисфункции гемостаза представляется патогенетически обоснованным и клинически оправданным. Коррекция дефицита витамина D, доза которого подбиралась на основании исходного уровня 25(OH)D, позволила воздействовать на несколько важных механизмов: улучшение ангиогенеза, регуляцию систем врожденного и адаптивного иммунитета, снижение провоспалительного цитокинового профиля. Кроме того, достаточный уровень витамина D ассоциируется с пониженным риском ПЭ и ЗРП, что нашло подтверждение и в результатах настоящего исследования.

Предполагаем, что совместное применение данных препаратов усиливает общий положительный эффект за счет взаимодополняющих механизмов действия на ключевые звенья плацентации и развития беременности. Прогестерон и витамин D способствуют формированию иммунной толерантности, снижая активность провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Вместе они усиливают иммуносупрессивную среду, благоприятную для нормального прикрепления эмбриона и развития плаценты. Прогестерон улучшает ангиогенез и васкуляризацию, а АСК предотвращает тромбоз и улучшает проходимость сосудов. Вместе они способствуют полноценному плацентарному кровотоку и нормальному ремоделированию спиральных артерий. Таким образом, препараты не просто работают параллельно – они усиливают действия друг друга, воздействуя на разные, но взаимосвязанные патогенетические механизмы: воспаление, тромбоз, ангиогенез, иммунный ответ и гормональную регуляцию. Это делает программу не просто многофакторной, а именно синергетически эффективной, что увеличивает ее потенциал в снижении риска ПАО у женщин высокой группы риска.

Внедрение персонализированной профилактики, ориентированной на клинико-лабораторные характеристики пациентки, позволяет значительно улучшить исходы беременности за счет снижения частоты ПАО.

**Литература**

1. Минаева, Е. А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 236-240. – doi: 10.26442/20795696.2021.3.200960. – edn: QCKLXK.
2. Ananth C. V. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption // Semin Perinatol. – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 131-2. – doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.001.
3. Parker, S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations / S. E. Parker, M. M. Werler // Semin Perinatol. – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 133-138. – doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.004.
4. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, О. С. Филиппов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 64-74. – doi: 10.18565/aig.2021.4.64-74. – edn: JDHBRW.
5. Посисеева, Л. В. Задержка роста плода: причины и факторы риска / Л. В. Посисеева, О. Ю. Киселева, М. В. Глик // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 92-99. – doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99. – edn: KERKLZ.
6. Хурасева, А. Б. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики / А. Б. Хурасева, И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4, № 33. – С. 25-30. – doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-25-30. – edn: GURQJL.
7. Halliday, H. L. Neonatal management and long-term sequelae / H. L. Halliday // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 871-880. – doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.06.005.
8. Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies / H. Mendez-Figueroa, V. T. Truong, C. Pedroza, S. P. Chauhan // Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 323-332. – doi: 10.1055/s-0036-1586502.
9. Серенко, К. А. Клинико-экономический анализ профилактики преэклампсии / К. А. Серенко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 1025-1047. – doi: 10.24412/2312-2935-2024-1-1025-1047. – edn: BCJGXS.
10. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, А. Г. Коноплянников, М. А. Симухина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 4(22). – С. 25-30. – doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002. – edn: XZJZN.
11. Эристова, С. Х. Методы доклинической диагностики преэклампсии. Сравнение биохимических и инструментальных методов исследования / С. Х. Эристова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 128-131. – doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131. – edn: VNNHVO.
12. Ma'ayeh, M. Prevention of preeclampsia / M. Ma'ayeh, M. M. Costantine // Semin Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. 101123. – doi: 10.1016/j.siny.2020.101123.
13. Минаева, Е. А. Сравнительный анализ различных схем профилактики плацента-ассоциированных осложнений у женщин из группы высокого риска / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 83-89. – doi: 10.18565/aig.2022.150. – edn: GVBIXY.
14. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности / Е. Б. Ларина, Д. Б. Лозинская, Е. Ю. Бугеренко, О. Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 32-37. – doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-32-37. – edn: XGSEMB.
15. Клинико-патогенетическое обоснование двухэтапной профилактики преэклампсии у женщин высокого риска с применением инсулиносенситайзера для преконцепционной подготовки / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Э. М. Зуморина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 9. – С. 60-71. – doi: 10.18565/aig.2023.139. – edn: BTNTII.
16. Нутриенты и плацента-ассоциированные осложнения беременности / В. С. Чулков, Е. Г. Сюндюкова, Е. И. Московкина, Д. А. Русакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 2. – С. 40-46. – doi: 10.17116/rosakush2022202140. – edn: DSRRMF.
17. Эффективность применения микронизированного прогестерона в профилактике невынашивания беременности / Х. Хаддад, О. К. Молчанова, К. И. Ли [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3. – С. 108-111. – doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-1-108-111. – edn: LWJHAT.
18. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence / A. Coomarasamy, A. J. Devall, J. J. Brosens [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 223, № 2. – P. 167-176. – doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
19. Eid, J. Aspirin and Pravastatin for Preeclampsia Prevention in High-Risk Pregnancy / J. Eid, K. M. Rood, M. M. Costantine // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2023. – Vol. 50, № 1. – P. 79-88. – doi: 10.1016/j.ogc.2022.10.005.
20. Rolnik, D. L. Prevention of preeclampsia with aspirin / D. L. Rolnik, K. H. Nicolaides, L. C. Poon // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1108- S1119. – doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
21. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 613-622. – doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
22. Проблема аспириорезистентности в акушерстве / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, Л. В. Гутикова, Е. В. Зуховицкая // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 34-40. – doi: 10.34883/PI.2023.13.1.004. – edn: RPZMMS.
23. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta / J. S. Shin, M. Y. Choi, M. S. Longtine, D. M. Nelson // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1027-1034. – doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015.
24. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function / A. Vijayendra Chary, R. Hemalatha, M. Seshacharyulu [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2015. – Vol. 147. – P. 48-55. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020.
25. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function / A. Ganguly, J. A. Tamblyn, S. Finn-Sell [et al.] S // J Endocrinol. – 2018. – Vol. 236, № 2. – P. 93-103. – doi: 10.1530/JOE-17-0491.

**References**

1. Minaeva EA, Shmakov RG. Risk factors and prevention of placenta-associated diseases. *Gynecology*. 2021;23(3):236-240. doi: 10.26442/20795696.2021.3.200960. edn: QCKLXK. (Russian).
2. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):131-132. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.001.
3. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):133-8. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.004.
4. Sidorova IS, Nikitina NA, Filippov OS, Guseva EV, Ageev MB, Kokin AA. Current issues in preeclampsia: a ten-year analysis of maternal mortality. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(4):64-74. doi: 10.18565/aig.2021.4.64-74. edn: JDHBRW. (Russian).
5. Posiseeva LV, Kiseleva OYu, Glik MV. Fetal growth restriction: causes and risk factors. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2021;9(2):92-99. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99. edn: KERKLZ. (Russian).
6. Khurasev AB, Kuznetsova IV. Correlation of body weight at birth with risk of cardiovascular disease and possibility of cardiovascular prophylaxis. *Medical alphabet*. 2019;4(33):15-30. doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-25-30. edn: GURQL. (Russian).
7. Halliday HL. Neonatal management and long-term sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):871-880. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.06.005.
8. Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C, Chauhan SP. Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies. *Am J Perinatol*. 2017;34(4):323-332. doi: 10.1055/s-0036-1586502.
9. Serenko KA. Cost-effectiveness analysis of preeclampsia prophylaxis. *Current problems of health care and medical statistics*. 2024;(1):1025-1047. doi: 10.24412/2312-2935-2024-1-1025-1047. edn: BCJGXS. (Russian).
10. Savelyeva GM, Shalina RI, Konoplyannikov AG, Simukhina MA. Preeclampsia and eclampsia: new approaches in diagnosis and evaluation of severity. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2018;(4):25-30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002. edn: XZJZNB. (Russian).
11. Eristova SKh. Methods of preclinical diagnosis of preeclampsia. Comparison of biochemical and instrumental methods of examination. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(3):128-131. doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-3-128-131. edn: VNNHVO. (Russian).
12. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101-123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123.
13. Minaeva EA, Shmakov RG. Comparative analysis of different regimens for the prevention of placenta-associated complications in high-risk women. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(12):83-89. doi: 10.18565/aig.2022.150. edn: GVBIXY. (Russian).
14. Larina EB, Lozinskaya DB, Bugerenko EYu, Panina OB. Use of low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2016;15(5):32-37. doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-32-37. edn: XGSEMB. (Russian).
15. Tezikov YuV, Lipatov IS, Zumorina EM, Azamatov AR, Tyutyunnik VL, Kan NE, Chekalovets AL, Borisova AI, Golodnova AM. Clinical and pathogenetic rationale for two-stage prevention of preeclampsia in high-risk women using an insulin sensitizer for preconception preparation. *Obstetrics and gynecology*. 2023;9:60-71. doi: 10.18565/aig.2023.139. edn: BTNTII. (Russian).
16. Chulkov VS, Syundyukova EG, Moskovkina EI, Rusakova DA. Nutrients and placenta-associated pregnancy complications. *Russian Bulletin of an Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(2):40-46. doi: 10.17116/rosakush2022202140. edn: DSRRMF. (Russian).
17. Haddad KH, Molchanova OK, Li KI, Kyrtikov SI, Zokirova NM, Bekbayeva IV, Suleimanova ZhZh, Orazmuradova AA. Effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2021;9(S3):108-111. doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-1-108-111. edn: LWJHAT. (Russian).
18. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Carlo Di Renzo G, Hinshaw K, Mol WB, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
19. Eid J, Rood KM, Costantine MM. Aspirin and Pravastatin for Preeclampsia Prevention in High-Risk Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023;50(1):79-88. doi: 10.1016/j.ogc.2022.10.005.
20. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizuranson S, MacLagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
22. Ganchar EP, Kazhina MV, Gutikova LV, Zukhovichkaya EV. The problem of aspirin resistance in obstetrics. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2023;13(1):34-41. doi: 10.34883/PI.2023.13.1.004. edn: RPZMMS. (Russian).
23. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31(12):1027-1034. doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015.
24. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;147:48-55. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020.
25. Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Chan SY, Westwood M, Gupta J, Kilby MD, Gross SR, Hewison M. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018;236(2):93-103. doi: 10.1530/JOE-17-0491.

## COMPREHENSIVE APPROACH IN PREVENTION OF PLACENTA-ASSOCIATED COMPLICATIONS IN HIGH-RISK WOMEN

**E. P. Ganchar<sup>1</sup>, L. V. Gutikova<sup>1</sup>, M. V. Kazhina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

<sup>2</sup>*LLC "Women's Health Clinic", Grodno, Belarus*

---

*Placenta-associated complications such as preeclampsia, fetal growth restriction, placental insufficiency and miscarriage are one of the most important medical and social problems in obstetrics. The main pathogenetic mechanisms of these complications include trophoblast invasion disorders, endothelial dysfunction, oxidative stress and systemic inflammation. Current prevention methods are not effective enough, which determines the need to develop new preventive strategies.*

**Objective.** To evaluate the clinical effectiveness of a comprehensive preventive program including micronized progesterone, acetylsalicylic acid (ASA) and vitamin D in reducing the incidence of placenta-associated pregnancy complications in high-risk women.

**Material and methods.** A prospective study was conducted, which included 378 patients: 254 in the main group (received the preventive program) and 124 in the control group. The program included: micronized progesterone (400 mg/day) from the fertile cycle to 20 weeks of gestation; ASA at a starting dose of 75 mg/day from 12 weeks with subsequent dose adjustment (to 100 or 150 mg/day) based on the results of the aggregogram (ASPI test > 30 U); and correction of vitamin D levels based on the initial 25(OH)D level. The groups were comparable by age, obstetric and somatic history ( $p>0.05$ ). The levels of angiogenic (PIGF) and antiangiogenic (sFlt-1) factors in the 2nd trimester, as well as pregnancy outcomes, were assessed. Results. In the main group, 67.86% of patients showed a satisfactory response to ASA. Vitamin D deficiency/insufficiency was detected in 80.8% of women. The preventive program resulted in statistically significant improvement of the angiogenic profile: increased PIGF level ( $p=0.028$ ) and decreased sFlt-1/PIGF index ( $p=0.006$ ) in the 2nd trimester compared to the control group. The frequency of key complications significantly decreased in the patients of the main group: spontaneous abortions in the 1st ( $p=0.009$ ) and 2nd ( $p=0.003$ ) trimesters, preeclampsia ( $p<0.001$ ), fetal growth retardation ( $p<0.001$ ), premature birth ( $p<0.001$ ). The weight of newborns in the main group was significantly higher ( $3250\pm150$  g compared to the control group –  $2600\pm125$  g;  $p=0.012$ ).

**Conclusions.** Complex personalized prevention with micronized progesterone, dose-dependent ASA therapy and correction of vitamin D deficiency has shown high efficiency, reducing the incidence of placenta-associated complications, improving angiogenic balance and perinatal outcomes in high-risk women which justifies its introduction into clinical practice.

**Keywords:** preeclampsia, fetal growth restriction, miscarriage, acetylsalicylic acid, micronized progesterone, vitamin D, prevention.

**For citation:** Ganchar EP, Gutikova LV, Kazhina MV. Comprehensive approach in prevention of placenta-associated complications in high-risk women. Journal of the Grodno State Medical University. 2025;23(6):588-596. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-588-596>

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Ганчар Елена Петровна / Ganchar Elena, e-mail: lena-ganchar@rambler.ru,  
ORCID: 0000-0002-6003-2739

Гутикова Людмила Витольдовна / Gutikova Ludmila, ORCID: 0000-0003-1894-0810  
Кажина Мария Владимировна / Kazhina Maria

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

---

Поступила / Received: 10.09.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2025