

Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода

В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, І. А. Усевич, В. В. Курочка, В. О. Половинка

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Актуальним питанням у сучасному акушерстві залишається покращення якості надання медичних послуг вагітним. На особливу увагу заслуговують жінки з перинатальними втратами, особливо у другій половині вагітності. Зміни у системі гемостазу – це невід’ємна частина розвитку вагітності. Тенденція до гіперкоагуляції має значну патогенетичну значущість і може бути причиною виникнення низки ускладнень – викидень у I триместрі вагітності та пре-еклампсія, передчасні пологи, антенатальна загибель плода (АЗП) – у II і III триместрах вагітності. Також вагітність є фоновим процесом для активації низки захворювань, зокрема спадкової тромбофілії.

Мета дослідження: оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період.

Матеріали та методи. Обстежено 72 жінки, з них 42 вагітні з АЗП (основна група) та 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду (контрольна група). Стан системи гемостазу вивчали методом стандартної коагулограми. D-димер визначали шляхом імунотурбометричного аналізу.

Для оцінювання стану системи гемостазу використовували такі біохімічні тести: прокоагулянтна ланка – вміст фібриногену та показники: протромбіновий індекс, активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), анцистроновий час (АЧ), розчинний фібриноген-мономерний комплекс (РФМК), фактор X (ФХ); для оцінювання антитромбінової системи визначали вміст антитромбіну-III (АТ-III), протеїну С; для характеристики стану фібринолітичної системи – вміст плазміногену, α_2 -антиплазміну, продуктів деградації фібриногену (ПДФ).

Також визначали маркери тромбофілії та антифосфоліпідні антитіла. У розродженні перевагу надавали природним пологовим шляхам. Під час пологів застосовували механічну компресію нижніх кінцівок за допомогою спеціальних компресійних панчох (ступінь компресії 2). Через 12 год після пологів розпочинали проводити тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами, препарат вибору – еноксапарин натрію. Через 48 год післяпологового періоду проводили порівняльний аналіз показників коагулограми для подальшого вирішення термінів проведення тромбопрофілактики.

Результати. Аналіз сімейного тромботичного анамнезу виявив фактори ризику у 12 (28,6%) пацієнток основної групи. У близьких родичів першої лінії відзначали наявність тромбозу периферійних вен – 5 (41,7%) випадків, інфаркт міокарда у віці до 45 років – 3 (25,0%) випадки, тромбоемболія легеневої артерії – 1 (8,3%) випадок, транзиторна ішемічна атака головного мозку – 3 (25,0%).

У контрольній групі тільки у 2 (6,6%) пацієнток у сімейному анамнезі у родичів першої лінії спостерігались випадки венозного тромбоемболізму. Аналіз згортальної системи демонструє достовірно вищі показники фібриногену (основна група – $5,3 \pm 0,2$ г/л, контрольна група – $4,3 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$), функціональної активності ФХ (основна група – $149,3 \pm 3,1\%$, контрольна група – $107,3 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$), РФМК (основна група – $15,9 \pm 1,2$ мкг/мл, контрольна група – $7,8 \pm 0,9$ мкг/мл; $p < 0,05$) та D-димеру (основна група – $4,4 \pm 0,25$ мкг/мл, контрольна група – $0,7 \pm 0,2$ мкг/мл; $p < 0,05$) у вагітних основної групи. Збільшення даних показників є предиктором тромбоутворення, активації згортання крові за внутрішнім шляхом зі зниженням антитромбінового резерву за рахунок ФХ.

Під час кореляційного аналізу була встановлена наявність сильного прямого зв'язку ($r = 0,8633$) між показниками РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення. Визначення маркерів до найбільш поширених видів тромбофілії демонструє домінування спадкових форм (протромбіну, Лейденська мутація, MTHFR) у 43% вагітних основної групи.

Упровадження запропонованого лікувального підходу сприяло достовірному зниженню середньої концентрації фібриногену через 48 год після пологів у породіль основної групи (основна група: до пологів – $5,3 \pm 0,2$ г/л, через 48 год після пологів – $3,9 \pm 0,3$ г/л; контрольна група: через 48 год після пологів – $3,2 \pm 0,2$ г/л; $p < 0,05$) у поєднанні з синергічним зниженням середніх показників РФМК (основна група: до пологів – $15,9 \pm 1,2$ мкг/мл, через 48 год після пологів – $6,2 \pm 0,2$ мкг/мл; контрольна група: через 48 год після пологів – $5,4 \pm 0,3$ мкг/мл; $p < 0,05$) та ФХ (основна група: до пологів – $149,3 \pm 3,1\%$, через 48 год після пологів – $103,1 \pm 3,6\%$; контрольна група: через 48 год після пологів – $117,1 \pm 4,1\%$; $p < 0,05$).

Висновки. У вагітних з антенатальною загибеллю плода (АЗП) підтверджено підвищення функції згортання крові. Завдяки запропонованому методу корекції порушень у системі гемостазу досягається зниження частоти післяпологового тромбоемболізму у жінок з АЗП, а також покращення основних показників системи гемостазу. Це попереджує виникнення хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові на тлі АЗП.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм, антенатальна загибель плода, еноксапарин натрію, тромбофілія.

Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death

V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, I. A. Usevych, V. V. Kurochka, V. O. Polovynka

The improvement of the providing medical services quality to pregnant women remains an urgent issue in modern obstetrics. Women with perinatal losses deserve special attention, especially in the second half of pregnancy. Changes in the hemostasis system are an integral part of the development of pregnancy. The tendency to hypercoagulation has significant pathogenetic significance and can be the cause of a number of complications – miscarriage in the I trimester of pregnancy and preeclampsia, premature birth, antenatal fetal death (AFD) – in the II and III trimesters of pregnancy. Also, pregnancy is a background process for the activation of a number of diseases, in particular hereditary thrombophilia.

The objective: to evaluate the changes in the hemostasis system in women with antenatal fetal death and the effectiveness of the use of low molecular weight heparins for the correction of disorders in the hemostasis system in this category of patients during childbirth and in the postpartum period.

Materials and methods. 72 women were examined, including 42 pregnant women with AFD (main group) and 30 pregnant women with a physiological course of pregnancy, childbirth and the postpartum period (control group). The state of the hemostasis system was studied using a standard coagulogram. D-dimer was determined by immunoturbometric analysis.

To assess the state of the hemostasis system, the following biochemical tests were used: procoagulant link – fibrinogen content and indicators: prothrombin index, activated partial thrombin time (APTT), thrombin time (TP), ancistrone time (AT), soluble fibrinogen-monomer complex (SFMC), factor X (FX); to evaluate the antithrombin system, the content of antithrombin-III (AT-III), protein C were determined; to characterize the state of the fibrinolytic system – the amount of plasminogen, α_2 -antiplasmin, fibrinogen degradation products (FDC).

Thrombophilia markers and antiphospholipid antibodies were also determined. The preference was given to vaginal childbirth. During childbirth, mechanical compression of the lower limbs was applied using special compression stockings (compression level 2). In 12 hours after delivery thromboprophylaxis with low molecular weight heparins was started, the drug of choice being enoxaparin sodium. After 48 hours of the postpartum period, a comparative analysis of coagulogram indicators was performed to further determine the timing of thromboprophylaxis.

Results. Analysis of family thrombotic anamnesis revealed risk factors in 12 (28.6%) patients of the main group. In close relatives of the first line, the presence of peripheral vein thrombosis was found – 5 (41.7%) cases, myocardial infarction under the age of 45 – 3 (25.0%) cases, pulmonary embolism – 1 (8.3%) case, transient ischemic attack of the brain – 3 (25.0%).

In the control group only 2 (6.6%) patients had a family history of venous thromboembolism in first-line relatives. The analysis of the coagulation system shows significantly higher fibrinogen values (the main group – 5.3 ± 0.2 g/l, the control group – 4.3 ± 0.1 g/l; $p < 0.05$), functional FX activity (the main group – $149.3 \pm 3.1\%$, control group – $107.3 \pm 2.7\%$; $p < 0.05$), SFMC (main group – 15.9 ± 1.2 $\mu\text{g/ml}$, control group – 7.8 ± 0.9 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$) and D-dimer (main group – 4.4 ± 0.25 $\mu\text{g/ml}$, control group – 0.7 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$) in pregnant women of the main group. An increase in these indicators is a predictor of thrombus formation, activation of blood coagulation by the internal pathway with a decrease in the antithrombin reserve due to FX.

During the correlation analysis, a strong direct relationship ($r = 0.8633$) was established between the indicators of SFMC and FX in the blood serum of pregnant women of the main group, the combination of which determines the tendency to clot formation. Determination of markers for the most common types of thrombophilia shows the dominance of hereditary forms (prothrombin, Leiden mutation, MTHFR) in 43% of pregnant women of the main group.

The implementation of the proposed treatment approach contributed to a significant decrease in the average concentration of fibrinogen 48 hours after delivery in postpartum women of the main group (main group: before delivery – 5.3 ± 0.2 g/l, after 48 hours after delivery – 3.9 ± 0.3 g/l; control group: 48 hours after delivery – 3.2 ± 0.2 g/l; $p < 0.05$) in combination with a synergistic decrease in the average indicators of SFMC (main group: before delivery – 15.9 ± 1.2 $\mu\text{g/ml}$, 48 hours after delivery – 6.2 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$; control group: 48 hours after delivery – 5.4 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$) and FX (main group: before delivery – $149.3 \pm 3.1\%$, after 48 hours after delivery – $103.1 \pm 3.6\%$; control group: after 48 hours after delivery – $117.1 \pm 4.1\%$; $p < 0.05$).

Conclusions. Increased coagulation function was confirmed in pregnant women with antenatal fetal death (AFD). Thanks to the proposed method of correcting disorders in the hemostasis system, a decrease in the frequency of postpartum thromboembolism in women with AFD is achieved, as well as an improvement in the main indicators of the hemostasis system. This prevents the emergence of a chronic form of the syndrome of disseminated intravascular blood coagulation which is developed in the cases of AFD.

Keywords: venous thromboembolism, antenatal fetal death, enoxaparin sodium, thrombophilia.

Несприятливі події у світі, а особливо у сучасній Україні, призводять до різкого зниження репродуктивного потенціалу населення. Згідно з міжнародними статистичними даними, частота втрати вагітності у світі коливається у межах 4,5–10% від загальної кількості підтверджених вагітностей, а частка пацієнток, що мають в анамнезі два і більше епізодів репродуктивних втрат, становить 1,9% [1, 2].

Актуального значення під час вагітності та пологів набувають зміни у системі гемостазу. Знання етіологічних факторів, розуміння патогенезу і клінічних проявів змін у системі гемостазу під час вагітності дає змогу лікарю вибрати оптимальний метод діагностики

та корекції ускладнень, що пов'язані з дисбалансом у системі гемостазу.

Кожна вагітна потребує мультидисциплінарної уваги фахівців під час гестації та пологів, особливо, якщо в анамнезі наявні фактори ризику розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ). При зверненні вагітної до жіночої консультації проводять оцінювання ризиків виникнення ВТЕ під час вагітності, пологів, післяпологового періоду за допомогою шкали оцінки ризику тромбозів [3, 4]. Визначення даного ризику зумовлене значною кількістю ускладнень, пов'язаних з порушеннями у системі гемостазу, а саме: викидень (на ранніх термінах вагітності), кровотечі, що не пов'язані з вагіт-

ністю (мутація Лейден – G1691A), передчасні пологи і антенатальна загибель плода (АЗП) [5].

Моніторинг системи гемостазу під час вагітності включає перевірку показників червоної крові, рівня тромбоцитів, активності прокоагулянтів VWF:Ag, FVIII під час першого візиту вагітної, у 28–34 тиж вагітності і безпосередньо перед пологами [6–8].

Проаналізувавши дані світової літератури, виявлено, що відсоток репродуктивних втрат залежить від:

- віку жінки, віку чоловіка (>40 років);
- національності (наприклад, серед представниць негроїдної раси втрати вагітності діагностують у 2–3 рази частіше порівняно з європейською);
- низького або високого індексу маси тіла;
- наявності викиднів в анамнезі, шкідливих звичок (алкоголь, наркотичні препарати, паління);
- стресу, впливу екології (викиди промислових речовин, пестициди) [9–11].

Також має значення відсутність адекватної прегравідарної підготовки (наявність хронічної інфекції, екстрагенітальна патологія). Проте слід зазначити, що майже у 40% випадків мертвонародження не знаходять етіологічного пояснення, особливо у пізніх термінах вагітності [12, 13].

Частота виникнення тромбоемболічних ускладнень у перинатальний період коливається у межах 2–5 випадків на 1000 пологів. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) виникає у 0,1 випадку на 1000 пологів у жінок віком до 35 років, а понад 35 років – 0,4 випадки на 1000 пологів [14–17]. Якщо порівнювати сумарно, то ВТЕ виникає у 0,95–1,8% усіх вагітних, на відміну від невагітних жінок. Показник материнської смертності при ВТЕ становить 1,08 випадків на 100 000 породіль і посідає четверте місце серед прямих причин смерті жінки [18, 19].

Високий ризик тромботичних ускладнень зумовлений, з одного боку, тим, що система гемостазу під час вагітності перебуває у високій претромботичній готовності, основними проявами якої є триада Вірхова: венозний стаз (утруднення венозного кровотоку за рахунок збільшеної матки), гіперкоагуляція (активація прокоагулянтної ланки, збільшення кількості тромбоцитів), пошкодження ендотелію (як результат гормонально індукованого зниження тону судин) [20, 21].

З іншого боку – існує низка причин, пов'язаних із системою гемостазу, що можуть призвести до ускладнень під час вагітності та у післяпологовий період. До цих патологій належать спадкові тромбофілії, антифосфоліпідний синдром, ятрогенні тромбофілії (внаслідок довготривалого вживання комбінованих оральних контрацептивів), патології серцево-судинної системи [22].

Під час вагітності спадкові тромбофілії можуть реалізовуватись у формі тромбозів, мікротромбозів з безсимптомним перебігом, що клінічно буде проявлятися у вигляді викиднів – у I триместрі вагітності, плацентарної дисфункції, прееклампсії, антенатальної загибелі плода – у II і III триместрах [23]. Сьогодні часто виявляють такі спадкові тромбофілії, як: мутація фактора V (Лейденська), генна мутація протромбіну G20210A, дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S. Від 10 до 30% незадовільного перебігу вагітності виникає внаслідок даних патологій [24, 25].

Проте рутинне проведення скринінгу тромбофілій не доцільне, оскільки даний вид обстеження є дорогим і не завжди за наявності гена мутації можуть виникати тромботичні ускладнення під час вагітності [26]. Відповідно призначати терапію тільки за цими показниками може бути неефективно і в деяких ситуаціях – небезпечно.

Окремим видом патології, що впливає на розлади у системі гемостазу, є гіпергомоцистеїнемія [27–29]. На відміну від спадкових тромбофілій, при гіпергомоцистеїнемії відсутні початкові зміни у системі гемостазу, розвиток симптомів пов'язаний з прогресуванням вагітності, внаслідок порушення синтезу ферментних систем, накопичення гомоцистеїну у плазмі крові, розвитку оксидантного стресу і порушення перфузії плаценти.

Королівський коледж акушерів-гінекологів Великої Британії розробив шкалу оцінки ризику виникнення ВТЕ у вагітних, роділь та породіль, ризик рекомендовано визначати усім вагітним. Ця методика апробована низкою провідних фахівців і застосована для профілактики низки ускладнень під час вагітності, пов'язаних з тромбозом [30–32]. До даної шкали входить 3 основні групи факторів:

- існуючі фактори ризику виникнення ВТЕ (дані анамнезу щодо тромбофілії, вік понад 35 років, ожиріння, паління, варикозне розширення вен),
- акушерські фактори ризику (прееклампсія, багатоплідна вагітність, кесарів розтин, антенатальна загибель плода),
- транзиторні фактори ризику (синдром гіперстимуляції яєчників, операції під час вагітності, інфекція тощо).

Згідно з даною настановою, рекомендовано пацієнткам з результатом ≥ 3 балів проводити заходи тромбопрофілактики [33].

Отже, з метою попередження репродуктивних втрат та збереження здоров'я жінки постає питання адекватної діагностики та вибору оптимального методу корекції порушень у системі гемостазу у жінок з АЗП.

Мега дослідження: оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з АЗП та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з АЗП та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період обстежено 72 жінки. З них: 42 пацієнтки з АЗП у терміні гестації 28–41 тиж, коли відбулась АЗП (основна група); 30 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду та доношеною вагітністю у терміні 37–41 тиж (контрольна група).

Дослідження проводили безпосередньо перед пологами, а в основній групі – при встановленні діагнозу АЗП з наступною індукцією пологів, порівняльну характеристику – у післяпологовий період в обох обстежуваних групах.

Критерії виключення: пацієнтки з вагітностями, що настали внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, з тяжкими розладами у системі гемостазу (коагулопатії), інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, вживання антикоагулянтів з прегравідарного періоду та пацієнтки із завмерлою вагітністю у терміні до 22 тиж.

Від усіх пацієнток отримано письмову згоду та їх проінформовано про зміст, мету і хід проведення даного дослідження.

Індекс маси тіла визначали за допомогою формули: маса тіла, поділена на зріст у квадраті. Вимірювали у $\text{кг}/\text{м}^2$. Біоценоз піхви визначали за допомогою методики «Фемофлор-16», тобто проводили розширене молекулярно-біологічне дослідження якісного та кількісного складу мікрофлори сечових шляхів у жінок з оцінюванням загальної бактеріальної маси, стану нормофлори та визначенням широкого спектра клінічно значущих умовно-патогенних мікроорганізмів.

Дослідження системи гемостазу проводили на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 у КНП «КМПБ №3» і КЛ «Феофанія». Дослідження затверджено етичною комісією при НМУ О. О. Богомольця (протокол № 159 від 20.06.2022 р.)

Стан системи гемостазу вивчали методом стандартної коагулограми. Показники коагулограми визначали за допомогою автоматичного коагулометра «Amelung Coagulometr KC4a» (Ірландія). Стан фібринолітичної системи вивчали за допомогою методу природного лізису згустку крові і ретракцію фібринового згустку – за тромботестом Котовщикової. Для визначення агрегації тромбоцитів і активності V-фактора згортання використовували аналізатор агрегації тромбоцитів AP2110 «Солар». D-димер визначали шляхом імунотурбометричного аналізу з використанням латексного реагенту «D-dimer-тест».

Для оцінювання стану системи гемостазу використовували такі біохімічні тести: прокоагулянтна ланка – вміст фібриногену та показники протромбінового індексу (ПІ), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), анцистронового часу (АЧ), претромбіну-I (ПР-I), розчинного фібриноген-мономерного комплексу (РФМК), фактора X (ФХ); для оцінювання антитромбінової системи визначали вміст антитромбіну-III (АТ-III) і протеїну С (ПС); для характеристики стану фібринолітичної системи ланки системи гемостазу – вміст плазміногену, α_2 -антиплазміну (α_2 -АП), ПДФ (продукти деградації фібриногену) – важливий та ранній маркер виявлення ДВЗ-синдрому.

Показники даних тестів оцінювали порівняно з аналогічними показниками у жінок групи контролю за відсутності обтяженого тромботичного анамнезу, з фізіологічним перебігом вагітності і пологів, народженою живою здоровою дитиною.

Визначення маркерів на наявність тромбофілії проводили шляхом алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції із подальшим виявленням за допомогою електрофорезу з 3% агарозним гелем. Антифосфоліпідні антитіла визначали за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), застосовуючи тест-системи Orgentec.

Гомоцистеїн визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реактивів «Axis-Shield» (Україна). Генетичні поліморфізми тромбофілії (протромбін, Лейденська мутація, MTHFR) – за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Перевагу у розродженні надавали пологам через природні пологові шляхи, кесарів розтин проводили виключно у ситуаціях, що загрожували життю та здоров'ю жінки.

На сьогодні в Україні немає затвердженого клінічного протоколу щодо ведення пацієнток з АЗП, тому у разі визначення основних маркерів порушення у системі гемостазу було вирішено застосовувати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Корекцію порушень у системі гемостазу у жінок з АЗП проводили за розробленою нами методикою.

Вона включала механічну компресію нижніх кінцівок із застосуванням компресійної білизни тип 2 під час пологів і у післяпологовий період. Медикаментозну профілактику проводили шляхом дворазового уведення еноксапарину натрію. Перша доза становила 40 мг, і її вводили підшкірно за підтвердження випадку АЗП, але не пізніше ніж за 12 год до розродження. Наступну дозу еноксапарину вводили не пізніше ніж через 48 год після пологів підшкірно у розрахунок дози 0,3 мг/кг маси тіла пацієнтки. Через 48 год після пологового періоду проводили порівняльний аналіз показників коагулограми для подальшого визначення термінів проведення тромбопрофілактики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок основної та контрольної груп варіював від 20 до 40 років, не мав достовірної різниці між групами і у середньому в основній групі становив $27 \pm 0,7$ року (у контрольній групі – $24 \pm 0,4$ року; $p > 0,05$). Під час збору анамнезу лише 16,7% в основній групі і 34,0% пацієнток у контрольній групі вважали себе практично здоровими, і під час проведення клініко-діагностичних заходів ознак екстрагенітальної патології не виявлено.

У той самий час у пацієнток основної групи виявлено значний відсоток жінок, що мали більше однієї екстрагенітальної патології, – 22 (52,4%) пацієнтки, що достовірно більше порівняно з контрольною групою – 7 (23,3%); $p < 0,005$. Даний факт можна розцінювати як предиктор для розвитку ускладнень під час вагітності, а саме – плацентарної недостатності та АЗП.

Привертає до себе увагу те, що вагома частка пацієнток основної групи мали ознаки серцево-судинної патології – 28 (66,7%) порівняно з контрольною групою, де показник достовірно нижчий – 3 (10,0%) пацієнтки ($p < 0,005$). Серед патологій серцево-судинної системи переважали: пролапс мітрального клапана, додаткова хорда, вегетосудинна дистонія, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок тощо.

Захворювання сечовидільної системи в основній групі діагностовано у 20 (47,6%) жінок, у контрольній групі – у 2 (6,6%). Патологію ендокринної системи мали 11 (26,2%) пацієнток основної групи: цукровий діабет 1-го та 2-го типів, метаболічний синдром, патологія щитоподібної залози; у контрольній групі не

відзначено даних патологій. Захворювання травного тракту (ТТ) і гепатобіліарної системи: основна група – 10 (23,8%) пацієнок, контрольна група – 4 (13,3%) пацієнтки.

Оцінка індексу маси тіла (ІМТ) продемонструвала недостовірну тенденцію до збільшення даного показника серед жінок основної групи – $25,3 \pm 0,6$ кг/м² (контрольна група – $24,2 \pm 0,4$ кг/м²; $p > 0,05$). На перший погляд – ІМТ в обох досліджуваних групах знаходиться у межах допустимих значень, але схильність до ожиріння зберігається у жінок з АЗП. Серед жінок основної групи у 10 (23,8%) випадках зареєстровано надмірну масу тіла (передожиріння).

Під час оцінювання біоценозу піхви виявлено, що 17 (40,5%) пацієнок основної групи мали II ступінь чистоти (контрольна група – 3 (10,0%); $p < 0,05$), у 4 (9,5%) пацієнок основної групи зареєстровано III ступінь чистоти піхви з переважанням кокової мікрофлори, *Escherichia coli*, *Candida spp.* та зменшеною кількістю лактобацил. Серед жінок контрольної групи патологічних типів мазка не виявлено.

Аналіз сімейного тромботичного анамнезу виявив фактори ризику у 12 (28,6%) пацієнок основної групи. У близьких родичів першої лінії відзначали наявність тромбозу периферійних вен – 5 (41,7%) випадків, інфаркту міокарда у віці до 45 років – 3 (25,0%) випадки, тромбоемболії легеневої артерії – 1 (8,3%) випадок, транзиторної ішемічної атаки головного мозку – 3 (25,0%) випадки. У контрольній групі тільки у 2 (6,6%) пацієнок у сімейному анамнезі у родичів першої лінії діагностували випадки ВТЕ.

Репродуктивну функцію оцінювали на підставі анамнестичних даних. У жінок обох досліджуваних груп достовірної різниці за паритетом не відмічено: в основній групі – 2,4, у контрольній групі – 2,1 ($p > 0,05$).

Під час оцінювання показників загального аналізу крові статистично достовірної різниці не спостерігалось. У 15 (35,6%) пацієнок основної групи виявлена анемія легкого і середнього ступенів, у контрольній групі – у 8 (26,7%) жінок відповідно ($p > 0,05$). Також

не відзначено достовірної різниці у кількості тромбоцитів у пацієнок досліджуваних груп (основна група – $208 \pm 5,4 \times 10^9$, контрольна група – $224 \pm 6,9 \times 10^9$; $p > 0,05$).

Під час аналізу агрегограми у пацієнок основної групи встановлено такі типи агрегації тромбоцитів: двофазний тип – у 19 (45,2%), необоротний тип – у 10 (23,8%), зворотний тип – у 7 (16,7%) та гіпоагрегативний тип – у 6 (14,3%) випадках. При додаванні адреналіну відбувається прискорення швидкості агрегації тромбоцитів, підвищення секреторних властивостей, збіг первинної і вторинної хвиль агрегації за рахунок реакції вивільнення і прискореного руху тромбоцитів. Отримані результати свідчать про дворазове збільшення ступеня агрегації, тобто схильність до виникнення тромбозів.

Відомості про систему гемостазу у вагітних під час госпіталізації до стаціонару демонструє табл. 1.

Середнє значення фібриногену знаходилось у межах фізіологічної норми, характерної для вагітності. У той самий час середнє значення фібриногену вагітних основної групи достовірно перевищувало середній показник вагітних контрольної групи (основна група – $5,3 \pm 0,2$ г/л, контрольна група – $4,3 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$). Збільшення рівня фібриногену, що є головним субстратом для тромбоутворення, виступає негативним чинником, особливо у пацієнок з АЗП. При збільшенні кількості і активації інших факторів згортання крові створюються умови для прискореного процесу внутрішньосудинного тромбоутворення [33].

Для вагітних основної групи виявилось характерним достовірне скорочення часу згортання крові порівняно з контролем, що свідчить про активацію гемостазу внутрішнім шляхом та відповідно зниження антитромбінового резерву. ПІ у пацієнок основної групи становив $108,4 \pm 2,4\%$, а у групі контролю – $92,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$), що може свідчити про активацію згортання зовнішнім шляхом, особливо за рахунок X фактора згортання.

Привертає на себе увагу достовірне скорочення хронометричних показників згортання, як внутрішнім

Таблиця 1

Показники системи гемостазу у вагітних під час госпіталізації до стаціонару

Параметри системи гемостазу	Основна група, n=42	Контрольна група, n=30	Референтні значення
Фібриноген, г/л	$5,3 \pm 0,2$ *	$4,4 \pm 0,1$	2–6
ПІ, %	$108,4 \pm 2,4$ *	$92,2 \pm 3,1$	80–110
ТЧ, с	$11,6 \pm 0,3$	$12 \pm 0,1$	8–14
АЧ, с	$33,1 \pm 0,5$	$30,0 \pm 2,0$	30–33
АЧТЧ, с	$24,7 \pm 0,4$ *	$35,4 \pm 0,3$	27–45
РФМК, мкг/л	$15,9 \pm 1,2$ *	$7,8 \pm 0,9$	3,38–5,5
Фактор X, %	$149,3 \pm 3,1$ *	$107,3 \pm 2,7$	70–120
АТ-III, %	$74,32 \pm 1,8$	$72,49 \pm 2,4$	75–125
Протеїн С, %	$69,2 \pm 2,4$	$65,4 \pm 2,1$	70–140
Плазміноген, %	$135 \pm 2,6$	$123 \pm 1,3$	82–136
α_2 -антиплазмін, мкг/мл	$136 \pm 3,1$	$121 \pm 2,4$	70
ПДФ, мг/л	$16,0 \pm 0,6$	$15,0 \pm 0,4$	<1
D-димер, мкг/мл	$4,4 \pm 0,25$ *	$0,7 \pm 0,2$	<0,5

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності між показниками основної та контрольної груп.

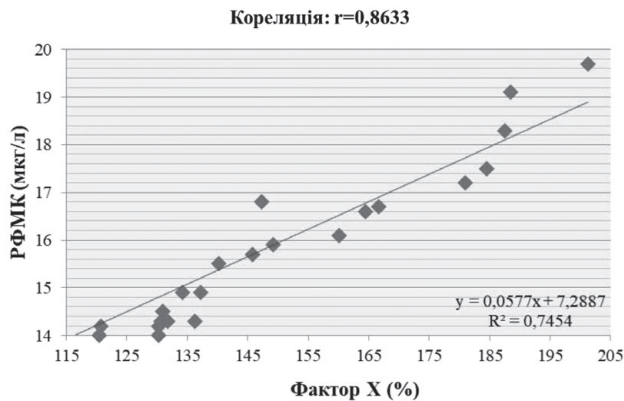


Рис. 1. Пряма кореляційна залежність ($r=0,8633$) між концентрацією РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи

(АЧТЧ) (основна група – $24,7 \pm 0,4$ с, контрольна група – $35,4 \pm 0,3$ с; $p < 0,05$), так і зовнішнім шляхом (ПІ основної групи становив $108,4 \pm 2,4\%$, а у групі контролю – $92,2 \pm 3,1\%$) ($p < 0,05$). Прискорення процесів згортання, що проявляється зменшенням АЧТЧ, вірогідніше за все зумовлено активацією факторів VII, IX, X, XI, XII. Даний показник характеризує не тільки прокоагулянтну ланку системи гемостазу, але й антитромбіновий потенціал.

Даний факт підтверджується тим, що середнє значення функціональної активності ФХ у вагітних основної групи виявилось достовірно вищим – $149,3 \pm 3,1\%$ порівняно з показником вагітних контрольної групи – $107,3 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$), перевищуючи максимальну допустиму норму у середньому на 19,6%.

Під час кореляційного аналізу встановлено наявність сильного прямого зв'язку ($r=0,8633$) між показниками РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення (рис. 1).

Параметри тестів ТЧ і АЧ залежні і визначаються вмістом фібриногену. При гіперфібринемії та появі інгібіторів полімеризації фібрину відбувається подовження АЧ. Показники ТЧ і АЧ у пацієток обох груп знаходились у межах фізіологічної норми, не маючи достовірних відмінностей: ТЧ: основна група – $11,6 \pm 0,3$ с (контрольна група – $12 \pm 0,1$ с; $p > 0,05$), АЧ: основна група – $33,1 \pm 0,5$ с (контрольна група – $30,0 \pm 2,0$ с; $p > 0,05$). Отже, аналіз показників ТЧ і АЧ свідчить про схильність до тромбоутворення за рахунок підвищення концентрації фібриногену, особливо при виснаженні фібринолітичної і антитромбінової систем.

Середнє значення ПДФ у жінок досліджуваних груп не мало достовірної відмінності (основна група – $16,0 \pm 0,6$ мг/л, контрольна група – $15,0 \pm 0,4$ мг/л; $p > 0,05$). Даний показник є важливим раннім маркером виявлення ДВЗ-синдрому, який виникає при взаємодії плазміну з фібрином і фібриногеном і послідовно розщеплює комплекс фібриноген/фібрин, внаслідок чого утворюються ранні та пізні продукти фібринолізу (фрагменти X, Y, D, E).

У даному дослідженні середнє значення показника ПДФ у пацієток обох груп перевищувало показник фізіологічної норми. Це підтверджує той факт, що під



Рис. 2. Варіанти порушення системи гемостазу у вагітних основної групи

час вагітності система гемостазу перебуває у стані постійної гіперкоагуляції і має схильність до ВТЕ.

Для вагітних основної групи є характерним латентний перебіг хронічного ДВЗ-синдрому, що проявляється достовірним підвищенням середнього значення РФМК до $15,9 \pm 1,2$ мг/мл (контрольна група – $7,8 \pm 0,9$ мг/мл) ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів демонструє достовірне підвищення середньої концентрації D-димеру у жінок основної групи порівняно із середнім значенням показника вагітних контрольної групи (основна група – $4,4 \pm 0,25$ мг/мл, контрольна група – $0,7 \pm 0,2$ мг/мл; $p < 0,05$).

Додатковим методом обстеження для виявлення порушень у системі гемостазу є визначення маркерів найбільш поширених видів тромбофілій: антифосфоліпідного синдрому (АФС), гіпергомоцистеїнемії, генетичних поліморфізмів тромбофілії (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR).

Результати отриманих даних представлено на рис. 2.

Спадкові форми тромбофілії (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR) виявляли у 18 (43%) вагітних основної групи, що достовірно перевищувало кількість інших варіантів порушень у системі гемостазу. У кожній четвертій вагітній спостерігалась гіпергомоцистеїнемія (9 пацієток – 21,4%), а практично у кожній десятій вагітній була характерною наявність АФС (6 пацієток – 14,3%) та поєднаних форм (4 пацієтки – 10%). Лише у 5 (12%) випадках у жінок основної групи не виявлено порушень у системі гемостазу.

На підставі отриманих результатів було визначено підхід до ведення вагітних з АЗП. Першим етапом є обов'язкова тромбопрофілактика під час вагітності та у післяпологовий період незалежно від лабораторних показників системи гемостазу. Медикаментозну профілактику проводять шляхом дворазового введення еноксапарину натрію. Перша доза становить 40 мг підшкірно за підтвердження випадку АЗП, але не пізніше ніж за 12 год до розродження. Наступну дозу еноксапарину вводять не пізніше ніж через 48 год після пологів підшкірно у розрахунок дози 0,3 мг/кг маси тіла пацієтки. Ще через 48 год після другої дози проводять оцінювання системи гемостазу шляхом визначення основних показників згортальної системи крові,

Показники системи гемостазу до та через 48 год після пологів на тлі тромбопрофілактики низькомолекулярними гепаринами

Показник	Основна група, n=42		Контрольна група, n=30	
	До пологів	Через 48 год після пологів	До пологів	Через 48 год після пологів
Тромбоцити у венозній крові, 10 ⁹ /л	208±5,4	206±6,9	224±6,9	228±3,2
Фібриноген, г/л	5,3±0,2	3,9±0,3 * •	4,4±0,1	3,2±0,2
D-димер, мкг/мл	4,4±0,25	2,34±0,2 * •	0,7±0,2	0,5±0,1
Антитромбін-III, %	74,32±1,8	97,9±0,3 *	72,49±2,4	89,65±0,4
РФМК, мкг/мл	15,9±1,2	6,2±0,2 * •	7,8±0,9	5,4±0,3
Фактор X, %	149,3±3,1	103,1±3,6 * •	107,3±2,7	117,1±4,1

Примітки: * – статистично достовірні відмінності між показниками основної групи до пологів та через 48 год після них;

• – статистично достовірні відмінності між показниками основної та контрольної груп через 48 год після пологів.

на підставі яких вирішують питання щодо подальшого плану тромбопрофілактики.

Усім пацієнткам основної групи напередодні розродження, під час пологів та у післяпологовий період пропонували механічну тромбопрофілактику шляхом еластичної компресії нижніх кінцівок спеціальними компресійними панчохами (ступінь компресії 2).

Пріоритетним шляхом розродження вагітних з АЗП, з нашого погляду, є пологи через природні пологі шляхи. Кесарів розтин необхідно виконувати виключно за акушерськими показаннями.

Ключовим моментом дослідження стало контрольне порівняння показників системи гемостазу у жінок з АЗП до та після проведення тромбопрофілактики (табл. 2).

Достовірної різниці у середній концентрації тромбоцитів у венозній крові до та через 48 год після пологів на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів не відзначено (основна група через 48 год після пологів – 206±6,9×10⁹/л; контрольна група до пологів – 224±6,9×10⁹/л, контрольна група через 48 год після пологів – 228±3,2×10⁹/л; p>0,05).

Середнє значення фібриногену у пацієнток основної групи через 48 год після пологів на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів виявилось достовірно нижчим порівняно з аналогічним показником вагітних до пологів та показником породіль контрольної групи через 48 год після пологів (основна група до пологів – 5,3±0,2 г/л, основна група через 48 год після пологів – 3,9±0,3 г/л; контрольна група через 48 год після пологів – 3,2±0,2 г/л; p<0,05).

На тлі призначення низькомолекулярних гепаринів відзначено достовірне зниження середнього значення D-димеру у жінок основної групи через 48 год після пологів порівняно з показником до пологів та показником породіль контрольної групи через 48 год після пологів (основна група до пологів – 4,4±0,25 мкг/мл, основна група через 48 год після пологів – 2,34±0,2 мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів – 0,5±0,1 мкг/мл; p<0,05).

Призначення низькомолекулярних гепаринів сприяло достовірному збільшенню середнього показника АТ-III у жінок основної групи, який, знаходячись у межах фізіологічної норми, і не мав достовірних відмінностей порівняно із середнім показником АТ-III породіль контрольної групи (основна група до пологів – 74,32±1,8%, основна група

через 48 год після пологів – 97,9±0,3%; контрольна група через 48 год після пологів – 89,65±0,4%; p<0,05).

Побічних ефектів від запропонованої методики корекції порушень у системі гемостазу за період даного дослідження не відзначено.

Особливо слід відзначити достовірне зниження середніх показників РФМК та ФХ на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів у породіль основної групи через 48 год після пологів. РФМК: основна група до пологів – 15,9±1,2 мкг/мл, основна група через 48 год після пологів – 6,2±0,2 мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів – 5,4±0,3 мкг/мл (p<0,05); ФХ: основна група до пологів – 149,3±3,1%, основна група через 48 год після пологів – 103,1±3,6%; контрольна група через 48 год після пологів – 117,1±4,1% (p<0,05).

Середній час перебування пацієнток з АЗП в акушерському стаціонарі становив 3,5±1,27 доби. Після виписки зі стаціонару породільям основної групи з високим ризиком розвитку ВТЕ та наявними відхиленнями у показниках коагулограми рекомендовано продовжити підшкірне введення еноксипарину натрію у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 6 тиж з подальшим контролем показників коагулограми кожні 2 тиж.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать про переважання сімейного тромботичного анамнезу у 12 (28,6%) жінок основної групи. Під час аналізу агрегатограми встановлено домінування двофазного типу агрегації тромбоцитів у 19 (45,2%) вагітних основної групи.

Аналіз згортальної системи демонструє достовірно вищі показники фібриногену (основна група – 5,3±0,2 г/л, контрольна група – 4,3±0,1 г/л; p<0,05), функціональної активності фактора X (основна група – 149,3±3,1%, контрольна група – 107,3±2,7%; p<0,05), РФМК (основна група – 15,9±1,2 мкг/мл, контрольна група – 7,8±0,9 мкг/мл; p<0,05) та D-димеру (основна група – 4,4±0,25 мкг/мл, контрольна група – 0,7±0,2 мкг/мл; p<0,05) у вагітних основної групи. Збільшення даних показників є предиктором тромбоутворення, активації згортання крові внутрішнім шляхом зі зниженням антитромбінового резерву за рахунок фактора X.

Під час кореляційного аналізу було встановлено наявність сильного прямого зв'язку (r=0,8633) між

показниками РФМК та фактором X у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення.

Визначення маркерів найбільш поширених видів тромбофілії демонструє домінування спадкових форм (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR) у 43% вагітних основної групи.

Завдяки запропонованому нами методу корекції порушень у системі гемостазу досягається зниження частоти післяпологового тромбоемболізму у жінок з антинатальною загибеллю плода (АЗП), а також покращання основних показників системи гемостазу, що попереджує виникнення хронічного ДВЗ-синдрому на тлі АЗП.

Упровадження запропонованого лікувального підходу сприяло достовірному зниженню середньої кон-

центрації фібриногену через 48 год після пологів у породіль основної групи (основна група до пологів – $5,3 \pm 0,2$ г/л; основна група через 48 год після пологів – $3,9 \pm 0,3$ г/л; контрольна група через 48 год після пологів – $3,2 \pm 0,2$ г/л; $p < 0,05$) у поєднанні із синергічним зниженням середніх показників РФМК (основна група до пологів – $15,9 \pm 1,2$ мкг/мл, основна група через 48 год після пологів – $6,2 \pm 0,2$ мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів – $5,4 \pm 0,3$ мкг/мл; $p < 0,05$) та фактора X (основна група до пологів – $149,3 \pm 3,1\%$, основна група через 48 год після пологів – $103,1 \pm 3,6\%$; контрольна група через 48 год після пологів – $117,1 \pm 4,1\%$; $p < 0,05$).

Отримані результати підтверджують ефективність запропонованого лікувального підходу у вагітних з АЗП.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Гичка Назарій Михайлович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881

Бенюк Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: kurochkavv78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Половинка Владислав Олександрович – канд. мед. наук, доц., кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5893-5402

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Chebotarova Antonina S. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Hychka Nazarii M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881

Beniuk Svitlana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Kurochka Valentyna V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: kurochkavv78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Polovynka Vladyslav O. – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5893-5402

ПОСИЛАННЯ

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
2. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yildirim E, Imirzalioglu N, Kubar A, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit*. 2018;24:4288-94. doi: 10.12659/MSM.908832.
3. Savka TR. Optimizatsiia tromboprofilaktyky u vahitnykh iz zakhvoriuvaniamy sertsevo-sudynnoi systemy [Dissertation]. Kyiv: Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology; 2021. 182 p.
4. Pyptiuk OV, Motsiuk YuB. Some aspects of the pathogenesis of venous thromboembolism in pregnant women: A literature review. *Sci Bull Uzhhorod Uni. Series «Medicine»*. 2020;61(1):85-8. doi: <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.85-88>.
5. Kotenok A, Hychka N, Beniuk V. The pathogenetic significance of hemostatic disorders detection for the diagnostics and prevention of thrombotic complications in women with antenatal fetal death. *Ukr Sci Med Youth J*. 2019;111(3):21-8. doi: 10.32345/USMJY.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924.
7. Högden A, Antovic A, Berg E, Bremme K, Chaireti R. Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus*. 2019;28(7):868-77. doi: 10.1177/0961203319852155.
8. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1813-38. doi: 10.1111/jth.14882.
9. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):261. doi: 10.1186/s12884-019-2400-x.
10. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Report*. 2021;11(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-021-86445-2.
11. Ha S, Ghimire S, Martinez V. Outdoor Air Pollution and Pregnancy Loss: a Review of Recent Literature. *Curr Epidemiol Rep*. 2022;9:387-405. doi: 10.1007/s40471-022-00304-w.
12. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Giannini A, Botta A, Salvi S, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):956-66. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.018.
13. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-67. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
14. Siromaha SO, Rusnak AO, Lezhnenko SP, Ogorodnyk AO, Davydova IV, Lazorishinets V. Pulmonary embolism in pregnant women and women in childbirth. *Ukr J Perinatal Pediatr*. 2019;80(4):30-8. doi: 10.15574/PP.2019.80.30.
15. Reyna-Villasmiel E, Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. Soc Laparoendoscopic Surg*. 2011;15(2):268-71. doi: 10.4293/108680811X13071180406673.
16. Richard H, Megan L, Foley N, Noor NN, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. 2017;12(7):687-97. doi: 10.1177/1747493017723271.
17. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(18):e902-16. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
18. Cohen SL, Feizullayeva C, McCandlish JA, Sanelli PC, McGinn T, Brenner B, et al. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e247-58. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30250-9.
19. Wieggers HMG, Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620914222. doi: 10.1177/1753466620914222.
20. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(3):S309-19. doi: 10.21037/cdt.2017.10.08.
21. Benyuk VO, Korniets NG, Oleshko VF, Kravtsova YA. The current state of the problem of pathogenesis and pharmacotherapy of varicose veins in obstetrics. *Reprod Women's Health*. 2021;(9-10):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252577.
22. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie*. 2022;42(1):54-64. doi: 10.1055/a-1717-7663.
23. Fadiloglu E, Tanacan A, Unal C, Bek-sac MS. Evaluation and management of women who have experienced stillbirth in their previous pregnancies. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2021;27(1):40-3. doi: 10.21613/GORM.2018.892.
24. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2021;36(5):1213-29. doi: 10.1093/humrep/deab010.
25. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic implications of inherited thrombophilia in pregnancy. *Am J Therapeutics*. 2019;26(3):e364-74. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985.
26. Zalyubovska OI, Hryshchenko W. Analysis of the state of platelet aggregation in pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history. *EUMJ*. 2021;9(4):416-22. doi: 10.21272/eumj.2021;9(4):416-422.
27. Haistruk NA, Mazchenko OO, Hais-truk AN, Prolyhina IV, Tarasiuk SA. Prohnozuvannia dystresu ploda u vahitnykh z hipertenzynymy rozladamy ta hiperhomostysteiniemiiu. *Likarska Sprava*. 2020;(5-6):61-72. doi: 10.31640/JVD.5-6.
28. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Ber-magambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review. *Chemico-Biological Interactions*. 2018;293:70-6. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.021.
29. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
30. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium [Internet]. *Green Top Guideline*. 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>.
31. Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance - Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2022;20(3):767-76. doi: 10.1111/jth.15621.
32. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, et al. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE-Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie*. 2020;40(5):572-90. doi: 10.1055/a-1132-0750.
33. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khamani N. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med*. 2018;46(8):893-9. doi: 10.1515/jpm-2017-0329.

Стаття надійшла до редакції 08.03.2023. – Дата першого рішення 13.03.2023. – Стаття подана до друку 20.04.2023