



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.739>

Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацента-ассоциированных осложнений: систематический обзор и метаанализ

Р.В. Капустин^{1,2}, А.В. Киселева², Е.Н. Алексеенкова¹, Е.В. Коптева¹, Е.А. Корнюшина¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

Для контактов: Роман Викторович Капустин, e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Резюме

Цель: оценить эффективность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактике плацента-ассоциированных осложнений (ПАО) – преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода (ЗРП), внутриутробной гибели плода (ВГП) и отслойки плаценты (ОП) у женщин из группы высокого риска по развитию данных осложнений без тромбофилии и тромбоэмболических осложнений на основании систематического обзора и метаанализа публикаций последних 20 лет.

Материалы и методы. Поиск релевантных рандомизированных контролируемых исследований проводили в электронных базах данных (PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science и др.) за период с 2005 по 2025 гг. В метаанализ были включены 11 исследований с общим участием 1965 женщин. Первичными исходами были реализация ПЭ, ВГП, ОП и ЗРП. Для анализа использовали модели фиксированных эффектов, результаты представлены в виде относительного риска с 95 % доверительным интервалом.

Результаты. Применение НМГ ассоциировано со снижением риска ВГП (0,77 [0,65; 0,90]; $p = 0,001$), ОП (0,67 [0,52; 0,86]; $p = 0,002$) и реализации ПЭ (0,74 [0,62; 0,89]; $p = 0,001$). Не выявлено значимого влияния применения НМГ на риск развития ЗРП (0,93; [0,69; 1,25]; $p = 0,62$). В анализах исходов ВГП, ПЭ и ОП наблюдалась значительная гетерогенность ($I^2 > 60$

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

%). Оценка воронкообразных графиков не позволяет исключить потенциальный риск публикационной предвзятости и требует дальнейшего изучения опроса.

Заключение. Профилактическое применение НМГ у женщин с высоким риском ПАО без тромбофилии может снижать частоту таких осложнений как ПЭ, ВГП и ОП. Полученные результаты указывают на необходимость проведения многоцентровых исследований с последующим детальным анализом их результатов для определения целевой группы пациенток, для которых профилактическое применение НМГ с целью профилактики осложнений имеет клиничко-патогенетическое обоснование.

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, НМГ, плацента-ассоциированные осложнения, ПАО, преэклампсия, ПЭ, задержка роста плода, ЗРП, внутриутробная гибель плода, ВГП, отслойка плаценты, ОП

Для цитирования: Капустин Р.В., Киселева А.В., Алексеенкова Е.Н., Коптеева Е.В., Корнюшина Е.А. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацента-ассоциированных осложнений: систематический обзор и метаанализ. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.739>.

Use of low molecular weight heparins for the preventing placenta-associated complications: a systematic review and meta-analysis

Roman V. Kapustin^{1,2}, Aleksandra V. Kiseleva², Elena N. Alekseenkova¹,
Ekaterina V. Kopteeva¹, Ekaterina A. Kornyuushina¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg 199034, Russia;

²Saint Petersburg State University, Ministry of Health of the Russian Federation; 7/9; Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

Corresponding author: Roman V. Kapustin, e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Abstract

Aim: to evaluate the effectiveness of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in preventing placenta-associated complications (PAC), such as preeclampsia (PE), fetal growth restriction (FGR), intrauterine fetal death (IUFD) and placental abruption (PA), in women at high risk for these complications but without thrombophilia or thromboembolic disorders, based on a review and meta-analysis of publications released within the last twenty years.

Materials and Methods. A search for relevant randomized controlled trials was conducted in electronic databases (PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, etc.) spanning from 2005 to 2025. The meta-analysis included 11 trials involving a total of 1965 women. PE, FGR, IUFD, and

PA were considered as the primary outcomes. Fixed-effects models were used for analysis, and the results were presented as risk ratios with 95 % confidence intervals.

Results. LMWHs use was associated with a reduced IUFD risk (0.77 [0.65; 0.90]; $p = 0.001$), PA (0.67 [0.52; 0.86]; $p = 0.002$), and PE occurrence (0.74 [0.62; 0.89]; $p = 0.001$). No significant effect of LMWHs use on FGR risk was found (0.93 [0.69; 1.25]; $p = 0.62$). Considerable heterogeneity ($I^2 > 60\%$) was observed while analyzing IUFD, PE and PA. Funnel plot assessment did not rule out a potential risk of publication bias and requires further investigation.

Conclusion. Prophylactic LMWHs use in women at high risk for PAC without thrombophilia may reduce the incidence of complications such as PE, IUFD, and PA. These findings indicate the need for multicenter studies with detailed analyses to identify patient cohorts where prophylactic LMWHs use for complication prevention provides a clear clinical and pathogenetic rationale.

Keywords: low-molecular-weight heparins, LMWHs, placenta-associated complications, PAC, preeclampsia, PE, fetal growth restriction, FGR, intrauterine fetal death, IUFD, placental abruption, PA

For citation: Kapustin R.V., Kiseleva A.V., Alekseenkova E.N., Kopteeva E.V., Korniyushina E.A. Use of low molecular weight heparins for the preventing placenta-associated complications: a systematic review and meta-analysis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.739>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Плацента-ассоциированные осложнения (ПАО) – преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), внутриутробная гибель плода (ВГП), отслойка плаценты (ОП) связаны с нарушением ремоделирования спиральных артерий и активацией гемостаза, что служит теоретической основой для применения антикоагулянтов.	Placenta-associated complications (PAC) – preeclampsia (PE), fetal growth restriction (FGR), intrauterine fetal death (IUFD) as well as placental abruption (PA) are linked to impaired spiral artery remodeling and hemostasis activation, providing a rationale for anticoagulant therapy.
Предшествующие систематические обзоры давали противоречивые результаты из-за включения пациенток с тромбофилией и различными подходами к терапии.	Previous systematic reviews yielded conflicting results due to the inclusion of patients with thrombophilia and the use of varying therapeutic approaches.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Работа фокусируется на когорте женщин высокого риска без тромбофилии и венозных тромбоэмболических осложнений, что позволяет оценить эффект низкомолекулярных гепаринов (НМГ) вне классических показаний и уточнить их роль именно в профилактике ПАО.	The study focuses on a cohort of high-risk women without thrombophilia and venous thromboembolism allowing for evaluation of low-molecular-weight heparins (LMWHs) effect beyond its classical indications and clarifying its role specifically in PAC prevention.
Проведен анализ различных плацента-ассоциированных исходов, показавший неодинаковую эффективность НМГ: выраженное влияние на одни осложнения при отсутствии эффекта на другие, что подчеркивает гетерогенность их патогенеза.	An analysis of various placenta-associated outcomes was conducted, revealing the heterogeneous LMWHs efficacy: a pronounced effect on certain complications while no effect on others, highlighting the heterogeneity of their pathogenesis.

Подчеркнута ограниченность существующей доказательной базы, включая гетерогенность исследований и возможную публикационную предвзятость, что обосновывает необходимость проведения более стандартизированных и крупных рандомизированных исследований.	The limitations of the existing evidence base have been highlighted, including the heterogeneity of studies and potential publication bias, which underscores the need for more standardized and large-scale randomized trials.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Полученные данные могут служить основанием для персонализированного назначения НМГ пациенткам с высоким риском ПЭ, ВГП и ОП, особенно при отягощенном акушерском анамнезе.	The data obtained can serve as a basis for personalized LMWHs prescription to patients with a high risk of PE, UIFD and PA, especially with a complicated obstetric history.

Введение / Introduction

Плацента-ассоциированные осложнения (ПАО), к которым принято относить аномалии прикрепления и расположения плаценты, преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП), внутриутробную гибель плода (ВГП) и отслойку плаценты (ОП), продолжают вносить существенный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность [1–3]. Несмотря на значительные успехи в области акушерства, эти состояния продолжают представлять собой серьезную клиническую проблему ввиду тяжелых, подчас отдаленных последствий для здоровья матери и ребенка. Характерной особенностью ПАО является высокий риск их повторного развития при последующих беременностях, что обуславливает необходимость поиска эффективных стратегий их профилактики [2].

В основе ПАО лежит нарушение процесса ремоделирования спиральных маточных артерий, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока с последующей плацентарной ишемией, окислительным стрессом и дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов. Одним из ключевых патофизиологических механизмов, усугубляющих это состояние, является активация системы гемостаза и образование микротромбов в плацентарном ложе. Именно этот процесс послужил теоретической предпосылкой для применения антикоагулянтной терапии с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока и предотвращения связанных с его нарушением осложнений [3].

Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) регламентировано в отношении профилактики венозных тромботических осложнений (ТЭО), но в настоящее время накапливаются данные о том, что их использование способствует также профилактике ПАО, особенно в группах высокого риска [1, 3, 4].

Низкомолекулярные гепарины рассматриваются как наиболее предпочтительные антикоагулянты в акушерской практике. В отличие от нефракционированного гепарина (НФГ), они обладают более предсказуемым фармакокинетическим профилем, удобной схемой применения (однократное введение в сутки), а также благоприятным профилем безопасности с низким риском гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза [5, 6]. Важнейшим

свойством НМГ является отсутствие прохождения через плацентарный барьер, что обеспечивает безопасность плода. Помимо антикоагулянтного эффекта, за НМГ признан ряд плейотропных свойств: противовоспалительное, антикомплементное, антиапоптотическое и проангиогенное действие, которые могут оказывать дополнительный положительный эффект на развитие плаценты [3].

Несмотря на убедительное патогенетическое обоснование, данные об эффективности НМГ для профилактики ПАО остаются противоречивыми. Результаты отдельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов значительно разнятся: некоторые демонстрируют выраженное снижение риска рецидива тяжелых осложнений, особенно у женщин с тромбофилиями; в то время как другие, в том числе крупные метаанализы индивидуальных данных пациенток, не выявляют значимой пользы для всей популяции в целом, за исключением подгруппы женщин с предыдущей ОП [1, 7, 8]. Эта неоднородность может быть обусловлена различиями в дизайне исследований, критериях включения, используемых препаратах и дозировках НМГ, а также в составе изучаемых популяций [4].

Учитывая широкое применение НМГ в акушерской практике, крайне важна объективная и всесторонняя оценка эффективности этого вмешательства. Существующие противоречия подчеркивают необходимость проведения нового систематического обзора и метаанализа, который включит современные исследования, проведет анализ в различных клинически релевантных подгруппах (например, в зависимости от вида профилактируемого и предыдущего осложнения, наличия факторов риска ПАО, срока начала терапии) и оценит влияние НМГ на каждый из исходов в отдельности.

Цель: оценить эффективность применения НМГ в профилактике ПАО – ПЭ, ЗРП, ВГП и ОП у женщин из групп высокого риска по развитию данных осложнений без тромбофилии и ТЭО на основании систематического обзора и метаанализа публикаций последних 20 лет.

Материалы и методы / Materials and Methods

Стратегия поиска / Search strategy

Поиск релевантных публикаций проводили в следующих электронных базах данных: PubMed, Embase, Web of Science, The Lancet, Scopus и eLibrary. Поиск охватывал период с 01.01.2005 по 01.06.2025. Поиск проводился по ключевым словам: «низкомолекулярные гепарины», «эноксапарин», «дальтепарин», «тинзапарин», «преэклампсия», «задержка роста плода», «внутриутробная гибель плода», «отслойка плаценты» (MeSH: “preeclampsia”, “placental abruption”, “fetal growth retardation”, “intrauterine fetal death”, “low molecular weight heparin”, “LMWH”, “heparin, low molecular weight”, “Dalteparin”, “Nadroparin”, “Tinzaparin”).

Также проводили ручной поиск ссылок в отобранных статьях и обзорах для выявления дополнительных исследований. Языковые ограничения не устанавливали.

Выбор исследований / Studies selection

В систематический обзор включали РКИ, опубликованные в рецензируемых журналах, в которых сообщалось об эффектах НМГ в отношении реализации ПАО при наличии факторов риска ПАО. Квази-рандомизированные и когортные исследования, а также исследования, в которых рассматривалось влияние НМГ на ПАО у беременных с наследственными и приобретенными формами тромбофилии, исключали из обзора. Исследования, в которые были включены пациентки с ТЭО в анамнезе в составе отдельных или смешанных групп, исключали из обзора. Отсутствие данных обследования на генетическую предрасположенность к нарушениям системы гемостаза не считали критерием исключения. Из обзора исключали исследования, в которых было невозможно применить поправку на использование иных препаратов для профилактики ТЭО в случае их назначения.

Извлечение данных / Data extraction

В разработанную заранее таблицу вносили информацию о названии публикации, авторах, дате публикации, дизайне исследования, характеристиках участников, вмешательстве (тип, срок начала, доза и режим терапии НМГ), исходах и результатах. Первичной конечной точкой считали развитие различных ПАО: ПЭ, ВГП, ЗРП, ОП.

Статистический анализ / Statistical analysis

Анализ данных проводили с помощью программы Review Manager (RevMan 5.4). Метаанализ проводили с использованием модели фиксированных эффектов для получения суммарного эффекта лечения в виде относительного риска (ОР; англ. relative risk, RR) или средней разницы (англ. mean difference, MD) с 95 % доверительным интервалом (ДИ; англ. confidence interval, CI). Эта модель подразумевает, что исследования, включенные в метаанализ, схожи друг с другом в отношении дизайна исследования, количества пациентов, методологии проведения, оценки результатов и других параметров. В модели с фиксированными эффектами вес любого исследования обратно связан с величиной обратной ошибки эффекта в исследовании и напрямую – с количеством включенных в исследование пациентов. Допущением модели является тот факт, что ничто, кроме количества пациентов, не может влиять на вес исследования [9]. Гетерогенность оценивалась с помощью критерия Хиггинса–Томпсона (I^2). Данная статистика указывает на процент гетерогенности, обусловленный ошибкой, не связанной с размером выборки: на ее основании гетерогенность считали низкой (до 25 %), умеренной (25–75 %) или высокой (75 % и выше) [10]. Результаты метаанализа представлены в соответствии с заявлением «Предпочтительные элементы отчета для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) [11].

Оценку риска систематической ошибки во включенных РКИ проводили с использованием инструмента Cochrane Risk of Bias 2.0, она охватывала следующие домены: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, ослепление участников и персонала, ослепление оценки исходов, неполные данные о результатах, избирательное освещение исходов и другие потенциальные источники смещения. Результаты визуализировали в виде графика (доля исследований с разным уровнем риска) и сводной таблицы для каждого из 11 включенных исследований.

Результаты / Results

Выбор исследований и их характеристики / Study selection and characteristics

Процесс идентификации исследований показан на рисунке 1.

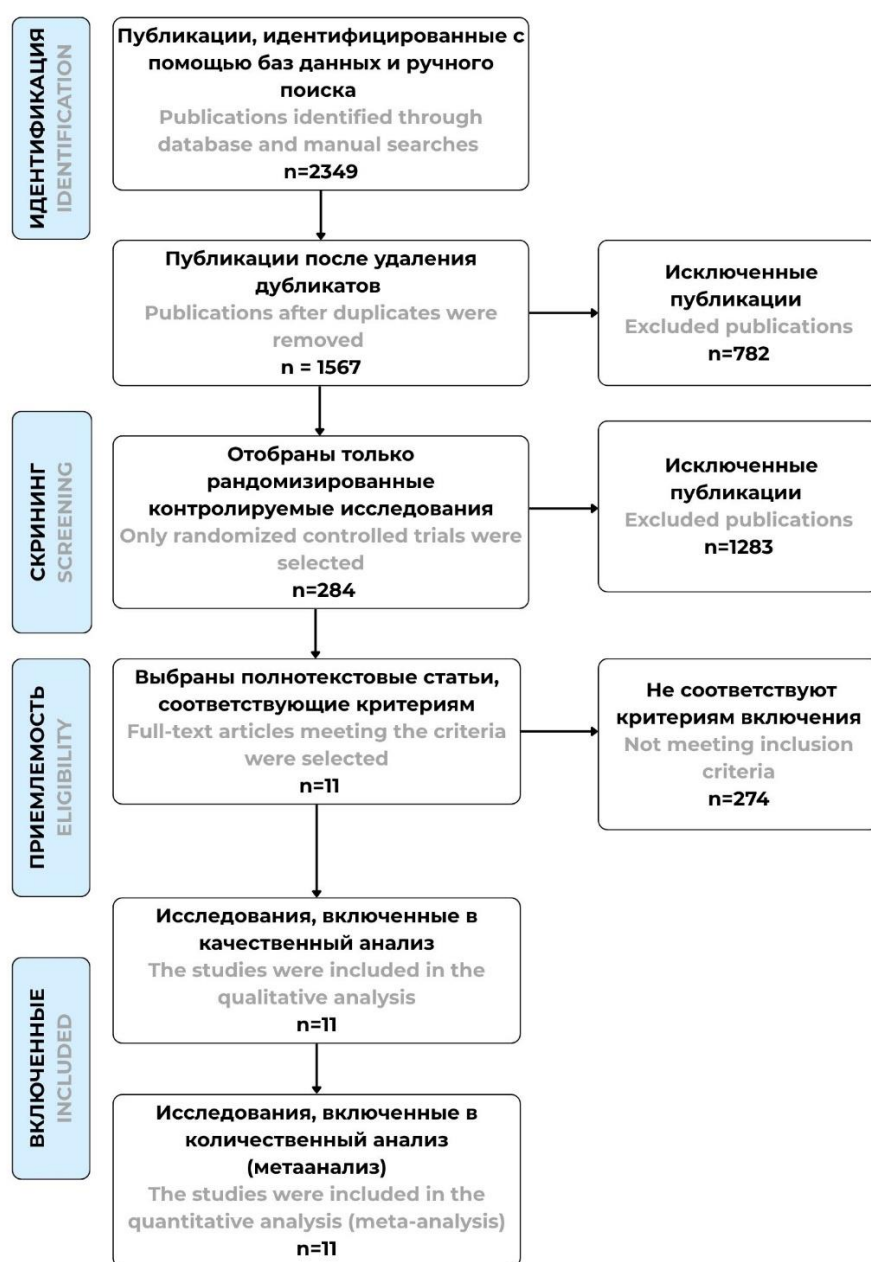


Рисунок 1. Блок-схема исследований PRISMA, включенных в систематический обзор.

Figure 1. PRISMA flowchart of studies identified for systematic review.

Были признаны релевантными и включены в метаанализ 11 исследований [7, 8, 12–20]. Всего 1965 женщин приняли участие. Основные характеристики 11 исследований, включающие автора исследования, год публикации, дизайн исследования, количество участников, критерии включения и исключения, назначенную терапию и сроки ее начала, режим и дозировку назначенных лекарственных препаратов, первичные и вторичные исходы, основные и дополнительные результаты, представлены в **Приложении 1**.

Синтез результатов исследований / Synthesis of study results

Первичная конечная точка: преэклампсия / Primary endpoint: preeclampsia

Метаанализ с данными 9 включенных РКИ показал (**рис. 2**), что у пациенток, принимавших НМГ, снижается риск ПЭ в сравнении с контрольной группой (OR = 0,74 [0,62; 0,89]; $p = 0,001$) с умеренной гетерогенностью ($I^2 = 63\%$; $p = 0,004$).

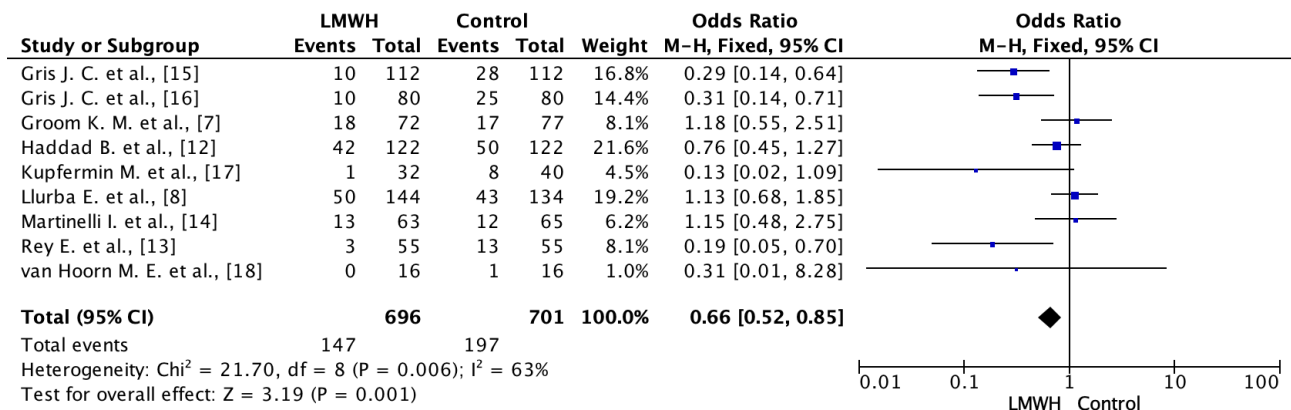


Рисунок 2. Влияние низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на риск преэклампсии: лесной график.

Примечание: События – число наступления первичного исхода (преэклампсии); Вес – вес исследования в метаанализе; М–Н (Mantel–Haenszel) – статистический метод расчета; Fixed – модель фиксированных эффектов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; Chi^2 – тест гетерогенности; df – степени свободы; P – значимость; I^2 – оценка гетерогенности (%); Z , P – общий статистически значимый эффект.

Figure 2. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on the risk of preeclampsia: forest plot.

Note: Events – the number of the primary outcome (preeclampsia) onset; Weight – meta-analysis study weight; M–H (Mantel–Haenszel) – statistical calculation method; Fixed – fixed effects model; 95 % CI – 95 % confidence interval; Chi^2 – heterogeneity test; df – degrees of freedom; P – significance; I^2 – heterogeneity score (%); Z , P – overall statistically significant effect.

Первичная конечная точка: задержка роста плода / Primary endpoint: fetal growth restriction

Метаанализ с данными 5 включенных РКИ показал (рис. 3), что у пациенток, принимавших НМГ, не снижался риск задержки внутриутробного развития плода (OR = 0,93 [0,69; 1,25]; $p = 0,62$) с незначительной гетерогенностью ($I^2 = 14\%$; $p = 0,32$).

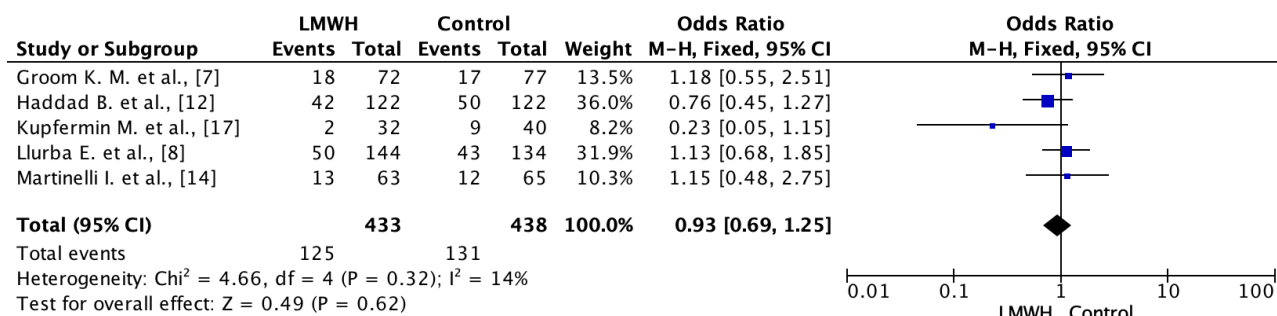


Рисунок 3. Влияние низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на риск задержки роста плода: лесной график.

Примечание: События – число наступления первичного исхода (преэклампсии); Вес – вес исследования в метаанализе; М–Н (Mantel–Haenszel) – статистический метод расчета; Fixed – модель фиксированных эффектов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; Chi^2 – тест гетерогенности; df – степени свободы; P – значимость; I^2 – оценка гетерогенности (%); Z , P – общий статистически значимый эффект.

Figure 3. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on fetal growth restriction risk: forest plot.

Note: Events – the number of the primary outcome (preeclampsia) onset; Weight – meta-analysis study weight; М–Н (Mantel–Haenszel) – statistical calculation method; Fixed – fixed effects model; 95 % CI – 95 % confidence interval; Chi^2 – heterogeneity test; df – degrees of freedom; P – significance; I^2 – heterogeneity score (%); Z , P – overall statistically significant effect.

Первичная конечная точка: отслойка плаценты / Primary endpoint: placental abruption

Метаанализ с данными 8 включенных РКИ показал (рис. 4), что у пациенток, принимавших НМГ, снижается риск отслойки плаценты (OR = 0,67 [0,52; 0,86]; $p = 0,002$) со значительной степенью гетерогенности ($I^2 = 67\%$; $p = 0,003$).

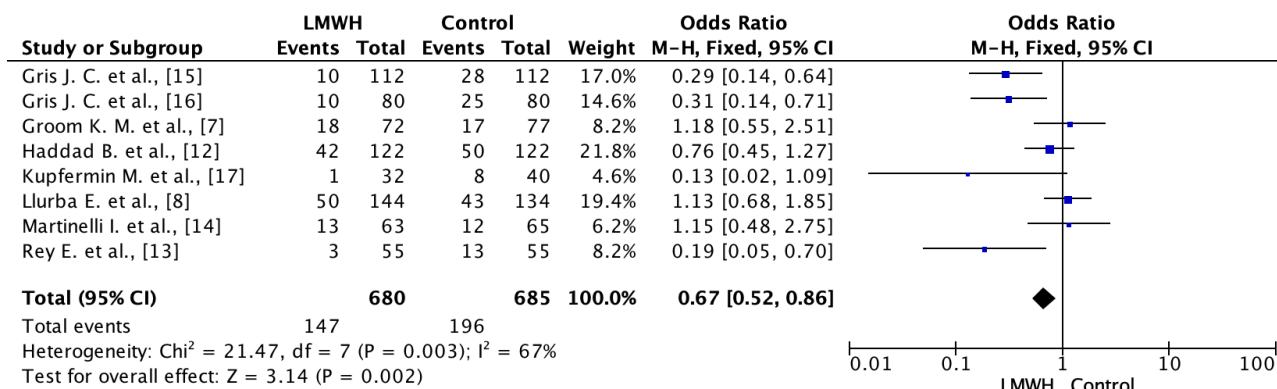


Рисунок 4. Влияние низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на риск отслойки плаценты: лесной график.

Примечание: События – число наступления первичного исхода (преэклампсии); Вес – вес исследования в метаанализе; М–Н (Mantel–Haenszel) – статистический метод расчета; Fixed – модель фиксированных эффектов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; Chi² – тест гетерогенности; df – степени свободы; P – значимость; I² – оценка гетерогенности (%); Z, P – общий статистически значимый эффект.

Figure 4. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on placental abruption risk: forest plot.

Note: Events – the number of the primary outcome (preeclampsia) onset; Weight – meta-analysis study weight; М–Н (Mantel–Haenszel) – statistical calculation method; Fixed – fixed effects model; 95 % CI – 95 % confidence interval; Chi² – heterogeneity test; df – degrees of freedom; P – significance; I² – heterogeneity score (%); Z, P – overall statistically significant effect.

*Первичная конечная точка: внутриутробная гибель плода / Primary endpoint:
intrauterine fetal death*

Метаанализ 7 РКИ показал (рис. 5), статистически значимое снижение риска ВГП у пациенток, получавших НМГ, по сравнению с контрольной группой (OR = 0,77 [0,65; 0,90]; p = 0,001). Вместе с тем наблюдалась выраженная гетерогенность между исследованиями (I² = 73 %; p < 0,0001).

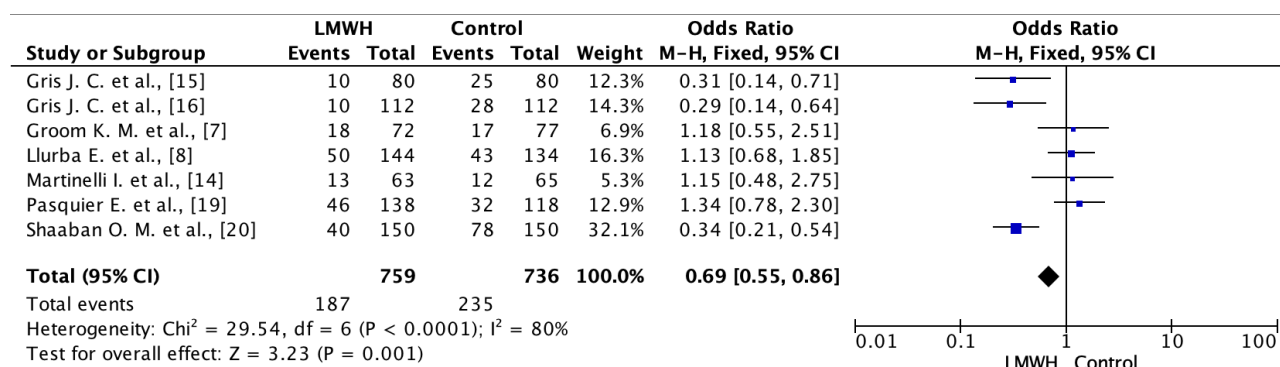


Рисунок 5. Влияние низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на риск внутриутробной гибели плода: лесной график.

Примечание: События – число наступления первичного исхода (преэклампсии); Вес – вес исследования в метаанализе; М–Н (Mantel–Haenszel) – статистический метод расчета; Fixed – модель фиксированных эффектов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; Chi² – тест гетерогенности; df – степени свободы; P – значимость; I² – оценка гетерогенности (%); Z, P – общий статистически значимый эффект.

Figure 5. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on intrauterine fetal death risk: forest plot.

Note: Events – the number of the primary outcome (preeclampsia) onset; Weight – meta-analysis study weight; М–Н (Mantel–Haenszel) – statistical calculation method; Fixed – fixed effects model; 95 % CI – 95 % confidence interval; Chi² – heterogeneity test; df – degrees of freedom; P – significance; I² – heterogeneity score (%); Z, P – overall statistically significant effect.

Для оценки наличия публикационных смещений во включенных в обзор исследованиях применен графический анализ воронкообразных диаграмм (рис. 6) с использованием величины относительного риска (OR) и стандартной ошибки (SE).

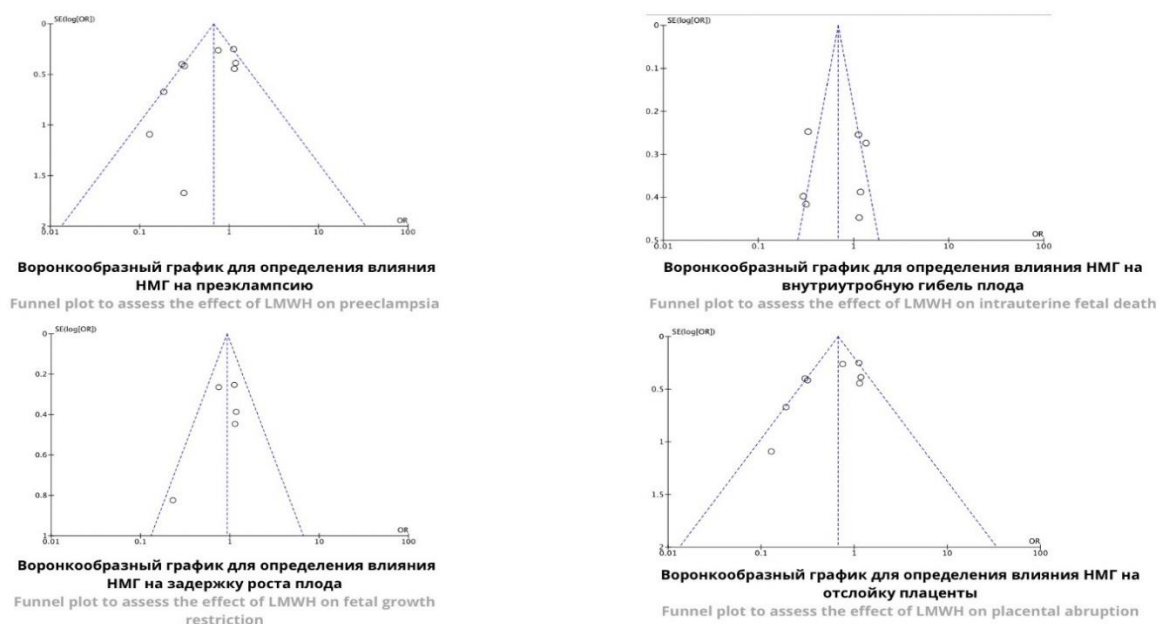


Рисунок 6. Воронкообразные графики для определения влияния низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на преэклампсию (ПЭ), внутриутробную гибель плода (ВГП), задержку роста плода (ЗРП), отслойку плаценты (ОП).

Примечание: OR – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; SE(log[OR]) – стандартная ошибка логарифма отношения шансов (определяет более и менее точные и крупные исследования).

Figure 6. Funnel plots to determine effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on preeclampsia (PE), intrauterine fetal death (IFD), fetal growth restriction (FGR), and placental abruption (PA).

Note: OR – odds ratio; SE – standard error; SE(log[OR]) – standard error of the logarithm of the odds ratio (determines more and less accurate and large studies).

На воронкообразной диаграмме относительного риска развития ПЭ, ОП, ВГП, ЗРП большинство исследований сконцентрированы в верхней части графика. В средней и нижней части графика отсутствуют результаты справа от срединной линии, отражающей средний размер эффекта. Наблюдаемая асимметрия графика может указывать на возможную публикационную предвзятость, когда исследования, не показавшие положительного эффекта НМГ, могли остаться неопубликованными. Это заставляет с осторожностью относиться к обобщенной оценке положительного эффекта терапии НМГ.

Оценка риска систематической ошибки во включенных РКИ проводилась с использованием инструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 и охватывала домены генерации случайной последовательности, сокрытия распределения, ослепления участников и персонала,

ослепления оценки исходов, полноты данных о результатах, избирательного освещения исходов и других потенциальных источников смещения. Сводные результаты оценки представлены на рисунке 7.



	Генерация случайной последовательности смещения (смещение выбора)	Скрытие распределения (смещение выбора)	Ослепление участников и персонала (смещение производительности)	Ослепление оценки исходов (ошибка обнаружения)	Полнота данных о результатах (ошибка из-за случайного выбывания)	Избирательное освещение исходов (смещение регистрации результатов)	Другие потенциальные источники
Gris J.C. et al, 2011 [15]	+	+	-	+	+	?	+
Gris J.C. et al, 2010 [16]	+	+	-	+	+	?	+
Groom K.M. et al, 2017 [7]	+	+	-	-	+	?	+
Haddad B. et al, 2016 [12]	+	-	-	+	+	?	+
Kupferminc M. et al, 2011 [17]	?	-	?	+	+	+	?
Llurba E. et al, 2020 [8]	+	?	-	-	?	?	?
Martinelli I. et al, 2012 [14]	+	+	-	+	+	?	+
Pasquier E. et al, 2015 [19]	+	+	+	+	+	?	+
Rey E. et al, 2009 [13]	+	+	-	+	+	?	+
Shaaban O.M. et al, 2017 [20]	+	+	-	+	+	?	+
van Hoorn M.E. et al, 2016 [18]	?	+	+	?	?	+	?

Рисунок 7. Графики для визуализации оценки риска смещений.

Figure 7. Plots for visualizing the assessment of risk of bias.

В большинстве включенных исследований использованы адекватные методы генерации случайной последовательности, что позволило классифицировать риск смещения выбора (англ. selection bias) в данном домене как низкий. В ряде публикаций метод рандомизации был описан недостаточно подробно, в связи с чем риск смещения оценивался как неясный.

Большинство исследований имели открытый дизайн. Однако, учитывая объективный характер первичных исходов (ПЭ, ЗРП, ВГП, ОП), риск систематической ошибки, связанный с отсутствием ослепления участников, персонала и оценки исходов, был расценен как неясный.

Анализ полноты данных показал, что в большинстве исследований доля выбывших участниц была низкой и сопоставимой между группами. В отдельных исследованиях отсутствие детальной информации о причинах выбывания обусловило неясную оценку риска ошибки из-за случайного выбывания участниц (англ. attrition bias).

Оценка избирательного освещения исходов не выявила явных признаков селективной публикации результатов, однако отсутствие доступных протоколов для ряда исследований ограничивало возможность окончательной верификации, что обусловило классификацию риска смещения регистрации результатов (англ. reporting bias) как неясного.

В целом, по большинству доменов риск систематической ошибки во включенных исследованиях оценивался как низкий или неясный, без преобладания доменов с высоким риском смещения.

Обсуждение / Discussion

Основные выводы / Key findings

Проведенный анализ современных литературных данных демонстрирует неоднозначность и сложность вопроса о применении НМГ для профилактики ПАО у беременных из групп высокого риска по развитию данных осложнений.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у женщин без тромбофилии применение НМГ способствует снижению риска возникновения ПЭ, ВГП и ОП. Однако влияние НМГ на профилактику задержки внутриутробного развития плода остается противоречивым. Результаты не выявили статистически значимого преимущества рутинного назначения НМГ для предотвращения рецидива этого осложнения. Это ставит под сомнение универсальный подход к профилактике и подчеркивает гетерогенность патогенеза ЗРП.

Сравнение с существующей литературой / Comparison with available literature

Полученные в нашем метаанализе результаты позволяют занять определенную позицию в рамках существующей научной дискуссии о роли НМГ в профилактике ПАО. Сравнение с существующей литературой выявляет как зоны консенсуса, так и области методологических расхождений, требующих интерпретации.

Наши выводы о снижении риска ПЭ и ОП согласуются с данными систематического обзора и метаанализа М.А. Rodger с соавт. (2016) [1]. Этот метаанализ индивидуальных данных пациенток продемонстрировал пользу у женщин с анамнезом плацентарных осложнений, особенно в группе риска с предшествующей ОП или ранней ЗРП. Однако наш анализ выявил более выраженный и статистически значимый эффект в отношении ВГП. Это расхождение может быть объяснено тем, что в наш обзор вошли более поздние исследования, а также тем, что мы исследовали популяции пациенток без тромбофилии, где плеiotропные эффекты НМГ могли проявиться более отчетливо.

Наши выводы подтверждают результаты пилотного исследования J.-C. Gris с соавт. (2010), посвященного женщинам с отягощенным анамнезом по ОП [16], которое показало впечатляющее снижение риска ее повторного развития при последующих беременностях (12,5 % против 31,3 %). Наши результаты для указанного исхода (OR = 0,73) полностью согласуются с этими данными. Аналогично, работа М. Kupferminc с соавт. (2011) продемонстрировала значимое снижение частоты тяжелой ПЭ и ОП на фоне терапии НМГ [17], чему также соответствуют наши выводы.

Важно отметить роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) как ключевого средства профилактики ПЭ [21]. Во многих включенных в данный систематический обзор исследованиях АСК была препаратом сравнения или входила в схему терапии контрольной группы. Возникает гипотеза о большей эффективности комбинации НМГ с АСК, чем монотерапия АСК. Результаты нашего обзора, а также данные метаанализа М.А. Rodger с соавт. (2016) [1], свидетельствуют о том, что комбинация НМГ с АСК может принести дополнительную пользу, особенно у женщин с наиболее тяжелыми формами плацентарных осложнений в анамнезе (например, ОП). В то же время такие исследования, как В. Haddad с соавт. (2016) [12] и К.М. Groom с соавт. (2017) [7] не выявили преимуществ комбинации над АСК в целом. Таким образом, решение о добавлении НМГ к АСК, по-видимому, должно быть персонализированным и учитывать конкретный профиль риска пациентки, в первую очередь тип предшествующего осложнения.

Сильные стороны и ограничения / Strengths and limitations

Сильной стороной нашего исследования является включение релевантных РКИ, в которых целенаправленно оценивалось влияние НМГ на ПАО у женщин без тромбофилии, что позволило сфокусироваться на конкретной популяции. Проведенный анализ всех

ключевых исходов по отдельности предоставляет детальную картину эффективности НМГ и их влияния на ПАО.

Однако выявленная значительная гетерогенность в метаанализах по основным исходам (ПЭ, ВГП, ОП) ограничивает надежность суммарных оценок и указывает на влияние неучтенных факторов (применение разных препаратов НМГ и дозировок, разная продолжительность терапии).

Анализ воронкообразных графиков выявил признаки потенциальной публикационной предвзятости. Асимметрия графиков позволяет предположить, что небольшие исследования с отрицательными результатами могли быть не опубликованы, что могло привести к завышению суммарного эффекта. Общий объем выборки может быть недостаточным для выявления умеренных, но клинически значимых эффектов. Критерии диагностики ЗРП варьировались в разных исследованиях, что могло повлиять на сопоставимость результатов по этому исходу.

Ряд исследований, в которых была проанализирована возможность профилактики ВГП, не сообщает о сроках гибели плодов, их пороках развития и результатах кариотипирования, либо предоставляет только ограниченную информацию.

Неоднородность результатов и признаки систематической ошибки подчеркивают, что решение о назначении НМГ должно приниматься индивидуально. Положительный эффект наиболее выражен в отношении такого ПАО, как ОП. Эффект в отношении ПЭ и ВГП хотя и статистически значим, требует интерпретации с учетом ограничений исследования.

Отсутствие эффекта в отношении ЗРП предполагает, что патогенез этого осложнения может в меньшей степени зависеть от тромбофилических механизмов, на которые нацелены НМГ, или же требует более раннего начала терапии, на этапе плацентации. Кроме того, при последующем анализе должны быть учтены сроки развития задержки внутриутробного роста, определяющие ее фенотип.

Проведенная оценка риска систематической ошибки свидетельствует о приемлемом методологическом качестве включенных РКИ. Отсутствие доминирующего высокого риска смещения по ключевым доменам поддерживает внутреннюю валидность полученных результатов.

Основными методологическими ограничениями являлись открытый дизайн исследований и неполнота отчетности по отдельным аспектам рандомизации и сокрытия распределения. Однако, учитывая объективный характер первичных исходов, влияние данных факторов на регистрацию событий и направление эффекта представляется ограниченным.

Таким образом, результаты метаанализа следует интерпретировать с учетом выявленных методологических особенностей, при этом полученные оценки эффекта

представляются устойчивыми в отношении направления воздействия, но требуют осторожности при количественной интерпретации величины эффекта. Для окончательного прояснения роли НМГ в профилактике ПАО необходимы новые крупные РКИ с унифицированными протоколами, стратифицированные по типам предыдущих осложнений, и включение в анализ данных неопубликованных исследований.

Заключение / Conclusion

Клиническое значение нашего обзора и полученных результатов важно с позиции внедрения в практику терапии НМГ для профилактики ПАО как у женщин с высоким риском, связанным с неблагоприятным акушерским анамнезом плацентарных осложнений (ранняя ПЭ, ЗРП, ВГП, ОП), так и у пациенток с высоким риском развития ПЭ по результатам комбинированного скрининга I триместра беременности.

Результаты метаанализа демонстрируют снижение риска развития ПАО, таких как ПЭ, ЗРП и ОП. Однако влияние НМГ на профилактику ЗРП остается дискуссионным. Проведение многоцентровых РКИ с последующим детальным анализом их результатов позволит определить целевую группу пациентов, у которых применение НМГ является клинко-патогенетически обоснованным методом профилактики ПАО.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.02.2026. В доработанном виде: 10.04.2026. Принята к печати: 21.04.2026. Опубликована: 29.04.2026.	Received: 16.02.2026. Revision received: 10.04.2026. Accepted: 21.04.2026. Published: 29.04.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Онлайн-контент	Online content
Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные на сайте журнала https://gynecology.su на странице публикации https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.739 .	The online version contains supplementary material available at the journal website https://gynecology.su at the paper webpage https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.739 .
Приложение 1. Характеристика включенных пациенток.	Appendix 1. Characteristics of included patients.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other

<p>другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.</p>	<p>rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.</p>
--	--

Литература:

1. Rodger M.A., Gris J.-C., de Vries J.I.P. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
2. van Rijn B.B., Hoeks L.B., Bots M.L. et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):723–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.044>.
3. Минаева Е.А., Шмаков Р.Г. Сравнительный анализ различных схем профилактики плацента-ассоциированных осложнений у женщин из группы высокого риска. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):83–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.150>.
4. Chen J., Huai J., Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06218-9>.
5. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
6. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium (Green-Top Guideline No.37a). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015. 40 p. Режим доступа: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>. [Дата обращения: 15.01.2026].
7. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al.; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):296.e1–296.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.014>.
8. Llurba E., Bella M., Burgos J. et al. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(11):824–33. <https://doi.org/10.1159/000509662>.

9. Тао Э.А., Надинская М.Ю., Суворов А.Ю. и др. Базовые аспекты мета-анализа. Часть 2. *Сеченовский вестник*. 2024;15(2):4–12. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14>.
10. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.
11. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
12. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al.; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1053–63. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001673>.
13. 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(1):58–64. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x>.
14. Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al.; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012;119(14):3269–75. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391383>.
15. Gris J.-C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053–61. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0340>.
16. Gris J.-C., Chauleur C., Faillie J.-L. et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):771–9. <https://doi.org/10.1160/TH10-03-0167>.
17. Kupfermink M., Rimon E., Many A. et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(2):123–6. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328343315c>.
18. van Hoorn M.E., Hague W.M., van Pampus M.G. et al.; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-

eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:168–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.011>.

19. Pasquier E., de Saint Martin L., Bohec C. et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 2015;125(14):2200–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610857>.
20. Shaaban O.M., Abbas A.M., Zahran K.M. et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):567–72. <https://doi.org/10.1177/1076029616665167>.
21. Xiong Z., Jiang S., Yuan Z. et al. Network meta-analysis: comparative efficacy of diverse aspirin dosages and heparin in mitigating placenta-mediated pregnancy complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;26(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-08525-9>.

References:

1. Rodger M.A., Gris J.-C., de Vries J.I.P. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
2. van Rijn B.B., Hoeks L.B., Bots M.L. et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.044>.
3. Minaeva E.A., Shmakov R.G. Comparative analysis of different regimens for the prevention of placenta-associated complications in high-risk women. [Srvnitel'nyj analiz razlichnyh skhem profilaktiki placenta-associirovannyh oslozhnenij u zhenshchin iz gruppy vysokogo riska]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;(12):83–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.150>.
4. Chen J., Huai J., Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06218-9>.
5. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
6. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium (Green-Top Guideline No.37a). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015.

- 40 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>. [Accessed: 15.01.2026].
7. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al.; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1–296.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.014>.
 8. Llurba E., Bella M., Burgos J. et al. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824–33. <https://doi.org/10.1159/000509662>.
 9. Tao E.A., Nadinskaia M.Yu., Suvorov A.Yu. et al. Basic aspects of meta-analysis. Part 2. [Bazovye aspekty meta-analiza. Chast' 2]. *Sechenovskij vestnik.* 2024;15(2):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14>.
 10. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.
 11. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 12. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al.; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053–63. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001673>.
 13. 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(1):58–64. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x>.
 14. Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al.; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119(14):3269–75. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391383>.
 15. Gris J.-C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053–61. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0340>.

16. Gris J.-C., Chauleur C., Faillie J.-L. et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):771–9. <https://doi.org/10.1160/TH10-03-0167>.
17. Kupferminc M., Rimon E., Many A. et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):123–6. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328343315c>.
18. van Hoorn M.E., Hague W.M., van Pampus M.G. et al.; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:168–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.011>.
19. Pasquier E., de Saint Martin L., Bohec C. et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 2015;125(14):2200–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610857>.
20. Shaaban O.M., Abbas A.M., Zahran K.M. et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):567–72. <https://doi.org/10.1177/1076029616665167>.
21. Xiong Z., Jiang S., Yuan Z. et al. Network meta-analysis: comparative efficacy of diverse aspirin dosages and heparin in mitigating placenta-mediated pregnancy complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;26(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-08525-9>.

Сведения об авторах / About the authors:

Роман Викторович Капустин, д.м.н. / **Roman V. Kapustin**, MD, Dr Sci Med. E-mail: kapustin.roman@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>. eLibrary SPIN-code: 7300-6260.

Александра Владимировна Киселева / **Aleksandra V. Kiseleva**.

Елена Николаевна Алексеенкова, к.м.н. / **Elena N. Alekseenkova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0642-7924>. eLibrary SPIN-code: 3976-2540.

Екатерина Вадимовна Коптева, к.м.н. / **Ekaterina V. Kopteva**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>. eLibrary SPIN: 9421-6407.

Екатерина Амировна Корнюшина, к.м.н. / **Ekaterina A. Kornyushina**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5918-2697>. eLibrary SPIN-code: 5844-1975.