

УДК 618.39:612.1:616-036

О.А. Таран, С.В. Демянюк

Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на преконцепційному етапі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025. 1(101): 24-30. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).2430

For citation: Taran OA, Demianiuk SV. (2025). Optimization of the management tactics for women with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history at the preconception stage. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(101): 24-30. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.

Одна з найважливіших медико-соціальних проблем сучасного акушерства – зниження репродуктивних втрат, що лежать в основі невиношування вагітності, частота якого становить до 55%, а в I триместрі сягає 80%.

Мета – оцінити ефективність оптимізованої програми преконцепційної підготовки із застосуванням фолатів, комплексу вітамінів, вітаміну D, L-аргініну аспартату в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 49 породілей віком від 25 до 42 років із синдромом втрати плода і тромбофіліями високого ризику в анамнезі, поділених на дві групи. У контрольній групі (n=26) прегравідарний період супроводжувався стандартним веденням, тоді як в основній групі жінки (n=23), окрім еноксапарину та ацетилсаліцилової кислоти, отримували додаткову терапію, що включала препарати фолатів, комплекс вітамінів і мінералів з біологічно активною формою фолату 4-ї генерації в якості глюкозамінної солі, вітаміну D та L-аргініну аспартату. З моменту діагностування бажаної вагітності вивчено структуру і частоту ускладнень перебігу вагітності та пологів. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «SPSS 21».

Результати. Встановлено, що призначення фолатів, комплексу вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату 4-ї генерації в якості глюкозамінної солі, вітаміну D і L-аргініну аспартату на етапі комплексної преконцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі асоціюється зі зменшенням частоти загрозливого абортів, дефіциту вітаміну D, анемії вагітних у I триместрі, загрози переривання вагітності, гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із затримкою росту плода у II і III триместрах вагітності.

Висновки. Запропонована тактика прегравідарної підготовки і терапії в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі показала тенденцію до збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9% до 91,3%.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, синдром втрати плода, невиношування, ранні викидні, тромбофілія, чинники ризику, вагітність, плацента, преєклампсія.

Optimization of the management tactics for women with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history at the preconception stage

O.A. Taran, S.V. Demianiuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

One of the most significant medico-social problems in modern obstetrics is the reduction of reproductive losses, which underlie pregnancy loss, with a prevalence of up to 55%, reaching 80% in the first trimester.

Aim – to evaluate the effectiveness of an optimized preconception preparation program using folates, a complex of vitamins, vitamin D, and L-arginine aspartate in women with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted involving 49 women aged 25 to 42 years with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history, divided into two groups. In the control group (n=26), the pre-gravid period was accompanied by standard management, whereas in the main group (n=23), in addition to enoxaparin and acetylsalicylic acid, additional therapy was administered, including folic acid preparations, a complex of vitamins and minerals with the biologically active fourth-generation folate – quatefolic, vitamin D, and L-arginine aspartate. From the moment of the desired pregnancy diagnosis, the structure and frequency of pregnancy and childbirth complications were studied. Statistical data processing was performed using the SPSS 21 program.

Results. It was established that the administration of folates, a complex of vitamins, vitamin D, and L-arginine aspartate at the stage of comprehensive preconception preparation in women with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history is associated with a reduction in the frequency of threatened abortion, vitamin D deficiency, anemia during the first trimester, threatened miscarriage, *de novo* hypertensive disorders, placental dysfunction with fetal growth restriction in the second and third trimesters of pregnancy.

Conclusions. The proposed pre-gravid preparation and therapy tactics in women with fetal loss syndrome and high-risk thrombophilias in history demonstrated a tendency to increase the number of preserved desired pregnancies from 76.9% to 91.3%.

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 authors.

Keywords: preconception preparation, fetal loss syndrome, pregnancy loss, early miscarriages, thrombophilia, risk factors, pregnancy, placenta, preeclampsia.

Одна з найважливіших медико-соціальних проблем сучасного акушерства – це зниження репродуктивних втрат, що лежить в основі синдрому втрати плода. Частота останнього залишається стабільно високою без тенденції до зниження і становить до 55%, а в I триместрі може досягати навіть 80% [17,24]. Враховуючи динаміку зниження показника народжуваності в Україні в умовах воєнного часу та демографічної кризи, комплекс заходів, що входить до складу преконцепційної підготовки для попередження репродуктивних втрат, потребує постійного удосконалення.

Поширення HCV-інфекції серед населення призводить до збільшення інфікування вагітних жінок. Профілактика передавання інфекції від матері до дитини є важливою проблемою охорони здоров'я. Основним чинником ризику передавання інфекції під час вагітності є рівень віремії за наявності хронічного вірусного гепатиту. Роль клітинного і гуморального імунітету та цитокінового профілю в імунопатогенезі HCV-інфекції відома, проте маловивчена роль імунної системи в підтримуванні рівня вірусної реплікації за наявності HCV-інфекції в період вагітності [2,10].

Прекоцепційна підготовка (*preconception care*) є сукупністю заходів, спрямованих на виявлення і модифікацію поведінкових, біомедичних і соціальних чинників ризику несприятливого завершення вагітності як для матері, так і для плода шляхом профілактики і/або обмеження/усунення цих чинників [3,22].

На сьогодні доведена ефективність лише 14 заходів прекоцепційної підготовки: застосування фолієвої кислоти, вакцинація від краснухи, вакцинація від гепатиту В для жінок групи ризику, адекватний менеджмент цукрового діабету і гіпотиреозу, скринінг на ВІЛ/СНІД і його лікування, скринінг на інфекції, які передаються статевим шляхом, і їхнє лікування, менеджмент фенілкетонурії в матері, корегування антикоагулянтної терапії, лікування епілепсії, менеджмент акне, припинення тютюнокуріння та зловживання алкоголем, корегування маси тіла.

Для пацієнток зі спадковими тромбофіліями розроблені специфічні рекомендації щодо прекоцепційної підготовки, оскільки тромбогенний потенціал цих порушень підвищує ризик не тільки материнського венозного тромбоемболізму, але й тромбозів у матково-плацентарному

кровотоці, що призводить до плацента-опосередкованих ускладнень (повторних спонтанних абортів, внутрішньоутробної загибелі плода, затримки росту плода (ЗРП), відшарування плаценти) [18,19,23]. Крім того, узагальнені дані світової літератури свідчать, що терапія антикоагулянтами не запобігає цим наслідкам, адже серед причин невиношування вагітності лише 40–62% випадків зумовлені дефектами гемостазу [13,25] серед великої кількості чинників потенційного негативного впливу на репродуктивне здоров'я пар. Це обґрунтовує потребу оптимізації прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода, яка має бути комплексною, поетапною, з урахуванням усіх можливих етіологічних чинників.

Мета дослідження – оцінити ефективність оптимізованої програми прекоцепційної підготовки і ведення вагітності в жінок із синдромом втрати плода і тромбофіліями високого ризику в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 49 жінок віком від 25 років до 42 років (у середньому – $32,14 \pm 3,1$ року), які анамнестично мали синдром втрати плода, планували вагітність і спостерігалися з приводу вагітності в акушерських стаціонарах м. Вінниці протягом 2019–2024 рр.

Критерії залучення до дослідження:

- 1) пацієнтки, які планують вагітність, віком від 18 років;
- 2) наявність в анамнезі синдрому втрати плода;
- 3) діагностована тромбофілія високого ризику;

- 4) згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії незалучення:

- 1) тромбофілії низького ризику,
- 2) наявність в анамнезі перинатальних втрат через хромосомні аберації, анатомічні дефекти, виражені ендокринні порушення, чоловічий фактор безпліддя, преємбріонічні втрати та невдачі екстракорпорального запліднення,
- 3) протипоказання до лікарських засобів, призначених для прекоцепційної підготовки.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини та ембріології 2022 року [7], 27 із 49 учасниць дослідження, які мали в анамнезі 3 або більше втрат вагітності та критеріальний антифосфоліпідний син-

дром, отримували ацетилсаліцилову кислоту дозою 75 мг/добу до зачаття та еноксапарин стандартною профілактичною дозою з моменту діагностування бажаної вагітності.

Відповідно до дизайну дослідження, жінок поділено на дві групи. Контрольну групу становили 26 пацієнток зі стандартним веденням прегравідарного періоду, до основної групи увійшли 23 жінки, яким на додаток до стандартної прекоцепційної підготовки призначали препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату 4-ї генерації в якості глюкозамінної солі, вітамін D дозою 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 8 тижнів, у подальшому після нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові – 20000 МО 1 раз на тиждень протягом усього періоду прегравідарної підготовки та L-аргініну аспартату дозою 100 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу курсом 5 діб, у подальшому – 5 мл 4 рази на добу перорально під час вживання їжі курсом 20 діб.

З моменту діагностування бажаної вагітності:
- усі вагітні основної групи продовжили отримувати препарат фолієвої кислоти, ком-

плекс вітамінів і мінеральних речовин мінералів із біологічно активною формою фолату 4-ї генерації у якості глюкозамінової солі та вітамін D дозою 2000 МО 1 раз на добу;

- 27 жінок (16 – у контрольній групі, 11 – в основній) з антифосфоліпідним синдромом продовжили введення еноксапарину та ацетилсаліцилової кислоти;

- 9 пацієнток основної групи продовжили застосування L-аргініну аспартату по 5 мл 4 рази на добу перорально у зв'язку з високим ризиком розвитку прееклампсії.

Для встановлення відмінностей між виділеними клінічними групами проведено порівняльний аналіз структури і частоти соматичної патології, а також порушень репродуктивної функції, антропометричних, лабораторних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів та інших характеристик.

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

Таблиця 1

Основні клініко-демографічні характеристики жінок (n=49)

Показник	Група	
	основна (n=23)	контрольна (n=26)
Вік, роки	31,95±4,06	32,04±5,17
Проживання в місті, абс. (%)	16 (69,6)	17 (65,4)
Одружена, абс. (%)	19 (82,6)	22 (84,6)
Маса тіла, кг	70,69±5,92	69,23±9,13
Індекс маси тіла, кг/м ²	22,8±2,15	23,15±3,18
Соматичні захворювання, абс. (%):		
серцево-судинної системи	15 (65,2)	14 (53,8)
гепатобіліарної системи	7 (30,4)	10 (38,5)
шлунково-кишкового тракту	11 (47,8)	12 (46,2)
сечовивідної системи	10 (43,5)	9 (34,6)
ендокринної системи	5 (21,7)	8 (30,8)
анемії	8 (34,8)	9 (34,6)
Гінекологічні захворювання, абс. (%):		
міома матки	1 (4,3)	2 (7,7)
ендометріоз	1 (4,3)	1 (3,8)
хронічний ендометрит	4 (17,4)	6 (23,1)
хронічний сальпінгіт	2 (8,7)	4 (15,4)
оофорит	2 (8,7)	3 (11,5)
запальні процеси шийки матки	12 (52,2)	11 (42,3)
Репродуктивні втрати в анамнезі, абс. (%):		
самовільні пізні викидні (після 12 тижнів вагітності)	10 (43,5)	12 (46,2)
завмерла вагітність на ранніх термінах	6 (26,1)	8 (30,8)
завмерла вагітність на пізніх термінах	4 (17,4)	5 (19,2)
антенатальна загибель плода	2 (8,7)	1 (3,8)
рання неонатальна смерть	1 (4,3)	0

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

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік менархе у учасниць дослідження становив $13,27 \pm 1,05$ року, усі вони мали регулярний 25–35-добовий цикл, тривалість менструацій становила від 3 до 7 діб. Порівняльний аналіз основних клініко-демографічних характеристик виділених клінічних груп не виявив

достовірних відмінностей між ними і підтвердив їхню репрезентативність за віком, місцем проживання, соціальним статусом, антропометричними та анамнестичними даними (табл. 1).

Найпоширенішою тромбофілією у учасниць дослідження була циркуляція антифосфоліпідних антитіл – у 27 із 49 випадків, що становило 55,1%. На другому місці за частотою виявлення були 8 (16,3%) випадків патологічної гомозиготи за алеллю F5-Лейден і 8 (16,3%) випадків патологічної гомозиготи за алеллю F2-протромбін. Також виявили 3 (6,1%) випадки сполучення F5-Лейден: 1691 G>A та F2-протромбін: 20210 G>A. Вроджений дефіцит протеїну С і протеїну S був у 2 (4,1%) і 1 (2,0%) жінки, відповідно.

У 100% жінок вагітність (22 – одноплідні, 1 – двійнею в основній групі, 24 – одноплідні, 2 – двійнею в контрольній групі) була бажана.

Таблиця 2
Ускладнення перебігу вагітності та пологів у досліджуваних групах, $n=49$; абс. (%)

Показник	Група	
	основна ($n=23$)	контрольна ($n=26$)
<i>Перший триместр</i>		
Завмерла вагітність на ранніх термінах	1 (4,3)	2 (7,7)
Загрозливий аборт	1 (4,3)*	10 (38,5)
Ретрохоріальна гематома	0	3 (11,5)
Ранній гестоз	9 (39,1)	11 (42,3)
Гестаційний пієлонефрит	3 (13,0)	1 (3,8)
Дефіцит вітаміну D	3 (13,0)*	11 (42,3)
Анемія вагітних	3 (13,0)*	10 (38,5)
<i>Другий триместр</i>		
Самовільні пізні викидні (після 12 тижнів вагітності)	0	1 (3,8)
Завмерла вагітність на пізніх термінах	0	2 (7,7)
Загроза переривання вагітності	6 (26,1)*	14 (53,8)
Передчасні пологи	1 (4,3)	1 (3,8)
Дисфункція плаценти	8 (34,8)	14 (53,8)
Дисфункція плаценти та затримка росту плода	2 (8,7)*	9 (34,6)
Передчасне відшарування плаценти	1 (4,3)	4 (15,4)
Аntenатальна загибель плода	0	1 (3,8)
Вроджені вади розвитку плода	1 (4,3)	0
Анемія	9 (39,1)	11 (42,3)
Гестаційний пієлонефрит	4 (17,4)	3 (11,5)
<i>Третій триместр</i>		
Дисфункція плаценти	8 (34,8)	14 (53,8)
Дисфункція плаценти та затримка росту плода	2 (8,7)*	11 (42,3)
Гіпертензивні розлади <i>de novo</i>	2 (8,7)*	11 (42,3)
Передчасне відшарування плаценти	1 (4,3)	2 (7,7)
Передчасні пологи	2 (8,7)	5 (19,2)
Рання неонатальна смерть	1 (4,3)	0
Анемія вагітних	16 (69,6)	19 (73,1)
Гестаційний пієлонефрит	1 (4,3)	1 (3,8)

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

ною. Преконцепційну підготовку завершили всі жінки, залучені до дослідження.

З'ясовано, що клінічний перебіг вагітності мав статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) між групами залежно від алгоритму ведення прегравідарного періоду (запропонованого, стандартного) (табл. 2).

За даними таблиці 2, результати порівняльного аналізу показали, що проведена схема преконцепційної підготовки дала змогу знизити частоту загрозового абортів – в 1 (4,3%) проти 10 (38,5%) у контрольній групі (СШ: 0,07; 95% ДІ: 0,008–0,63; $p = 0,004$), дефіциту вітаміну D – у 3 (13,0%) проти 11 (42,3%), відповідно (СШ: 0,205; 95% ДІ: 0,048–0,86; $p = 0,024$, анемії вагітних – у 3 (13,0%) проти 10 (38,5%), відповідно (СШ: 0,24; 95% ДІ: 0,056–0,99; $p = 0,044$). Різниця в частоті та структурі ускладнень II і III триместрів вагітності в аналізованих групах не встановлено, за винятком меншої частоти загрози переривання вагітності та дисфункції плаценти із ЗРП у II триместрі в пацієток основної групи – у 6 (26,1%) проти 14 (53,8%) у контрольній групі (СШ: 0,303; 95% ДІ: 0,09–0,98, $p = 0,048$) та у 2 (8,7%) проти 9 (34,6%), відповідно (СШ: 0,179; 95% ДІ: 0,034–0,95; $p = 0,032$), а також нижчої частоти гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із ЗРП у III триместрі в пацієток основної групи – у 2 (8,7%) проти 11 (42,3%), відповідно (СШ: 0,152; 95% ДІ: 0,029–0,795; $p = 0,008$).

Незважаючи на збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9% у контрольній групі до 91,3% в основній групі, зміна показника репродуктивних втрат серед вагітних, залучених до дослідження, є недостовірною (СШ: 3,15; 95% ДІ: 0,57–17,47, $p = 0,174$) і може бути розцінена лише як тенденція.

Численні дослідження вивчали чинники ризику невиношування вагітності, а також застосування різних методів профілактики і лікування. За результатами ряду авторів, у структурі причин синдрому втрати плода спадкові та набуті дефекти зсідання крові становлять від 45% до 75% [4,13]. За отриманими нами даними, що збігаються з даними літератури [5,14], найчастішими формами тромбофілії високого ризику в пацієток із синдромом втрати плода є циркуляція антифосфоліпідних антитіл – 55,1% випадків, що співвідноситься з висновками й інших дослідників. А найчасті-

шими спадковими тромбофіліями є мутації фактора V Лейдена (FVL) і протромбінового гена (PGM), які разом становлять від 50% до 60% спадкових (первинних) гіперакоагуляційних станів у представників європеоїдної раси [8,14,15]. Дефіцит протеїну S, протеїну C та антитромбіну III становить більшість інших випадків.

Тромбофілії є складною групою захворювань, які призводять до підвищеного ризику тромбозу [1]. Унаслідок тромбозу судин мікроциркуляції та розвитку ішемії пошкоджується ендотелій і формується ендотеліальна дисфункція (ендотеліоз). Процес імплантації, інвазії трофобласту та подальше успішне функціонування плаценти є складним процесом ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій зі складною регуляцією, що об'єктивно порушується при тромбофілії [9]. Однак, хоча й існує безліч схем лікування тромбофілії на ранніх термінах вагітності, багато з них не доводять свою ефективність. Наявні дані свідчать, що гепарини та ацетилсаліцилова кислота є науково обґрунтованим варіантом профілактики повторних репродуктивних втрат лише в жінок з антифосфоліпідним синдромом [1]. Тоді як на сьогодні немає доказів, які б підтримували профілактичне призначення антикоагулянтів і/або антиагрегантів у пацієток зі спадковими тромбофіліями з метою як запобігання втрати вагітності, так і попередження плацента-опосередкованих ускладнень (пreeклампсія, ЗРП, відшарування плаценти) [2,12,16,20]. Імовірним поясненням цьому є те, що в різні терміни вагітності існують свої критичні періоди, для яких характерні абсолютно різні етіологічні чинники невиношування вагітності. Так, тромбофілії найчастіше обумовлюють переривання вагітності після 10 тижнів гестації [1]. Ряд досліджень вказують на збільшення ризику репродуктивних втрат у жінок із дефіцитом вітаміну D [21], дефіцитом фолієвої кислоти [10], ендотеліальною дисфункцією [11], що призводять до плацентарної недостатності, та ускладненнями вагітності – передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, ЗРП, пreeклампсією тощо [6]. Враховуючи ці дані, нами проведено комплексну преконцепційну підготовку із застосуванням препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів і мінеральних речовин з активною формою фолату 4-ї генерації в якості глюкозамінної солі, вітаміну D та L-аргініну

аспартату у 23 жінок із тромбофіліями високого ризику та синдромом втрати плода в анамнезі. Запропонована нами тактика ведення прегравідарного періоду в жінок цієї категорії дала змогу зменшити кількість випадків загрозового абортів (СШ: 0,07; 95% ДІ: 0,008–0,63), дефіциту вітаміну D (СШ: 0,205; 95% ДІ: 0,048–0,86), анемії вагітних (СШ: 0,24; 95% ДІ: 0,056–0,99) у I триместрі, загрози переривання вагітності та дисфункції плаценти із ЗРП (СШ: 0,303; 95% ДІ: 0,09–0,98 і СШ: 0,179; 95% ДІ: 0,034–0,95, відповідно) у II триместрі та гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із ЗРП у III триместрі вагітності (СШ: 0,152; 95% ДІ: 0,029–0,795). Застосування такого комплексу медикації показало тенденцію до збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9% до 91,3%.

Висновки

Преконцепційна підготовка до вагітності показана всім жінкам із синдромом втрати плода і тромбофіліями високого ризику в анамнезі.

Встановлено, що призначення фолатів, комплексу вітамінів і мінералів з активною формою фолату 4-ї генерації в якості глюкозамінової солі, вітаміну D і L-аргініну аспартату на

етапі комплексної прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода і тромбофіліями високого ризику в анамнезі асоціюється зі зменшенням частоти загрозового абортів (СШ: 0,07; 95% ДІ: 0,008–0,63), дефіциту вітаміну D (СШ: 0,205; 95% ДІ: 0,048–0,86), анемії вагітних (СШ: 0,24; 95% ДІ: 0,056–0,99) у I триместрі, загрози переривання вагітності та дисфункції плаценти із ЗРП (СШ: 0,303; 95% ДІ: 0,09–0,98 і СШ: 0,179; 95% ДІ: 0,034–0,95, відповідно) в II триместрі та гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із ЗРП у III триместрі вагітності (СШ: 0,152; 95% ДІ: 0,029–0,795).

Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із тромбофіліями високого ризику та синдромом втрати плода в анамнезі показала тенденцію до збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9% до 91,3%.

Перспективою подальших досліджень є розроблення і вивчення ефективності оптимізованої програми прекоцепційної підготовки і ведення вагітності в жінок із синдромом втрати плода та наявними в анамнезі тромбофіліями низького ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. 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.
2. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. (2016). Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 293(1): 81-86. doi: 10.1007/s00404-015-3782-2.
3. Benedetto C, Borella F, Divakar H, O'Riordan SL, Mazzoli M, Hanson M, et al. (2024). FIGO Preconception Checklist: Preconception care for mother and baby. *Int J Gynaecol Obstet*. 165(1):1-8. doi: 10.1002/ijgo.15446.
4. Bick RL. (2000). Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*. 14(5): 1117-1131. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70174-x.
5. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. (2010). Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 19(1): 58-64. doi: 10.1177/0961203309347794.
6. Danylenko OG. (2015). Justification of preconceptional preparation of fetal loss syndrome. *Perinatologiya i pediatriya*. 4(64): 33-39. doi: 10.15574/PP.2015.64.33 [Даниленко ОГ. (2015). Обґрунтування прекоцепційної підготовки при синдромі втрати плода. *Перинатологія та педіатрія*. 4(64): 33-39. doi: 10.15574/PP.2015.64.33].
7. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023(1): hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
8. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Al-mawi WY. (2002). Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol*. 71(4): 300-305. doi: 10.1002/ajh.10223.
9. 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

10. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES et al. (2014). Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 124(1): 23-31. doi: 10.1097/AOG.0000000000000343.
11. Goto E. (2021). Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 11(1): 22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
12. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K et al. (2010). Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 362(17): 1586-1596. doi: 10.1056/NEJMoa1000641.
13. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaie 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.
14. Mtraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, Gris JC et al. (2005). Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 119(2): 164-170. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.07.003
15. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G et al. (2021). Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome. *Cureus.* 13(8): e17185. doi: 10.7759/cureus.17185.
16. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G et al. (2015). Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 125(14): 2200-2205. doi: 10.1182/blood-2014-11-610857.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E et al. (2016). A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 127(13): 1650-1655. doi: 10.1182/blood-2015-12-626739.
21. Tambllyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M et al. (2022). Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 118(1): 111-122. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017.
22. World Health Organization. (2013). Preconception care. Report of a regional expert group consultation 6-8 August 2013, New Delhi, India.
23. 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.
24. Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, 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.
25. 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 авторів:

Таран Оксана Анатоліївна — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-8808-7539>.

Демянюк Світлана Валеріївна — аспірантка 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 01.12.2024 р.; прийнята до друку 15.03.2025 р.