

УДК 618.39:612.1:616-036

С.В. Демянюк

Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 29-34. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).2934

For citation: Demianiuk SV. (2024). The significance of thrombophilia as a risk factor of fetal loss syndrome. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 29-34. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.

Попри значні досягнення сучасного акушерства в дослідженні чинників перинатальних втрат і патологій, роль гемостазіологічних порушень у вагітних залишається недостатньо вивченою.

Мета — вивчити частоту і спектр тромбофілічних розладів у пацієнок із синдромом втрати плода.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 83 жінок фертильного віку від 21 до 42 років (у середньому — $30,86 \pm 5,02$ року) із синдромом втрати плода в анамнезі, які зверталися по медичну допомогу до акушерсько-гінекологічних стаціонарів м. Вінниці протягом 2017—2022 рр. Вивчено репродуктивну функцію: вік менархе, соматичний, гінекологічний і акушерський анамнез, результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії. Генетично зумовлені форми тромбофілії виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «SPSS 21».

Результати. Тромбофілію виявили в переважній більшості пацієнок із синдромом втрати плода (66,3%), у 63,3% пацієнок із ранніми викиднями, у 65,0% — із пізніми викиднями, у 66,7% — з антенатальною або ранньою неонатальною загибеллю плода. Найчастішими формами тромбофілії в пацієнок із синдромом втрати плода була гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (43,6%), циркуляція антифосфоліпідних антитіл (34,5%), гетерозиготна форма мутації V фактора (14,5%) і поліморфізму фібриногену (14,5%). З'ясовано, що серед жінок із ранніми викиднями найпоширенішою формою тромбофілії був антифосфоліпідний синдром, а в жінок із пізніми викиднями — генетичні форми тромбофілії.

Висновки. Враховуючи патогенетичну роль генетичних і набутих дефектів у системі гемостазу в розвитку репродуктивних втрат, слід обстежувати жінок із синдромом втрати плода в анамнезі на предмет наявності тромбофілії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, поліморфізм, синдром втрати плода, невиношування, ранні викидні, вагітність, фактори ризику.

The significance of thrombophilia as a risk factor of fetal loss syndrome

S.V. Demianiuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Despite significant advancements in modern obstetrics in understanding the factors contributing to perinatal loss and associated pathologies, the role of hemostatic disorders in pregnant women remains insufficiently studied.

Aim — to study the frequency and spectrum of thrombophilic disorders in patients with fetal loss syndrome (FLS).

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted involving 83 women of reproductive age (21 to 42 years; mean age: 30.86 ± 5.02 years) with a history of fetal loss syndrome who sought medical care at obstetric and gynecological hospitals in Vinnytsya between 2017 and 2022. Reproductive function was studied: age at menarche, somatic, gynecological, and obstetric history, and the results of thrombophilia gene polymorphism studies. Genetic forms of thrombophilia were identified using the polymerase chain reaction (PCR) method. Statistical analysis of the data was performed using the «SPSS 21» software.

Results. Thrombophilia was identified in the majority of patients with fetal loss syndrome (66.3%), accounting for 63.3% of cases in patients with early miscarriages, 65% in late miscarriages, and 66.7% in cases of antenatal or early neonatal fetal death. The most common forms of thrombophilia in patients with FLS included heterozygous polymorphism of PAI-1 (43.6%), circulating antiphospholipid antibodies (34.5%), heterozygous mutation of Factor V (14.5%), and fibrinogen polymorphism (14.5%). It was determined that the most common form of thrombophilia among women with early miscarriages was antiphospholipid syndrome, whereas in women with late miscarriages, genetic forms of thrombophilia predominated.

Conclusions. Given the pathogenic role of genetic and acquired defects in the hemostatic system in the development of reproductive losses, women with a history of fetal loss syndrome should be screened for thrombophilia.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Keywords: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, polymorphism, fetal loss syndrome, miscarriage, early miscarriages, pregnancy, risk factors.

Враховуючи динаміку зниження показника народжуваності в Україні в умовах воєнного часу і демографічної кризи, надзвичайно актуальним питанням є створення ефективних заходів попередження репродуктивних втрат.

Синдром втрати плода — це відносно новий термін, який означає два і більше самовільних викиднів у терміні 10 і більше тижнів вагітності (зокрема вагітність, що не розвивається), три і більше самовільних викиднів на преембріональній або ранній ембріональній стадії, коли заперечені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування, мертвонародження та неонатальна смерть унаслідок передчасних пологів або плацентарної недостатності [14,23]. За даними різних авторів, частота синдрому втрати плода становить від 2% до 55%, сягаючи 80% у першому триместрі вагітності.

Відкриття наприкінці ХХ ст. нових форм тромбофілії, зокрема, антифосфоліпідного синдрому та низки генетичних форм (мутація V фактора Лейдена, мутація протромбіну, дефіцит антитромбіну III, протеїну С, протеїну S тощо), а також дослідження молекулярних механізмів тромбофілії дали змогу встановити причини розвитку та особливості патогенезу репродуктивних втрат [2,6,8]. Так, F.E. Preston та співавт. у дослідженні за участю пацієнток із сімей зі спадковою тромбофілією й тромбозами виявлено значне підвищення ризику мертвонародження в носіїв найтяжчих форм тромбофілії (мутації таких генів, як фактора V Лейдена, протромбіну (G20210A) тощо) [15]. У метааналізі встановлено зв'язок двох і більше епізодів втрати вагітності з фактом носійства мутації гена фактора V Лейдена [16]. В одному з останніх метааналізів 2024 року показано асоціацію між поліморфізмом інгібітора активатора плазміногену-1 людини (PAI-1) та ризиком рецидивних втрат вагітності [13]. У низці досліджень виявлено збільшення ризику втрати плода через плацентарну недостатність з інфарктом плаценти в жінок із дефіцитом антитромбіну III, протеїну С або S [16,21].

Тромбофілії можуть виникати на всіх стадіях процесу згортання крові, який є результатом складної взаємодії формених елементів крові, факторів згортання та ендотелію, який має як антикоагулянтні, так і прокоагулянтні властивості. Під час вагітності тромбо-

генний потенціал цих порушень зростає через гіперкоагуляційний стан, спричинений фізіологічними змінами в організмі вагітної жінки [1]. Отже, у пацієнток із тромбофілією через наявність генетичних або набутих дефектів у системі гемостазу існує схильність до тромбозу і проявляється під час вагітності як макротромбоутворення у великих судинах, так і мікротромбоутворення з порушення мікроциркуляції в життєво важливих органах і в судинах матково-плацентарного кровоносного русла [11]. Тромбофілія може проявлятися при інвазії синцитіотрофобласта в материнські кровоносні артерії, що призводить до мікротромбозу в місці імплантації, а в подальшому до невдалої імплантації та втрати плода [7].

Рівень поширеності тромбофілії в медичній практиці оцінюють у 15–20% [9,24]. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), до якої медична спільнота має перейти до 2027 р., до тромбофілічних станів віднесено спадкову тромбофілію, набуту тромбофілію, вилучено антифосфоліпідний синдром як приватний випадок набутої тромбофілії та інші уточнені та не уточнені тромбофілічні розлади.

Узагальнені дані світової літератури свідчать, що серед причин невиношування вагітності, 40–62% випадків зумовлені дефектами гемостазу, при тому в першому триместрі цей показник сягає 80% [13,24]. Водночас, попри значні досягнення сучасного акушерства в дослідженні чинників перинатальних втрат і патологій, роль гемостазіологічних порушень у вагітних залишається недостатньо вивченою, що й обумовило мету дослідження.

Мета дослідження — вивчити частоту та спектр тромбофілічних розладів у пацієнток із синдромом втрати плода для визначення можливостей корекції гемостазіологічних порушень і зниження гестаційних ускладнень в жінок цієї категорії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 83 жінок фертильного віку від 21 до 42 років (у середньому ($M \pm \sigma$) — $30,86 \pm 5,02$ року) із синдромом втрати плода в анамнезі, які звернулися по медичну допомогу до акушерсько-гінекологічних стаціонарів м. Вінниці протягом 2017–2022 рр.

Критеріями залучення до дослідження слугувала наявність в анамнезі:

1) >1 самовільного викидня в терміні 10 і більше тижнів вагітності (зокрема, вагітність, що не розвивається);

2) >3 самовільних викиднів на преембріональній або ранній ембріональній стадії, коли спростовані анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування;

3) мертвонародження;

4) неонатальної смертності унаслідок передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності.

Критеріями незалучення були:

1) хромосомні аберації;

2) анатомічні дефекти;

3) виражені ендокринні порушення;

4) чоловічий фактор безпліддя в жінок із преембріональними втратами та невдачами екстракорпорального запліднення.

Під час аналізу медичної документації вивчено репродуктивну функцію: вік менархе, соматичний, гінекологічний та акушерський анамнез, результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії. Генетично зумовлені форми тромбофілії виявлено методом молекулярно-генетичного аналізу в три етапи: виділення ДНК, ампліфікація (методом полімеразної ланцюгової реакції), рестрикція.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичного пакету для медичних і біологічних досліджень («SPSS», версія 20, «IBM»). Дані наведено у вигляді середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$). Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), визначено співвідношення шансів (СШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими визнано відмінності за $p < 0,05$ (95-відсотковий рівень значущості).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Основні клініко-демографічні характеристики досліджуваної когорти жінок наведено в таблиці. Середній вік менархе становив $13,83 \pm 1,08$ року, усі жінки мали регулярний 25–35-добовий цикл, тривалість менструації становила від 3 до 7 днів.

З коморбідної соматичної патології найпоширенішими були патології сечовидільної си-

стеми — 27 (32,5%) випадків, щитоподібної залози — 19 (22,9%), варикозна хвороба — 16 (19,3%), захворювання молочних залоз (фіброаденоми, кісти) — 10 (12,0%), а також гемороїдальна хвороба — 10 (12,0%) випадків.

З перенесених гінекологічних захворювань були міома матки — 21 (25,3%) випадок, дисплазія шийки матки — 10 (12,0%) випадків, поліп ендометрія — 8 (9,6%) випадків.

У досліджуваній когорті жінок структура репродуктивних втрат була такою: самовільні ранні викидні — у 34 (41,0%) із 83 жінок; самовільні пізні викидні (після 12 тижнів вагітності) — у 12 (14,5%) жінок, завмерла вагітність у ранніх і пізніх термінах вагітності — відповідно у 26 (31,3%) і 8 (9,6%) жінок. Антенатальна загибель плода була в анамнезі в 4 (4,8%) обстежених жінок, рання неонатальна смерть — у 2 (2,4%) випадках унаслідок передчасних пологів (1 випадок) і тяжкої прееклампсії (1 випадок).

Тромбофілію виявили в переважній більшості обстежених жінок із синдромом втрати плода — 55 (66,3%) випадків, із них: у 38 (63,3%) із 60 жінок із ранніми викиднями, у 13 (65%) із 20 жінок із пізніми викиднями, у 4 (66,7%) із 6 жінок з антенатальною або ранньою неонатальною загибеллю плода.

Найчастішими формами тромбофілії в досліджуваній когорті жінок із синдромом втрати плода були циркуляція антифосфоліпідних антитіл — у 19 (34,5%) із 55 випадків, гетерозиготна форма мутації V фактора та поліморфізму фібриногену — по 8 (14,5%) випадків, гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 — у 24 (43,6%) випадках.

З'ясовано, що серед жінок із ранніми викиднями найпоширенішою формою тромбофілії був антифосфоліпідний синдром — 17 (44,7%) із 38 випадків (СШ: 7,69; 95% ДІ: 1,57–37,75; $p = 0,006$), а в жінок із пізніми викиднями були генетичні форми тромбофілії — 12 (92,3%) із 13 випадків (СШ: 7,03; 95% ДІ: 1,02–58,95; $p = 0,043$).

Етіологія синдрому втрати плода є надзвичайно різноманітною та залежить від багатьох факторів. При цьому деякі з них безпосередньо призводять до закладання аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови щодо його нормального розвитку.

Серед причин переривання вагітності важливу роль відіграють порушення в системі гемостазу — генетично детерміновані та набуті

Основні клініко-демографічні характеристики досліджуваної когорти жінок (n=83) Таблиця

Показник	M±σ	абс. (%)
Вік, років	30,86±5,02	-
Проживання в місті	-	56 (67,5)
Одружена	-	74 (89,2)
Маса тіла, кг	65,61±15,63	-
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	23,69±5,31	-
Наявність коморбідної соматичної патології:		
патологія сечовидільної системи	-	40 (48,2)
патологія щитоподібної залози	-	27 (32,5)
варикозна хвороба	-	19 (22,9)
захворювання молочних залоз (фіброаденоми, кісти)	-	16 (19,3)
гемороїдальна хвороба	-	10 (12,0)
інші	-	10 (12,0)
Гінекологічні захворювання:		
міома матки	-	21 (25,3)
дисплазія шийки матки	-	10 (12,0)
поліп ендометрія	-	8 (9,6)

форми тромбофілій. На тлі тромбофілії внаслідок тромбозу судин мікроциркуляції та ішемії пошкоджується ендотелій та розвивається ендотеліальна дисфункція.

Протягом тривалого часу роль тромбофілії в патогенезі синдрому втрати плода розглядали лише з точки зору тромбоутворення в судинах плацентарного ложа. Проте на сьогодні розуміння цього питання значно розширилося. Насамперед патогенез невиношування вагітності в жінок із тромбофілічними станами пов'язаний із порушенням процесів імплантації бластоцисти і плацентации [7]. Розвиток і функціонування плаценти є складним процесом ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій, які можуть порушуватися за наявності розладів гемостазу. Так, гіпофібриноліз із десинхронізацією процесів фібринолізу та фібриноутворення може спричинити дефекти імплантації бластоцисти і порушення інвазії трофобласта. Своєю чергою, неповноцінна інвазія трофобласта в спіральні артерії викликає порушення плацентарної перфузії. Крім цього, генетично зумовлені та набуті порушення гемостазу не можуть не позначитися на регуляції запальних процесів. Ендотеліопатія, мікротромбози і стан гіпофібринолізу в подальшому спричиняють розвиток синдрому втрати плода, прееклампсії, плацентарної недостатності тощо. Протягом останніх років у генезі репродуктивних втрат також вивчають роль тромбофілії в плода [24].

Отримані нами результати свідчать, що тромбофілія виявлена в переважній більшості

(66,3%) випадків серед обстежених жінок із синдромом втрати плода, що співвідноситься з даними різних авторів щодо оцінювання ролі тромбофілії в структурі причин синдрому втрати плода на рівні 40–75% [5]. Зокрема, у жінок зі спадковими тромбофіліями вища загальна частота втрати плода підтверджена даними Європейського проспективного когортного дослідження тромбофілії (ЕРСОТ) (СШ: 1,35; 95% ДІ: 1,01–1,82) [15].

Найчастішими формами тромбофілії в досліджуваній когорті жінок із синдромом втрати плода є гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (43,6%) і циркуляція антифосфоліпідних антитіл (34,5%). За даними різних авторів, найчастішою серед набутих тромбофілічних станів є тромбофілія імунного генезу — антифосфоліпідний синдром [19], тоді як найчастішими серед спадкових тромбофілій є мутації фактора V Лейдена і протромбінового гена, які разом становлять 50–60% спадкових (первинних) гіперакоагуляційних станів у представників європеїдної раси [10]. Як і в нашому дослідженні, інші випробування також показують дуже високий (близько 50%) рівень поширеності поліморфізму PAI-1 (4G/5G) у загальній популяції, з них 20–25% є гомозиготними 4G/4G «тромбогенного» генотипу. Це асоціюється з двократним збільшенням рівня PAI-1. На сьогодні доведено зв'язок цих генотипів із прееклампсією та іншими несприятливими результатами вагітності, проте, на думку більшості авторів, немає жодних доказів необхідності проведення тесту на PAI-1 полі-

морфізм як частини скринінгу на тромбофілію [20]. Також не рекомендовано проводити тестування на поліморфізми MTHFR (C677T, A1298C). Гомозиготність цього гена в жінок є відносно поширеною причиною помірно підвищеного рівня гомоцистеїну плазми, яка часто виникає у зв'язку з рівнями фолату сироватки на нижній межі норми. Високоякісні епідеміологічні дослідження не вказують на значне збільшення ризику тромбозів серед осіб, гомозиготних за поліморфізмом MTHFR [20].

У досліджуваній нами когорті з'ясовано, що серед жінок із ранніми викиднями найпоширенішою формою тромбофілії є антифосфоліпідний синдром (СШ: 7,69; 95% ДІ: 1,57–37,75), а в жінок із пізніми викиднями – генетичні форми тромбофілії, зокрема, гетерозиготність щодо двох найпоширеніших тромбофілій, фактора V Лейдена і протромбінового G20210A (СШ: 7,03; 95% ДІ: 1,02–58,95). Дані літератури підтверджують, що в разі набутих тромбофілій репродуктивні втрати реєструють переважно в терміні до 10 тижнів вагітності [3,22], тоді як вплив спадкових тромбофілій на ранні викидні є дискусійним. Так, більшість проспективних досліджень не підтверджують цього зв'язку [4,18], водночас метааналізи та ретроспективні дослідження показують помірний зв'язок між гетерозиготністю фактора V Лейдена (і, можливо, гетерозиготністю протромбінового G20210A, а також дефіцитом білків C і S) і втратою плода після 10 тижнів гестації і особливо для неповторних втрат плода після 20 тижнів гестації [10,12]. Уже цитоване вище дослідження ЕРСОТ показує статистично значущий лише ризик мертвородження в жінок зі спадковою тромбофілією (СШ: 3,6; 95% ДІ: 1,4–9,4), але не викидня (СШ: 1,27; 95% ДІ: 0,94–1,71) [15]. При цьому СШ для мертвородження в жінок із множинними тромбофіліями становить 14,3 (95% ДІ: 2,4–86,0), що вказує на дозозалежний ефект [15]. Отже, незважаючи на відмінності між окремими дослідженнями щодо зв'язку зі спадкових тромбофілій із синдромом втрати плода, усі вони, як і результати нашого дослідження, показують сильніший зв'язок між цими тромбофіліями і пізніми втратами вагітності.

У сучасній літературі також існують і парадоксальні спостереження щодо зниження ризику ранньої втрати вагітності в жінок зі спад-

ковими формами тромбофілії. Так, Н. Роуї та співавт. зазначають, що наявність однієї або більше спадкової тромбофільної мутації захищає від звичного невиношування до 10 тижнів вагітності (СШ: 0,55, 95% ДІ: 0,33–0,92 для однієї та СШ: 0,48, 95% ДІ: 0,29–0,78 для кількох мутацій, відповідно) [17]. І це не є абсолютно несподіваним, адже ранні терміни вагітності зазвичай асоціюються з низьким рівнем кисню (тиск кисню – $17 \pm 6,9$ мм рт. ст. і $60,7 \pm 8,5$ мм рт. ст. на 8–10-му тижнях і на 13-му тижні, відповідно), закупоркою трофобластом міжворсинчастого простору та низьким рівнем матково-плацентарного кровотоку. Кисень може чинити негативний вплив в ембріональному періоді. Отже, вплив материнської тромбофілії на матково-плацентарний кровотік негативно впливає в пізньому, а не в першому триместрі вагітності.

Висновки

Ендометриоз залишається актуальною та Тромбофілія виявляється в переважній більшості (66,3%) пацієнток із синдромом втрати плода, у 63,3% пацієнток із ранніми викиднями, у 65,0% – із пізніми викиднями, у 66,7% – з антенатальною або ранньою неонатальною загибеллю плода.

Найчастішими формами тромбофілії в пацієнток із синдромом втрати плода є гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (43,6%), циркуляція антифосфоліпідних антитіл (34,5%) і гетерозиготна форма мутації V фактора (14,5%) та поліморфізму фібриногену (14,5%).

З'ясовано, що серед жінок із ранніми викиднями найпоширенішою формою тромбофілії є антифосфоліпідний синдром (СШ: 7,69; 95% ДІ: 1,57–37,75; $p=0,006$), а в жінок із пізніми викиднями – генетичні форми тромбофілії (СШ: 7,03; 95% ДІ: 1,02–58,95; $p=0,043$).

Враховуючи патогенетичну роль генетичних і набутих дефектів у системі гемостазу в розвитку репродуктивних втрат, слід обстежувати жінок із синдромом втрати плода в анамнезі на предмет наявності тромбофілії.

Перспективою подальших досліджень є розроблення і впровадження в практику медичних закладів патогенетично обґрунтованих методів профілактики синдрому втрати плода.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasia JM. (2021). Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 115(3): 561-566. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.
- Athar A, Kashyap P, Khan S, Sattar RSA, Khan SA, Prasad S et al. (2024). Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages. *Obstet Gynecol Sci*. 67(5): 435-448. doi: 10.5468/ogs.22084.
- Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, Nelson-Piercy C. (2010). Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 19(1): 58-64. doi: 10.1177/0961203309347794.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr et al. (2005). The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 106(3): 517-524. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.
- Dubossarskaya ZM, Duka YM. (2011). Place of thrombophilia in structure of the syndrome of pregnancy loss. *Tavricheskyi medytsynsko-byolohycheskyi vestnyk*. 14(3): 75-77. [Дубоссарская ЗМ, Дюка ЮМ. (2011). Место тромбозии в структуре синдрома потери плода. *Таврический медицинско-биологический вестник*. 14(3): 75-77]
- Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, Abroun S, Razi B. (2020). Factor V Leiden 1691G > A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 18: 11. doi: 10.1186/s12959-020-00224-z.
- Floridon C, Nielsen O, Hølund B, Sweep F, Sunde L, Thomsen SG, Teisner B. (2000). Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta*. 21(8): 754-762. doi: 10.1053/plac.2000.0573.
- Frikha R, Turki F, Abdelmoula N, Rebai T. (2023). Maternal inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a Tunisian study and review of literature. *Afr Health Sci*. 23(4): 482-486. doi: 10.4314/ahs.v23i4.52.
- Kovacheva K, Ivanov P, Konova E, Simeonova M, Komsa-Penkova R. (2007). Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss. *Akush Ginekol (Sofia)*. 46(7): 10-16.
- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. (2004). Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 164(5): 558-563. doi: 10.1001/archinte.164.5.558.
- Kutteh WH, Triplett DA. (2006). Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 24(1): 54-66. doi: 10.1055/s-2006-931801.
- Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F et al. (2021). Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 36(5): 1213-1229. doi: 10.1093/humrep/deab010. P
- Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. (2024). Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. *Thromb J*. 22(1): 44. doi: 10.1186/s12959-024-00612-9.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 98(5): 1103-1111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J et al. (1996). Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 348(9032): 913-916. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04125-6.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. (2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 361(9361): 901-908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
- Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. (2004). Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 91(2): 290-295. doi: 10.1160/TH03-09-0596. PMID: 14961156.
- Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K et al. (2010). Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 115(1): 14-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
- Soto-Peleiteiro A, Gonzalez-Echavarrri C, Ruiz-Irastorza G. (2024). Obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 163; Suppl 1: S14-S21. doi: 10.1016/j.medcli.2024.05.001.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M et al. (2016). Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 41(1): 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M et al. (2006). Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study*. *Health Technol Assess*. 10(11): 1-110. doi: 10.3310/hta10110.
- Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM et al. (2018). Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 27(10): 1679-1686. doi: 10.1177/0961203318787032.
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. (2019). Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 39(3): 497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
- Zhuk SI, Us IV, Atamanchuk IM. (2012). Thrombophilias and miscarriage: a modern view of the problem. *Health of Ukraine*. 4(8): 28. [Жук СІ, Ус ІВ, Атаманчук ІМ. (2012). Тромбофілії та невиношування: сучасне бачення проблеми. *Здоров'я України*. 4(8): 28].

Відомості про автора:

Демянюк Світлана Валеріївна — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432)570-360. <https://orcid.org/0009-0001-5566-1389>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.