

Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі

О. А. Таран, С. В. Демянюк

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В умовах воєнного часу, демографічної кризи, високого рівня безпліддя в Україні зниження репродуктивних втрат, які лежать в основі втрат вагітності, є одним із найактуальніших завдань сучасного акушерства та перинатології.

Мета дослідження: вивчити ефективність оптимізованої програми прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та наявними гемостазіологічними порушеннями.

Матеріали та методи. Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 породіль віком від 23 до 40 років із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі, які були розділені на дві групи по 40 осіб у кожній. У контрольній групі прегравідарний період супроводжувався стандартним веденням, тоді як в основній групі жінки, окрім загальноприйнятої підготовки для пацієнток із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода, отримували додаткову терапію, що включала препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітамін D (холекальциферол), L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат. З моменту діагностики бажаної вагітності вивчали структуру та частоту ускладнень перебігу вагітності та пологів. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичного пакета IBM SPSS, версія 20.

Результати. Проведена програма прекоцепційної підготовки дала можливість досягти сприятливих результатів вагітностей у достовірній більшості жінок основної групи (відношення шансів (ВШ) 8,3; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,06–70,7]), зменшити частоту плацентарної дисфункції (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВШ 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]).

Висновки. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі дозволила зберегти бажану вагітність і знизити ризик розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів *de novo* та аномалій пологової діяльності.

Ключові слова: синдром втрати плода, невиношування, ранні викидні, вагітність, фактори ризику, преєклампсія.

Study of the effectiveness of preconceptional preparation in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in history

О. А. Таран, С. В. Демьянук

In the context of wartime conditions, a demographic crisis, and a high level of infertility in Ukraine, reducing reproductive losses, which underlie pregnancy loss, is one of the most important challenges in modern obstetrics and perinatology.

The objective: to investigate the effectiveness of an optimized preconception preparation program for women with pregnancy loss syndrome and existing hemostasiological disorders.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted. It included 80 women aged 23 to 40 years who had a history of pregnancy loss syndrome and low-risk thrombophilias. The patients were divided into two groups of 40 participants each. In the control group, the pregravid period was accompanied by standard management, while in the main group, in addition to the generally accepted preparation for patients with haemostasiological disorders and fetal loss syndrome, women received additional therapy, including folic acid preparations, a complex of vitamins and minerals with a biologically active form of fourth-generation folate (Quadrefolic), vitamin D (cholecalciferol), L-arginine hydrochloride and L-arginine aspartate. From the time of diagnosis of the desired pregnancy, the structure and frequency of pregnancy and childbirth complications were studied. Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS statistical software package, version 20.

Results. The conducted preconceptional preparation program made it possible to achieve favourable pregnancy outcomes in a significantly higher number of women in the main group (odds ratio (OR) 8.3; 95% confidence interval (CI) [1.06–70.7]), reduce the incidence of placental dysfunction (OR 0.14; 95% CI [0.04–0.45]), fetal growth retardation (OR 0.13; 95% CI [0.04–0.45]), *de novo* hypertensive disorders (OR 0.21; 95% CI [0.05–0.84]), and abnormal labour (OR 0.29; 95% CI [0.08–1.02]).

Conclusions. The proposed management of the pregravid period in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in the history allowed to preserve the desired pregnancy and reduce the risk of placental dysfunction, fetal growth retardation, *de novo* hypertensive disorders and abnormalities of labour.

Keywords: pregnancy loss syndrome, miscarriage, early pregnancy loss, pregnancy, risk factors, preeclampsia.

В умовах воєнного часу, демографічної кризи, високого рівня безпліддя в Україні зниження репродуктивних втрат, які лежать в основі втрат вагітності, є одним із найактуальніших завдань сучасного акушерства та перинатології.

Сучасні критерії синдрому втрати плода включають: понад 1 самовільний викидень у терміні 10 тиж. вагітності та більше (включно з вагітністю, що не розвивається); 3 та більше самовільних викиднів на пре-ембріональній або ранній ембріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування; мертвонародження; неонатальну смерть унаслідок передчасних пологів, тяжкої пре-еклампсії або плацентарної недостатності [1].

Згідно з даними наукової літератури, частота синдрому втрати плода становить від 2,0 до 55,0%, а в І триместрі може сягати 80,0% [2, 3]. Безперечно, що пацієнтки з обтяженим анамнезом щодо репродуктивних втрат потребують верифікації їх причин і преко-нцепційної підготовки.

Основними причинами синдрому втрати плода є ендокринні, інфекційно-запальні, імунологічні, тромбофілічні, ідіопатичні фактори. Також певну роль може відігравати й генетична патологія, але, на відміну від переривання вагітності на ранніх термінах, із прогресуванням вагітності її частка не перевищує 2,0–5,0% у другій половині вагітності [1].

Преко-нцепційна підготовка – це консультування та обстеження майбутніх батьків до зачаття, що включає пошук і мінімізацію поведінкових, біомедичних і соціальних факторів ризику несприятливого завершення вагітності як для матері, так і для плода [4, 5]. Так, у 2013 р. Всесвітня організація охорони здоров'я розробила глобальний консенсус щодо ведення жінок до зачаття з метою покращення результатів вагітності та пологів як у країнах із високим, так і з низьким рівнем доходу [5]. На думку експертів, у 75 країнах, на які припадає загалом понад 95,0% материнських, неонатальних і дитячих смертей, преко-нцепційна підготовка як один із компонентів оптимізації ведення вагітності та пологів може запобігти 71,0% неонатальних смертей, 33,0% мертвонароджень і 54,0% материнських смертей щороку [6].

Преко-нцепційне здоров'я є надзвичайно широким поняттям, яке охоплює лікування соматичних захворювань, правильне харчування, адекватне споживання фолієвої кислоти, контроль маси тіла, здоровий спосіб життя та вакцинацію [7], що асоціюється з поліпшенням результатів як для плода, так і для матері [8, 9].

Враховуючи отримані результати попередніх досліджень, що звертають увагу лікарів-практиків на значення тромбофілії, недостатності або дефіциту вітаміну D, маркери ендотеліальної дисфункції тощо, ми оптимізували тактику ведення прегравідарного періоду в жінок із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода в анамнезі, ефективність якої досліджували протягом 2019–2024 рр.

Мета дослідження: вивчити ефективність оптимізованої програми преко-нцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та наявними гемостазіологічними порушеннями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 жінок віком від 23 до 40 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $30,56 \pm 5,19$ року), які анамнестично мали синдром втрати плода, планували вагітність і спостерігалися з приводу вагітності в акушерських стаціонарах м. Вінниці протягом 2019–2024 рр.

Критеріями залучення в дослідження були:

- 1) пацієнтки, які планують вагітність, віком 18 років і більше;
- 2) наявність в анамнезі синдрому втрати плода;
- 3) діагностована тромбофілія низького ризику;
- 4) згода пацієнтки на участь у дослідженні.

До критеріїв незалучення відносили наявність в анамнезі перинатальних втрат через хромосомні аберації, анатомічні дефекти, виражені ендокринні порушення, чоловічий фактор безпліддя, пре-ембріонічні втрати та невдачі екстракорпорального запліднення.

Учасниці дослідження були розділені на дві групи по 40 осіб у кожній. У жінок контрольної групи ведення прегравідарного періоду було стандартним і відповіда-ло рекомендаціям сучасних клінічних настанов [4, 5]. Жінкам основної групи впродовж 3 міс. преко-нцепційної підготовки, разом із препаратами стандартного ведення пацієнток із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода в анамнезі, призначали додаткову терапію. Вона включала препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітамін D (холекальциферол) і препарати L-аргініну. Протягом періоду проведення зазначеної медикації пацієнткам рекомендувалося застосування бар'єрного методу контрацепції.

Дозування препарату вітаміну D залежало від його рівня, котрий оцінювали як нормальний при концентрації 25(OH)D у сироватці крові > 30 нг/мл, нестача вітаміну D – $20\text{--}29,9$ нг/мл або дефіцит вітаміну D – $< 19,9$ нг/мл. Жінкам із нормальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові вітамін D (холекальциферол) призначали у дозі 20 000 МО 1 раз на тиждень протягом 3 міс. прегравідарної підготовки; пацієнткам зі зниженим рівнем 25(OH)D крові – 20 000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 міс. із наступним контролем рівня 25(OH)D крові та за умови нормалізації його рівня у крові – 20 000 МО 1 раз на тиждень протягом ще 1 міс.

L-аргініну гідрохлорид вводили внутрішньовенно краплинно в дозі 100 мл 1 раз на день курсом 5 днів, надалі жінки приймали пероральну форму L-аргініну аспартату по 5 мл 4 рази на день курсом 20 днів.

З моменту діагностики бажаної вагітності жінки основної групи продовжували приймання препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком) та вітаміну D (холекальциферолу) в дозі 2000 МО 1 раз на день упродовж усієї вагітності.

Для встановлення наявності відмінностей між виді-леними клінічними групами проведено порівняльний аналіз структури й частоти соматичної патології та порушень репродуктивної функції, антропометричних, лабораторних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів та інших характеристик.

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Основна група (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
Вік, роки	30,71 ± 5,69	30,13 ± 4,91
Проживання в місті, абс. (%)	25 (62,5)	27 (67,5)
Одружена, абс. (%)	36 (90,0)	34 (85,0)
Маса тіла, кг	69,07 ± 8,35	70,88 ± 21,86
Індекс маси тіла, кг/м ²	21,60 ± 3,17	23,02 ± 7,22
Наявність коморбідної соматичної патології, абс. (%)	17 (42,5)	14 (35,0)
Репродуктивні втрати в анамнезі, абс. (%)		
Втрата > 1 вагітності в терміні 10 тиж. і більше	11 (27,5)	14 (35,0)
3 і більше самовільних викиднів до 8 тиж.	25 (62,5)	23 (57,5)
Мертвонародження	2 (5,0)	1 (2,5)
Антенатальна загибель плода	2 (5,0)	2 (5,0)

Таблиця 2

Ускладнення перебігу вагітності та пологів у досліджуваних групах

Показник	Основна група (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
	абс. (%)	абс. (%)
Завмерла вагітність	0	2 (5,0)
Самовільний викидень	1 (2,5)	5 (12,5)
Загроза переривання вагітності	5 (12,5)	8 (20,0)
Анемія вагітних	8 (20,0)	7 (17,5)
Плацентарна дисфункція	4 (10,0)*	18 (45,0)
Затримка росту плода	1 (2,5)*	6 (15,0)
Ранній гестоз	11 (27,5)	9 (22,5)
Гіпертензивні розлади <i>de novo</i>	3 (7,5)*	11 (27,5)
Дистрес плода	3 (7,5)	7 (17,5)
Відшарування плаценти	1 (2,5)	1 (2,5)
Передчасний розрив плодових оболонок	1 (2,5)	4 (10,0)
Передчасні пологи	1 (2,5)	3 (7,5)
Аномалії пологової діяльності	4 (10,0)*	11 (27,5)

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою статистичного пакета для медичних і біологічних досліджень (IBM SPSS, версія 20). Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення). Для виявлення відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), а також відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виділені для дослідження клінічні групи виявилися однорідними за віком, антропометричними показниками,

місцем проживання, частотою й структурою супутньої соматичної патології та репродуктивних втрат ($p > 0,05$). Окремі характеристики цих груп наведено в табл. 1.

Найпоширенішою тромбофілією в досліджуваних пацієнток була гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (PAI:675 5G > 4G) – 24 з 80 випадків, що становило 30,0%. На другому місці за частотою виявлення зафіксовано поліморфізм генів фолатного циклу – 21 (26,3%), з яких найчастіше визначався гетерозиготний стан MTRR:66 A/G (метіонсинтаза-редуктаза) – 14 (17,5%) випадків. Мутація F₅-Лейден: 1691 G > A була відзначена у 8 (10,0%) та мутація FGB фібриноген: FGB455 G > A – ще у 8 (10,0%) випадках. Також зафіксовано випадки поєднання декількох мутацій – PAI: 675 5G > 4G і F13A1: 9G > T в 11 (13,8%) жінок, PAI: 675 5G > 4G і ITGA2- α 2: 807 C > T у 5 (6,3%) випадках, F₅-Лейден: 1691 G > A та F7: 10976 G > A у 2 (2,5%) жінок, F₅-Лейден: 1691 G > G та F7: 10976 G > A в 1 (1,3%) пацієнтки.

Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії статистично значуще не відрізнялася між досліджуваними групами.

З моменту діагностики бажаної вагітності (37 – одноплідна, 3 – двійнею в основній групі та 38 – одноплідна, 2 – двійнею в контрольній групі) отримано дані клініко-лабораторного та інструментального моніторингу перебігу вагітності та пологів усіх включених у дослідження пацієнток.

Результати порівняльного аналізу показали, що проведена схема прекоцепційної підготовки дала можливість уникнути репродуктивних втрат у достовірно більшій кількості жінок основної групи – 39 (97,5%) проти 33 (82,5%) в контрольній групі (ВШ 8,3; 95% ДІ [1,06–70,7], $p = 0,025$), які народили живих дітей (табл. 2).

Як видно з табл. 2, в основній групі жінок була достовірно нижчою частота плацентарної дисфункції – 4 (10,0%) проти 18 (45,0%) у контрольній групі (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$); затримки росту плода – 1 (2,5%) проти 6 (15,0%) відповідно (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$); гіпертензивних розладів *de novo* – 3 (7,5%) проти 11 (27,5%) відповідно (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84], $p = 0,019$).

Різниця в частоті та структурі ускладнень пологів в аналізованих групах встановлено не було, за винятком

меншої частоти аномалій пологової діяльності в пацієнток основної групи – 4 (10,0%) проти 11 (27,5%) в контрольній групі (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02], $p = 0,045$).

При застосуванні запропонованої преконцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода та новонародженої дитини.

Генетично детерміновані форми тромбофілій є визнаною провідною причиною втрати вагітності на будь-якому її етапі [10, 11]. Вони можуть бути пов'язані з недостатністю інгібіторів коагуляції, фібринолітичних факторів і надлишковим рівнем прокоагулянтних факторів. Згідно з даними літератури, як і в нашому дослідженні, до найпоширеніших форм спадкових тромбофілій відносять: мутацію метилентетрагідрофолатредуктази – МТНFR, мутацію фактора Лейдена (F5, поліморфізм 1691 G > A), протромбіну (F2, поліморфізм 20210 G > A) та інгібітору активатора плазміногену (PAI1, поліморфізм 675 5G > 4 G) [12–14].

Тромбоз спіральних артерій та міжворсинчастого простору на материнській стороні плаценти порушує адекватну плацентарну перфузію. Розвиток аномалій матково-плацентарного кровообігу може спричинити розвиток плаценто-опосередкованих ускладнень, як-от втрата вагітності, загибель плода, прееклампсія, порушення росту плода та відшарування плаценти [15–17]. Натомість дані літератури щодо зв'язку між материнською успадкованою тромбофілією та втратою плода в І триместрі є суперечливими.

Безперечно, спадкові тромбофілії є не єдиною причиною синдрому втрати плода. На сьогодні проведено дослідження, що демонструють збільшення ризику репродуктивних втрат у жінок із дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл) порівняно з тими, хто має нормальний рівень вітаміну D (> 30 нг/мл) [18]. При цьому саплементация вітаміну D у догравідарному періоді та на ранніх термінах вагітності асоціюється зі зменшенням ризику прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, низької ваги при народженні [19].

Дослідження R. Hasan et al. 2009 р. показало, що жінки, які приймали вітамінні добавки, включно з фолієвою кислотою, на ранніх термінах вагітності мали знижений ризик викидня [20]. A. J. Gaskins et al. дійшли висновку, що споживання фолієвої кислоти жінками, які планують вагітність, дає змогу не лише запобігти формуванню дефектів нервової трубки, а й знизити ризик втрати вагітності [21]. Одне з останніх досліджень S. Ogawa et al. продемонструвало, що приймання фолієвої кислоти та моніторинг рівня гомоцистеїну можуть сприяти покращенню результатів вагітності у разі допоміжних репродуктивних технологій [22].

Також заслуговують на увагу метааналізи, згідно з результатами яких пероральне застосування

L-аргініну жінками із синдромом втрати плода в анамнезі дозволило знизити ризики: внутрішньоутробної затримки росту плода, низької маси тіла при народженні, передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому в жінок із високим ризиком прееклампсії або з прееклампсією, гестаційною або легкою хронічною гіпертензією [23–25].

З огляду на дані літератури, ми провели комплексну преконцепційну підготовку із застосуванням препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітаміну D (холекальциферолу), L-аргініну гідрохлориду та L-аргініну аспартату в 40 жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі. Удосконалена нами тактика ведення прегравідарного періоду дала змогу зменшити кількість випадків плацентарної дисфункції (ВІП 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВІП 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВІП 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]) у цієї категорії вагітних та не виявило випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода й новонародженої дитини. Використання цього комплексу медикації в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі дало можливість уникнути репродуктивних втрат і зберегти бажану вагітність у достовірно більшій кількості жінок порівняно з групою контролю.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі дає змогу зберегти бажану вагітність і знизити ризик перинатальних втрат (ВІП 8,3; 95% ДІ [1,06–70,7]).

2. Доповнення наявних рекомендацій для жінок групи ризику включенням у програму преконцепційної підготовки препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком), вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції (ВІП 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВІП 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВІП 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]), аномалій пологової діяльності (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02]).

3. При застосуванні запропонованої преконцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії препаратів як із боку матері, так і з боку плода та новонародженої дитини.

Відомості про авторів

Таран Оксана Анатоліївна – д-р мед. наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Демянюк Світлана Валеріївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

Information about the authors

Taran Oksana A. – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. *E-mail:* taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Demyanyuk Svitlana V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. *E-mail:* demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

ПОСИЛАННЯ

1. Malanchuk LM, Kuchma ZM, Malanchuk SL. Fetal loss syndrome: modern approaches to treatment. *Med Aspects Women's Health*. 2015;95(9):19-22.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
3. Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
4. Benedetto C, Borella F, Divakar H, O'Riordan SL, Mazzoli M, Hanson M, et al. FIGO Preconception Checklist: Preconception care for mother and baby. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;165(1):1-8. doi: 10.1002/ijgo.15446.
5. World Health Organization; Regional Office for South-East Asia. Preconception care [Internet]. Geneva: WHO Regional Office for South-East Asia; 2014. 91 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/205637>.
6. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014;384(9940):347-70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60792-3.
7. Xaverius PK, Tenkku LE, Salas J. Differences between women at higher and lower risk for an unintended pregnancy. *Womens Health Issues*. 2009;19(5):306-12. doi: 10.1016/j.whi.2009.06.002.
8. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod Health*. 2014;11(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/1742-4755-11-S3-S1.
9. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 Suppl 2):280-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.060.
10. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(5):1117-31. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70174-x.
11. Benyuk V, Chebotarova A, Hychka N, Kovaliuk T, Beniuk S, Usevych I, et al. Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death. *Reprod Health Woman*. 2023;4(5):50-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285765.
12. Sayal HB, Beksac MS. The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):719. doi: 10.1186/s12884-024-06926-w.
13. Jusic A, Balic D, Avdic A, Podanin M, Balic A. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)*. 2018;15(2):158-63. doi: 10.17392/948-18.
14. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, May 2022). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;83(1):49-78. doi: 10.1055/a-1895-9940.
15. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(1):68-75. doi: 10.1309/JWL27GRGU71VP5QL.
16. Gibson CS, MacLennan AH, Jansen NG, Kist WJ, Hague WM, Haan EA, et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):947.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.111.
17. Tumanova L, Koloniets O. Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility. *Reprod Health Woman*. 2022;2(5):53-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261808.
18. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M, et al. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022;118(1):111-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017.
19. Palacios C, Kostuik LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
20. Hasan R, Olshan AF, Herring AH, Savitz DA, Siega-Riz AM, Hartmann KE. Self-reported vitamin supplementation in early pregnancy and risk of miscarriage. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1312-18. doi: 10.1093/aje/kwp050.
21. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):23-31. doi: 10.1097/AOG.0000000000000343.
22. Ogawa S, Ota K, Takahashi T, Yoshida H. Impact of homocysteine as a preconceptional screening factor for in vitro fertilization and prevention of miscarriage with folic acid supplementation following frozen-thawed embryo transfer: A hospital-based retrospective cohort study. *Nutrients*. 2023;15(17):3730. doi: 10.3390/nu15173730.
23. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
24. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-Arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(4):323-8. doi: 10.22074/ijfs.2024.2016433.1580.
25. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: A systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2025. – Дата першого рішення 12.02.2025. – Стаття подана до друку 14.03.2025