

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця  
на правах рукопису

ГРИЩЕНКО ВАЛЕРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.3-06-005.6-085.273.53-036-071-074/-078(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗМІНИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ  
ГЕМОСТАЗУ ПРИ ТРОМБОФІЛІЇ У ВАГІТНИХ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ  
АЛГОРИТМУ ЇХ КОНТРОЛЮ ПРИ ПРИЙОМІ АНТИАГРЕГАНТІВ

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»  
спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело \_\_\_\_\_ В. В. Грищенко

Науковий керівник Залобовська Ольга Іллівна, доктор медичних наук, професор

м. Харків — 2023

## АНОТАЦІЯ

*Грищенко В. В.* Зміни клініко-лабораторних показників системи гемостазу при тромбофілії у вагітних та удосконалення алгоритму їх контролю при прийомі антиагрегантів. — Кваліфікаційна наукова працянаправах рукопису.

Дисертаціяна здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування», спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика». — Харківський національний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2023.

Вагітність є фактором ризику щодо розвитку тромбофілічних станів. Тромбофілія (ТФ) при вагітності – патологічний стан, що розвивається в результаті спадкових чи набутих аномалій в системі гемостазу і характеризується схильністю до розвитку тромбозу.

Гестаційний період супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і в 5–6 разів підвищує ризик тромбозів, що сприяє реалізації раніше безсимптомної ТФ. До основних змін гемостазу під час вагітності відносять: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності. В умовах материнської і плодової ТФ відбувається порушення імплантації, а також проліферації трофобласту, плаценталії та росту плоду, спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, створюються умови для розвитку ускладнень під час пологів. ТФ різного генезу несе небезпеку, як для життя матері, так і для плоду. Найчастіше під час вагітності жінка не підозрює про таку недугу і дізнається про діагноз після комплексного обстеження.

Внутрішньосудинна система гемостазу на фоні тромбофілічного стану клінічно проявляється тромбозами і ускладненнями під час вагітності, тому, своєчасне визначення порушення різних ланок системи гемостазу допоможе

грамотно підібрати лікування, що в подальшому знизить ризик розвитку ТФ при перебігу вагітності. Наразі немає надійного та ефективного механізму оцінки ризику тромбоемболічних подій, що є необхідним для підбору адекватної антитромботичної терапії.

З огляду на вище зазначене актуальним питанням є створення протоколу лабораторних досліджень системи гемостазу у вагітних із тромбофілічними розладами різного генезу під час першого триместру вагітності для уникнення розвитку ускладнень під час вагітності.

Таким чином, метою нашого дослідження постало: оптимізувати діагностичні підходи до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів.

Для виконання даної мети були визначені завдання дослідження:

1. Встановити сучасний стан дослідження проблематики клініко-лабораторних порушень системи гомеостазу при тромбофіліях різного генезу у вагітних і визначити можливості удосконалення алгоритмів їх контролю на тлі лікування антиагрегантами.

2. Проаналізувати особливості змін клініко-лабораторних показників системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу із визначенням характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів, проявів агрегації тромбоцитів під час першого триместру вагітності та встановити ступінь взаємозв'язку з обтяженістю анамнезу вагітності та її перебігом.

3. З'ясувати наявність і характер кореляційних взаємозалежностей показників системи згортання крові, характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів і проявів агрегації тромбоцитів у вагітних із тромбофіліями різного генезу під час першого триместру вагітності.

4. Визначити маркерні можливості та предикторні властивості клініко-лабораторних характеристик системи згортання крові вагітних із

тромбофіліями різного генезу.

5. Розробити прогностичні алгоритми діагностування ризиків розвитку ускладнення перебігу вагітності на тлі тромбофілічних розладів й ризиків виникнення тромбофілій різного генезу за змінами клініко-лабораторних характеристик системи гемостазу на першому триместрі вагітності.

Об'єктом дослідження визначено клініко-лабораторні характеристики системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу.

Предметом дослідження постали: значення коагулограми, Д-димеру та агрегації тромбоцитів.

Методичний апарат дослідження містить комплекс клініко-анамнестичних, лабораторних, епідеміологічних та статистичних методів згідно напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

Було обстежено вагітних пацієнток в першому триместрі вагітності, що проходили обстеження на базі клініко-лабораторного центру Харківського національного медичного університету (ХНМУ). Були виокремлені обстежувані особи, які сформували дві групи (основну та контрольну). Контингент вагітних респонденток для основної групи було сформовано із вагітних жінок із ТФ різного генезу, для контрольної – із вагітних жінок без наявних ТФ. Усього було обстежено 137 вагітних жінок, яких розподілено на основну групу (n=101) та контрольну (n=30).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором вперше:

- поглиблено наукові знання щодо особливостей перебігу вагітності на тлі наявності тромбофілії різного генезу, а саме розвитку гіперактивності параметрів згортальної системи крові на прикладі характеристик особливостей агрегації тромбоцитів та зрушень коагулограми;

- отримано нові наукові дані щодо ролі гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів і параметрів згортальної системи крові, як

маркерів збільшення вірогідності розвитку ускладнень вагітності жінок із тромбофіліями різного генезу;

- визначено характер змін параметрів згортальної системи крові на прикладі зрушень показників агрегації тромбоцитів, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів, спровокованих тромбофіліями у вагітних жінок.

- досліджено маркерні властивості та предикторні можливості параметрів згортальної системи крові (агрегації тромбоцитів, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів) у виявленні ризиків виникнення ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та розвитку тромбофілій у вагітних жінок;

- розроблено модель визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних, яка має високі класифікаційні характеристики (при значенні моделі -1,6230 чутливість 95,0 % та специфічність — 94,4 %), що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок;

- сформовано модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку агрегації тромбоцитів, яка має гарні класифікаційні якості (майже 100 % специфічність та 40,0 % чутливість при загальній точності прогнозу 94,0 %).

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що:

- для оптимізації діагностичних підходів до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів рекомендується визначення параметрів згортальної системи крові (агрегації тромбоцитів, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів) з подальшою оцінкою їх в комплексі прогностичної моделі виявлення ризиків виникнення ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та розвитку тромбофілій у вагітних жінок.

Розроблений прогностичний алгоритм з чутливістю  $>90\%$  дозволяє оцінити вірогідність розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та визначити ризики розвитку тромбофілітичних проявів у вагітних та є високонадійним і дозволяє в клінічній практиці здійснювати дане прогнозування з метою індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

- розроблений прогностичний алгоритм визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних на підставі визначення параметрів згортальної системи крові надасть змогу оцінити ризики на ранніх етапах та в обсязі рутинних клініко-діагностичних заходів, що дозволить її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок задля виділення групи високого ризику розвитку ускладнень вагітності та поглибленого ведення даної вагітності.

- додатково розроблений прогностичний механізм встановлення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу на основі визначення вікових характеристик, часу і швидкості розвитку агрегації тромбоцитів дозволяє провести ранню діагностику таких ускладнень, що дасть змогу формування групи високого ризику їх розвитку та своєчасного терапевтичного втручання.

В результаті дослідження було вірогідно встановлено негативний вплив наявної ТФ на стан згортальної системи крові вагітних жінок за зниженнями агрегаційних можливостей тромбоцитів (збільшення ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів і зниження часу настання її агрегації). Достовірно було констатовано потенціювання негативного впливу ТФ на перебіг поточної вагітності за пролонгуванням часу агрегації тромбоцитів (АТ) та її швидкості й значних збільшеннях кількісних рівнів фібрин-мономерних комплексів (ФМК) (0,06), гомоцистеїну (12,8 мкмоль/л), тромбопластинового часу (ТПЧ) (32,6 с), показників міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) (0,98), тромбінового часу (ТЧ) (14,6 с) та D-димеру (0,61 нг/мл) й зниження концентрації фібриногену (4,7 г/л).

За результатами роботи вірогідно констатовано наявність прямих

кореляційних взаємозалежностей часу розвитку АТ із кількісними рівнями протромбіну та ТЧ й зворотних — із значеннями МНС. Визначено зворотні кореляції швидкості АТ із показниками ТЧ й рівнями гомоцистеїну та протромбіну й прямі — зі значеннями МНС та показниками ПТЧ. Зафіксовано прямі взаємозалежності ступеня АТ із кількісним рівнем протромбіну та значеннями ТЧ й зворотні — зі значеннями МНС та ПТЧ.

Достовірно було встановлено збільшені шанси на розвиток ускладнення вагітності при збільшенні вікових характеристик (в 1,219 разів), часу настання АТ (в 1,005 разів) та її швидкості (в 1,123 рази) та зменшені шанси при збільшенні швидкості розвитку агрегації (на 10,9 %). Констатовано зменшені шанси на розвиток ТФ вагітності при збільшенні ступеню агрегації (на 33,0 %) й збільшені шанси (в 1,145 разів) зі збільшенням часу агрегації й її швидкості (в 1,236 разів).

За отриманими результатами було розраховано модель визначення ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних:  $-6,047 - 0,401 * \text{ступінь} (0,625) + 0,135 * \text{час} (0,625) + 0,065 * \text{швидкість} (0,625) + 0,212 * \text{швидкість} (0,125) - 0,012 * \text{час} (0,250)$ . Констатовано гарні класифікаційні характеристики моделі: при значенні моделі  $-1,6230$  чутливість 95,0 %, а специфічність — 94,4 %, що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності ТФ у вагітних жінок.

Окрім цього, було вираховано фінальну модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку АТ. Визначено класифікаційні якості розробленої моделі: майже 100 % специфічність та 40,0 % чутливість при загальній точності прогнозу 94,0 %.

За отриманими результатами було запропонованоу вагітних жінок в першому триместрі вагітності з ТФ різного генезу для прогнозування розвитку ускладнень вагітності визначати параметри згортальної системи крові та коагулограми внаслідок їх предикторних якостей.

Було рекомендовано використовувати значення гомоцистеїну, D-

димеру та ФМК у сироватці крові вагітних із ТФ в якості маркера виникнення та розвитку ускладнень вагітності та використовувати модель прогнозу ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних для виділення групи високого ризику розвитку ускладнень вагітності та поглибленого ведення даної вагітності.

Також рекомендувалося застосовувати визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу на основі вікових характеристик, часу і швидкості розвитку АТ для формування групи високого ризику розвитку таких ускладнень та своєчасного терапевтичного втручання.

**Ключові слова:**тромбофілія, вагітні жінки, прогностична модель, клініко-лабораторні показники системи гемостазу, агрегація тромбоцитів, гомоцистеїн, D-димер.

## SUMMARY

*Grishchenko V. V.* Changes in clinical and laboratory parameters of the hemostasis system in thrombophilia in pregnant women and improvement of the algorithm for their control when taking antiplatelet agents. — Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 224 "Technologies of Medical Diagnostics and Treatment", specialization "Clinical Laboratory Diagnostics". — Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Kharkiv, 2023.

Pregnancy is a risk factor for the development of thrombophilic conditions. Thrombophilia (TF) during pregnancy is a pathological condition that develops as a result of hereditary or acquired anomalies in the hemostasis system and is characterized by a predisposition to the development of thrombosis.

The gestational period is accompanied by physiological hypercoagulability and increases the risk of thrombosis by 5 to 6 times, which contributes to the realization of previously asymptomatic TF. The main changes in hemostasis during pregnancy include: an increase in platelet activity, an increase in the procoagulant properties of the endothelium, an increase in the content of coagulation factors, and a decrease in anticoagulant activity. In the conditions of maternal and fetal TF, there is a violation of implantation, as well as trophoblast proliferation, placentation and fetal growth, the development of systemic endothelial dysfunction, activation of the pro-inflammatory response and, as a result, conditions are created for the development of complications during childbirth. TF of various origins is dangerous for both the life of the mother and the fetus. Most often, during pregnancy, a woman does not suspect such an ailment and learns about the diagnosis after a comprehensive examination.

The intravascular system of hemostasis against the background of a thrombophilic state is clinically manifested by thrombosis and complications during pregnancy, therefore, timely determination of the violation of various links

of the hemostasis system will help to correctly select treatment, which will further reduce the risk of developing TF during pregnancy. Currently, there is no reliable and effective mechanism for assessing the risk of thromboembolic events, which is necessary to select adequate antithrombotic therapy.

In view of the above, an urgent issue is the creation of a protocol for laboratory studies of the hemostasis system in pregnant women with thrombophilic disorders of various origins during the first trimester of pregnancy to avoid the development of complications during pregnancy.

Thus, the purpose of our study was to optimize diagnostic approaches to determining disorders of the hemostasis system in pregnant women during the first trimester with thrombophilic disorders of various origins against the background of taking antiplatelet agents.

To achieve this goal, the following research objectives were identified:

1. To establish the current state of research on the problems of clinical and laboratory disorders of the homeostasis system in thrombophilia of various genesis in pregnant women and to determine the possibilities of improving the algorithms for their control against the background of treatment with antiplatelet agents.

2. To analyze the features of changes in the clinical and laboratory parameters of the hemostasis system of pregnant women with thrombophilia of different genesis with the determination of the characteristics of the coagulogram, the levels of homocysteine and D-dimer and fibrin-monomeric complexes, the manifestations of platelet aggregation during the first trimester of pregnancy and to establish the degree of relationship with the burden of pregnancy history and its course.

3. To determine the presence and nature of correlation interdependencies of coagulation system indicators, coagulogram characteristics, homocysteine and D-dimer levels and fibrin-monomeric complexes and platelet aggregation in pregnant women with thrombophilia of different genesis during the first trimester of pregnancy.

4. To determine the marker capabilities and predictor properties of clinical

and laboratory characteristics of the blood coagulation system of pregnant women with thrombophilia of various genesis.

5. To develop prognostic algorithms for diagnosing the risks of developing complications in the course of pregnancy against the background of thrombophilic disorders and the risks of thrombophilia of various genesis by changes in the clinical and laboratory characteristics of the hemostasis system in the first trimester of pregnancy.

The object of the study is the clinical and laboratory characteristics of the hemostasis system of pregnant women with thrombophilia of various genesis.

The subject of the study was: the value of the coagulogram, D-dimer and platelet aggregation.

The methodological apparatus of the research contains a complex of clinical, anamnestic, laboratory, epidemiological and statistical methods in the direction of dissertation research and the content of research in the field of clinical medicine.

Pregnant patients in the first trimester of pregnancy who were examined on the basis of the Clinical and Laboratory Center of Kharkiv National Medical University (KhNMU) were examined. The examined persons were singled out, who formed two groups (main and control). The contingent of pregnant respondents for the main group was formed from pregnant women with TF of different genesis, for the control group – from pregnant women without TF. A total of 137 pregnant women were examined, which are divided into the main group (n=101) and the control group (n=30).

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that the author for the first time:

- scientific knowledge about the peculiarities of the course of pregnancy against the background of the presence of thrombophilia of various genesis, namely the development of hyperactivity of the parameters of the blood coagulation system on the example of the characteristics of platelet aggregation and changes in the coagulogram, has been deepened;

- new scientific data on the role of homocysteine, D-dimer and fibrin-

monomeric complexes and parameters of the blood coagulation system as markers of increasing the likelihood of pregnancy complications in women with thrombophilia of various genesis were obtained;

- the nature of changes in the parameters of the blood coagulation system was determined on the example of shifts in platelet aggregation, coagulogram and quantitative levels of homocysteine, D-dimer and fibrin-monomeric complexes provoked by thrombophilia in pregnant women;

- marker properties and predictive capabilities of blood coagulation system parameters (platelet aggregation, coagulogram and quantitative levels of homocysteine, D-dimer and fibrin-monomeric complexes) in identifying the risks of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis and the development of thrombophilia in pregnant women were investigated;

- a model for determining the risks of thrombophilia of various genesis in pregnant women has been developed, which has high classification characteristics (with a model value of -1.6230, sensitivity of 95.0 % and specificity of 94.4 %), which actualizes its use as an additional algorithm for early prediction of the presence of thrombophilia in pregnant women;

- a model for determining the risks of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis has been formed, which includes the age characteristics of pregnant women, the time and rate of development of platelet aggregation, which has good classification qualities (almost 100 % specificity and 40.0 % sensitivity with an overall prognosis accuracy of 94.0 %).

The practical significance of the obtained results is that:

- To optimize diagnostic approaches to determining disorders of the hemostasis system in pregnant women during the first trimester with thrombophilic disorders of various genesis against the background of taking antiplatelet agents, it is recommended to determine the parameters of the blood coagulation system (platelet aggregation, coagulogram and quantitative levels of homocysteine, D-dimer and fibrin-monomeric complexes) with their subsequent assessment in the complex of a prognostic model identification of the

risks of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis and the development of thrombophilia in pregnant women. The developed prognostic algorithm with a sensitivity of >90% allows to assess the probability of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis and to determine the risks of developing thrombophilic manifestations in pregnant women and is highly reliable and allows in clinical practice to carry out this prognosis in order to individualize therapeutic and preventive measures.

- The developed prognostic algorithm for determining the risks of developing thrombophilia of various origins in pregnant women based on the determination of the parameters of the blood coagulation system will make it possible to assess the risks at the early stages and in the scope of routine clinical and diagnostic measures, which will allow its use as an additional algorithm for early prediction of the presence of thrombophilia in pregnant women in order to identify a group at high risk of developing pregnancy complications and in-depth management of this pregnancy.

- An additional prognostic mechanism for determining the risks of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis based on the determination of age characteristics, time and rate of development of platelet aggregation allows for early diagnosis of such complications, which will allow the formation of a high-risk group for their development and timely therapeutic intervention.

As a result of the study, the negative impact of existing thrombophilia on the state of the blood coagulation system of pregnant women was significantly established by a decrease in the aggregation capabilities of platelets (an increase in the degree and rate of platelet aggregation and a decrease in the time of its aggregation). The potentiation of the negative effect of thrombophilia on the course of the current pregnancy was significantly stated by prolongation of platelet aggregation time and its rate and significant increases in the quantitative levels of fibrin-monomeric complexes (0.06), homocysteine (12.8  $\mu\text{mol/l}$ ), thromboplastin time (32.6 s), indicators of the international normalized ratio (0.98), thrombin time

(14.6 s) and D-dimer (0.61 ng/ml) and a decrease in the concentration of fibrinogen (4.7 g/l).

According to the results of the work, it was significantly stated that there are direct correlations between the time of development of platelet aggregation with the quantitative levels of prothrombin and thrombin time and inverse – with the values of the international normalized ratio. Inverse correlations of platelet aggregation rate with thrombin time and homocysteine and prothrombin levels and direct correlations with the values of the international normalized ratio and prothrombin time were determined. Direct correlations of the degree of platelet aggregation with the quantitative level of prothrombin and values of thrombin time and inverse with the values of the international normalized ratio and prothrombin time were recorded.

It was reliably established that the chances of developing pregnancy complications increased with an increase in age characteristics (by 1.219 times), the time of onset of platelet aggregation (by 1.005 times) and its rate (by 1.123 times) and reduced chances with an increase in the rate of development of aggregation (by 10.9%). The chances of developing thrombophilia of pregnancy decreased with an increase in the degree of aggregation (by 33.0 %) and increased chances (by 1.145 times) with an increase in the time of aggregation and its rate (by 1.236 times).

Based on the results obtained, a model for determining the risks of developing thrombophilia of various genesis in pregnant women was calculated:  $-6.047 - 0.401 * \text{degree} (0.625) + 0.135 * \text{time} (0.625) + 0.065 * \text{speed} (0.625) + 0.212 * \text{speed} - 0.125 - 0.012 * \text{time} - 0.250$ . Good classification characteristics of the model were stated: with a model value of -1.6230, the sensitivity was 95.0 %, and the specificity was 94.4 %, which actualizes its use as an additional algorithm for early prediction of the presence of thrombophilia in pregnant women.

In addition, the final model for determining the risks of pregnancy complications in thrombophilia of various genesis was calculated, which includes the age characteristics of pregnant women, the time and rate of development of

platelet aggregation. The classification qualities of the developed model are determined: almost 100 % specificity and 40.0 % sensitivity with an overall forecast accuracy of 94.0 %.

Based on the results obtained, it was proposed to determine the parameters of the blood coagulation system and coagulogram in pregnant women in the first trimester of pregnancy with thrombophilia of various genesis in order to predict the development of pregnancy complications due to their predictive qualities.

It was recommended to use the values of homocysteine, D-dimer and fibrin-monomeric complexes in the serum of pregnant women with thrombophilia as a marker of the occurrence and development of pregnancy complications and to use a model for predicting the risks of thrombophilia of various genesis in pregnant women to identify a group at high risk of developing pregnancy complications and in-depth management of this pregnancy.

It was also recommended to use the determination of the risks of pregnancy complications in thrombophilia of various origins based on age characteristics, time and rate of development of platelet aggregation to form a high-risk group for the development of such complications and timely therapeutic intervention.

**Key words:** thrombophilia, pregnant women, prognostic model, clinical and laboratory parameters of the hemostasis system, platelet aggregation, homocysteine, D-dimer.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2021). Analysis of the State of Platelet Aggregation in Pregnant Women With Thrombophilia and Burdened Obstetric History. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 9(4), 416–422. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9\(4\):416-422](https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9(4):416-422) (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Залюбовська, О. І., & Грищенко, В. В. (2022). Стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. *Міжнародний медичний журнал*, 1, 35–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-7> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2022). Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia. *Ukrain's'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu*, 7(1), 91–97. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.091> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

4. Грищенко В.В., Залобовська О.І., Тюпка Т.І. Визначення гомоцистеїну у вагітних на першому триместрі як маркера ризику тромбофілії. Збірник матеріалів науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лабораторної медицини» IV міжвузівська науково-практична конференція для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів. «Сучасні проблеми лабораторної медицини» м. Харків 2020 р. С. 42-43 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).*

## ЗМІСТ

ЗМІСТ .....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИХ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ТРОМБОФІЛІЯМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ .....	31
1.1 Клініко-епідеміологічна, етіо-патогенетична та генетична характеристика тромбофілій у вагітних .....	31
1.2 Особливості лабораторної діагностики тромбофілій .....	39
1.3 Сучасні підходи до застосування антиагрегантної терапії у вагітних із тромбофіліями .....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	56
2.1 Програма та методичне забезпечення дослідження .....	56
2.2 Медикаментозний супровід вагітних із обтяженим акушерським анамнезом .....	60
2.3 Методи дослідження .....	61
2.3.1 Клініко-лабораторні методи дослідження.....	62
2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження.....	74
2.4 Висновки до розділу 2.....	77
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ .....	79
3.1 Клініко-лабораторна характеристика обстежених груп вагітних.....	79
РОЗДІЛ 4 КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗАЛЕЖНОСТІ ПАРАМЕТРІВ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ І СТАНУ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ВАГІТНИХ ІЗ ТРОМБОФІЛІЯМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ .....	96
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ .....	103

	20
5.1 Вплив досліджених показників агрегації тромбоцитів відносно наявності тромбофілій різного генезу .....	104
5.2 Вплив параметрів агрегації тромбоцитів на розвиток ускладнень вагітності у жінок з наявною підтвердженою тромбофілією .....	109
РОЗДІЛ 6 УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ .....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	124
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	125
ДОДАТКИ .....	155
ДОДАТОК А.....	156

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ**

АВК	—	антагоністи вітаміну К
АДФ	—	аденозиндифосфат
АСК	—	ацетилсаліцилова кислота
АГ	—	агрегація тромбоцитів
АТ ІІІ	—	антитромбін ІІІ
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
ВР	—	відносний ризик
ВТЕ	—	венозні тромбоемболії
ВШ	—	відношення шансів
ГІТ	—	гепарин-індукована тромбоцитопенія
ДІ	—	довірчий інтервал
ЗВУР	—	затримка внутрішньоутробного росту
КОК	—	комбіновані оральні контрацептиви
МНВ	—	міжнародне нормалізоване співвідношення
НМГ	—	низькомолекулярний гепарин
ПЕ	—	пreekлампсія
ПЛР	—	полімеразно-ланцюгова реакція
ПОАК	—	прямі оральні антикоагулянти
ПІІ	—	післяпологовий період
ПТЧ	—	протромбіновий час
ТГВК	—	тромбоз глибоких вен кінцівок
ТЕЛА	—	тромбоемболія легеневих артерій
ТПЧ	—	тромбопластиновий час
ТФ	—	тромбофілія
ТЧ	—	тромбіновий час
ФЛ	—	фактор V Лейдена

- ФМК — фібрин-мономерні комплекси  
ФПН — фетоплацентарна недостатність  
ХНМУ — Харківський національний медичний університет  
PS — протеїн S

## ВСТУП

**Актуальність теми.** ТФ при вагітності — патологічний стан, що розвивається в результаті спадкових чи набутих аномалій в системі гемостазу і характеризується схильністю до розвитку тромбозу.

Вагітність є фактором ризику щодо розвитку тромбофілічних станів. Гестаційний період супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і в 5–6 разів підвищує ризик тромбозів, що сприяє реалізації раніше безсимптомної ТФ (К. А. Аكوпова, 2020). До основних змін гемостазу під час вагітності відносять: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності. В умовах материнської і плодової ТФ відбувається порушення імплантації, а також проліферації трофобласту, плацентарної та росту плоду, спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, створюються умови для розвитку ускладнень під час пологів.

Набуті та вроджені аномалії гемостазу на сьогодні вважають провідною причиною розвитку тромбофілічної патології в 70,0–75,0 % випадків. Так, причини звичного невиношування вагітності у 55,0–62,0 % випадків зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів (15,0 % — гормональні причини, 10,0 % — анатомічні, 7,0 % — хромосомні аномалії, 6,0 % — неясного генезу). У вагітних із ТФ часто мають місце і передчасні пологи. У більшості випадків передчасні пологи індуковані розвитком преєклампсії (ПЕ), плацентарної дисфункції, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плоду, передчасним відшаруванням плаценти (Т.Б. Пшеничникова, 2014; Е. Labarta, 2014). Повноцінний розвиток плоду вимагає гарного кровообігу, так, як саме завдяки руху крові плід отримує кисень і необхідні для життя речовини. Якщо протягом вагітності почалося формування тромбів, то це призводить до

тромбофілічної патології. ТФрізного генезу несе небезпеку, як для життя матері, так і для плоду. Найчастіше під час вагітності жінка не підозрює про таку недугу і дізнається про діагноз після комплексного обстеження (S. M. Nelson, 2013).

Внутрішньосудинна система гемостазу на фоні тромбофілічного стану клінічно проявляється тромбозами і ускладненнями під час вагітності, тому, своєчасне визначення порушення різних ланок системи гемостазу допоможе грамотно підібрати лікування, що в подальшому знизить ризик розвитку ТФ при перебігу вагітності (G. Ricci, 2016). Наразі немає надійного та ефективного механізму оцінки ризику тромбоемболічних подій, що є необхідним для підбору адекватної антитромботичної терапії [45]. Дюка [197] наголошує, що наявні на даний час протоколи не враховують можливу наявність комбінацій різних форм ТФ, що може бути безумовним фактором ризику тромбогеннихгестаційних та перинатальних ускладнень у майбутньому [197].

Незважаючи на беззаперечну актуальність необхідності тестування на ТФ вагітних, застосування коагуляційних тестів (порівняно із генетичними) може не надавати необхідної точності, яка може суттєво змінюватися під дією коагуляційних змін періоду вагітності та після пологів [173]. Крім цього, на даний час в наявностіще недостатньо досліджень, які підтверджують вагомий вплив ТФ (зокрема її плацента-медійованих ускладнень та взаємо наслідкових механізмів) [173, 100, 62].

З огляду на діагностику ефективним маркером розпаду фібрину може слугувати дослідження D-димеру. D-димер виникає як наслідок розчеплення крос-зв'язаного фібрину протягом фібринолізу. При цьому, його продукція потребує наявності тромбіну, активованого фактору XIIIa та плазміну [**Error! Reference source not found.**]. Внаслідок ендогенного фібринолізу, циркулюючі концентрації D-димеру вкрай незначні, проте було досліджено, що навіть за нормальної вагітності в третьому триместрі можуть визначатися підвищені рівні даного маркеру [26].

Варто зазначити, що позитивний результат беззаперечно може означати інтенсифікацію внутрішньосудинного згортання, оскільки D-димер виникає виключно після формування тромбіну та подальшої деградації крос-зв'язаного фібрину [Error! Reference source not found.]. Зазначений механізм актуалізує використання D-димеру як маркеру активації коагуляції та може застосовуватися для непрямой оцінки тромботичної та тромболітичної активності [Error! Reference source not found.].

З огляду на вище зазначене актуальним питанням є створення протоколу лабораторних досліджень системи гемостазу у вагітних із тромбофілічними розладами різного генезу під час першого триместру вагітності для уникнення розвитку ускладнень під час вагітності.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри лабораторної діагностики ХНМУ Міністерства охорони здоров'я України: «Оптимізація алгоритмів лабораторної діагностики ортопедичних захворювань та прогнозування їх ускладнень при проведенні консервативного та оперативного лікування» (№ державної реєстрації 0121U110930), терміни виконання 2021–2023 рр.

**Мета дослідження:** оптимізувати діагностичні підходи до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів.

**Завдання дослідження:**

6. Встановити сучасний стан дослідження проблематики клініко-лабораторних порушень системи гомеостазу при тромбофіліях різного генезу у вагітних і визначити можливості удосконалення алгоритмів їх контролю на тлі лікування антиагрегантами.

7. Проаналізувати особливості змін клініко-лабораторних показників системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу із визначенням характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та D-димеру й фібрин-мономерних комплексів, проявів агрегації тромбоцитів під

час першого триместру вагітності та встановити ступінь взаємозв'язку з обтяженістю анамнезу вагітності та її перебігом.

8. З'ясувати наявність і характер кореляційних взаємозалежностей показників системи згортання крові, характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів і проявів агрегації тромбоцитів у вагітних із тромбофіліями різного генезу під час першого триместру вагітності.

9. Визначити маркерні можливості та предикторні властивості клініко-лабораторних характеристик системи згортання крові вагітних із тромбофіліями різного генезу.

10. Розробити прогностичні алгоритми діагностування ризиків розвитку ускладнення перебігу вагітності на тлі тромбофілічних розладів й ризиків виникнення тромбофілій різного генезу за змінами клініко-лабораторних характеристик системи гемостазу на першому триместрі вагітності.

**Об'єкт дослідження:** клініко-лабораторні характеристики системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу.

**Предмет дослідження:** значення коагулограми, Д-димеру та агрегації тромбоцитів.

*Методи дослідження.* Методичний апарат дослідження містить комплекс клініко-анамнестичних, лабораторних, епідеміологічних та статистичних методів згідно напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

У дослідженні використані наступні методи наукового дослідження:

- *бібліосемантичний* — вивчення та аналіз сучасної світової та вітчизняної наукової літератури відносно діагностики ТФ різного генезу вагітних, патогенезу їх розвитку та прогресування, клінічного перебігу та розвитку ускладнень.

- *системного підходу та аналізу* — для аналізу отриманих клініко-лабораторних особливостей перебігу ТФ різного генезу у вагітних першого триместру;

- *клініко-анамнестичний* — для визначення клініко-анамнестичних характеристик обстежених вагітних в першому триместрі з ТФрізного генезу (зокрема їх вікові особливості, прояви перебігу вагітності та інш.);

- *клініко-лабораторні* — для аналізу основних лабораторних проявів ТФ різного генезу(клінічний аналіз крові (визначення рівнів гемоглобіну та еритроцитів, кольоровий показник, гематокрит, рівні лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, кількісні значення еозинофілів і нейтрофілів та лімфоцитів і моноцитів); *біохімічний аналіз крові*(показники системи згортання крові: ступінь, час та швидкість АТ з використанням спеціального індуктора агрегації – аденозиндифосфату (АДФ) концентрацією 0,625; 1,25; 2,5 та 5,0 мкмоль/л); *коагулограма*(% протромбіну по Квіку, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), МНВ, протромбіновий час (ПТЧ), ТЧ, концентрацію фібриногену, гомоцистеїну, D-димеру та розчинних ФМК);

- *медико-статистичні* — для відповідної статистичної обробки отриманих матеріалів дослідження (методи описової та порівняльної статистики, лінійної логістичної регресії, математичного моделювання та прогнозування, тощо).

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в тому, що автором вперше:

- поглиблено наукові знання щодо особливостей перебігу вагітності на тлі наявності тромбофілії різного генезу, а саме розвитку гіперактивності параметрів згортальної системи крові на прикладі характеристик особливостей агрегації тромбоцитів та зрушень коагулограми;

- отримано нові наукові дані щодо ролі гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів і параметрів згортальної системи крові, як маркерів збільшення вірогідності розвитку ускладнень вагітності жінок із тромбофіліями різного генезу;

- визначено характер змін параметрів згортальної системи крові на прикладі зрушень показників агрегації тромбоцитів, коагулограми й

кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів, спровокованих тромбофіліями у вагітних жінок.

- досліджено маркерні властивості та предикторні можливості параметрів згортальної системи крові (агрегації тромбоцитів, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів) у виявленні ризиків виникнення ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та розвитку тромбофілій у вагітних жінок;

- розроблено модель визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних, яка має високі класифікаційні характеристики (при значенні моделі -1,6230 чутливість 95,0 % та специфічність — 94,4 %), що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок;

- сформовано модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку агрегації тромбоцитів, яка має гарні класифікаційні якості (майже 100 % специфічність та 40,0 % чутливість при загальній точності прогнозу 94,0 %).

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у тому, що:

- для оптимізації діагностичних підходів до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів рекомендується визначення параметрів згортальної системи крові (агрегації тромбоцитів, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів) з подальшою оцінкою їх в комплексі прогностичної моделі виявлення ризиків виникнення ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та розвитку тромбофілій у вагітних жінок. Розроблений прогностичний алгоритм з чутливістю >90 % дозволяє оцінити вірогідність розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу та визначити ризики розвитку тромбофілітичних проявів у вагітних та є високонадійним і дозволяє в клінічній практиці здійснювати дане

прогнозування з метою індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

- розроблений прогностичний алгоритм визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних на підставі визначення параметрів згортальної системи крові надасть змогу оцінити ризики на ранніх етапах та в обсязі рутинних клініко-діагностичних заходів, що дозволить її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок задля виділення групи високого ризику розвитку ускладнень вагітності та поглибленого ведення даної вагітності.

- додатково розроблений прогностичний механізм встановлення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу на основі визначення вікових характеристик, часу і швидкості розвитку агрегації тромбоцитів дозволяє провести ранню діагностику таких ускладнень, що дасть змогу формування групи високого ризику їх розвитку та своєчасного терапевтичного втручання.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено тему виконаної дисертаційної роботи, обґрунтовано дизайн і вибір його напрямку, сформульовано основну мету та завдання роботи, розроблено план та методологічний апарат дослідження, опрацьовано його програму й етапи, обґрунтовано вибір об'єкту та предметів дослідження, проведено інформаційний пошук та виконано аналіз існуючих світових наукових літературних джерел щодо тематики дослідження, обрано основні методичні і методологічні підходи та методи дослідження, які цілковито відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Пошукувачем особисто здійснено клінічний етап дослідження, який включав відбір вагітних основної та контрольної груп на підставі критеріїв включення та виключення. Здобувачем самостійно оформлено необхідні карти обстеження, сформовано відповідну електронну базу даних. Пошукувачем особисто проведено статистичний аналіз отриманих результатів, їх медико-інформаційний аналіз та узагальнення. Дисертантом особисто написано всі розділи роботи, на підставі отриманих даних

обґрунтовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку для висвітлення отриманих результатів роботи. Здобувачем не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Пошукувачем особисто забезпечено висвітлення результатів дослідження у вітчизняних і зарубіжних наукових виданнях.

Апробація роботи. Основні положення та результати дисертаційного дослідження оприлюднені та апробовані на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «актуальні питання лабораторної медицини», у рамках якої пройшла четверта міжвузівська науково-практична конференція для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів «Сучасні проблеми лабораторної медицини».

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові роботи, з яких 3 статті у фахових виданнях України.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 154 сторінках машинописного тексту й складається із анотації (двома мовами), вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програмного та методичного апарату дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 15 рисунками та 9 таблицями. Перелік використаної наукової літератури викладений на 28 сторінках, містить 219 джерел, із яких 4 — кирилицею та 215 — латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ТРОМБОФІЛІЯМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

#### 1.1 Клініко-епідеміологічна, етіо-патогенетична та генетична характеристика тромбофілій у вагітних

Вивчення ТФ в останні роки набирає актуальності з огляду на визначення їх як невід'ємного компоненту патогенезу тромбоемболічних ускладнень та ускладнень перебігу вагітності [4, 42, 65,]. Було доведено зв'язок між спадковими ТФ, розвитком антифосфоліпідного синдрому та ускладненнями перебігу вагітності, зокрема фетоплацентарною недостатністю (ФПН), ЗВУР плоду, ПЕ, втратою плоду, тощо [4, 170, 54, 16, 15, **Error! Reference source not found.**, 48, 129, 173]. Пацієнтки, які мають діагностовану ТФ та анамнез венозних тромбоемболій, знаходяться в групі підвищеного ризику щодо формування тромбозів, зокрема венозних тромбоемболій (ВТЕ) протягом періоду вагітності [45].

Відкриття різних етіопатогенетичних форм ТФ, зокрема дефіцитів протеїнів, рецепторів, мутації генів [83] дозволило переглянути аспекти патогенезу акушерсько-гінекологічної патології, зокрема ускладнень вагітності [129].

Попередні дослідження ролі ТФ у патогенезі ускладнень вагітності розглядали ТФ лише з боку формування мікротромбозів фетоплацентарної системи [4]. Проте, наразі інтенсивно вивчаються аспекти обструкції судинної системи мати-плід [**Error! Reference source not found.**] та нетромбогенної ланки патогенезу ТФ на етапах формування вагітності, зокрема імплантації та інвазії трофобласту [4]. Все ж наявність спадкової ТФ є причиною майже 60 % ідеопатичних тромбоемболічних випадків [170].

Майже в 65 % випадків відшарування плаценти, ЗВУР, прееклампсія пов'язані із наявністю ТФрізного генезу [16].

Етіологія ТФ включає багато факторів, серед яких генетичні — є лише частиною, яка обумовлює розвиток клінічних проявів [165]. Оскільки наявний зв'язок ТФ та ускладнень вагітності не викликає сумнівів, сучасні алгоритми рекомендують проведення діагностики щодо найбільш поширених ТФ, особливо у випадку повторної втрати плоду, сімейного анамнезу тромбозів та наявності акушерських ускладнень 2 та 3 триместрів вагітності [15].

Лінніков та співавт. [100] зазначають, що картина етіологічного розподілу невиношування вагітності включає в себе генетичні аномалії (приблизно 7,0 %), у 10,0 % визначають анатомічні причини, ендокринологічні зміни діагностують в 15,0%, коагуляційні порушення є причиною в майже 60,0 %. При цьому 6,0 % ускладнень вагітності все ще залишаються з невідомих причин [129].

ТФ поділяють на спадкові та набуті [54]. Дослідження Akinshina et al. [4] показало, що значну частину етіологічних чинників тромбоемболічних станів становлять генетичні чи набуті форми ТФ [54, 81] та асоційованих із ними синдромів, зокрема гіпергомоцистеїнемія та антифосфоліпідний синдром. Зазначено, що майже в 8 % європейського населення визначають спадкові ТФ [54]. Вагітні із спадковими ТФ мають підвищений ризик розвитку тромбозів глибоких вен кінцівок (ТГВК) [42].

За даними Croles та співавт. [42] більше тромбоемболічних подій визначаються в післяпологовий період [45]. Найбільш суттєво впливають на перебіг вагітності та спричиняють важкі ускладнення її перебігу комбінації різних форм ТФ [42] та антифосфоліпідного синдрому, гомозиготні форми ТФ та комбінація гіпергомоцистеїнемії та інших спадкових ТФ [4]. Спільним в патогенезі тромбофілій та ПЕ та їх взаємного впливу на розвиток ускладнень вагітності, зокрема ЗВУР, є ризик

мікротромбозівміжворсинчастого простору із подальшим порушенням перфузії плаценти [142].

Ризик венозних тромбоемболій суттєво збільшується протягом вагітності [173], оскільки вагітність є прокоагулянтним станом [62]. Визначено, що поряд із іншими процесами, інтенсифікація прокоагуляції стимулюється підвищеною концентрацією активованих факторів VIII та X [62]. За даними Croles та співавт., вагітність збільшує ризик розвитку ТГВК до 6 разів, порівняно із контролем відповідного віку [42]. Згідно Dargaud та співавт. [45], ВТЕ виникають щонайменше в 4–5 разів частіше у вагітних жінок, ніж у невагітних, співставних за віком [26]. У післяпологовому періоду ризик розвитку ВТЕ збільшується вже до 10 разів [45]. Поряд із цим, наявність сімейного анамнезу ТГВК визначає асоціацію із збільшенням ризику ТГВК в 3,7–8,5 разів [42]. Croles та співавт. [42] також додають, що спадкова ТФ до 34 разів збільшує ризик розвитку ТГВК, асоційованого з вагітністю. Серед факторів, що впливають на ризик розвитку тромбоемболічних станів протягом вагітності Dargaud та співавт. [45] виділяють найбільш вагомі: анамнез ВТЕ, вік більше 35 років та наявність спадкової чи набутої ТФ. Окрім збільшення шансу розвитку ВТЕ, ТФ викликає розвиток тромбозів в нехарактерних місцях, зокрема венах мозку чи сітківки [164].

Спадкові ТФ визначаються як захворювання, генетичні порушення за якої призводять до зниження продукції чи функції певних білків системи гемостазу [165]. Спадкові ТФ включають в себе широкий спектр генетичних патологій, які пов'язані або з стимуляцією прокоагулянтної, або зі зниженням антикоагулянтної ланки гемостазу [170, 165, 129, 83].

Так, розрізняють низку етіопатогенетичних видів спадкових ТФ, зокрема спричинених дефіцитом протеїну С, дефіцитом протеїну S (PS), гетеро- чи гомозиготна мутація фактору V Лейдена (ФЛ) та гетеро- чи гомозиготна мутація протромбіну G20210A тощо [42, 54, 127, 81, 83].

До ТФ із втратою функції білків відносять:

- мутації антитромбіну,
- мутації протеїну C та PS;
- надмірна активація визначається у випадку ТФ із ураженням ФЛ та гену протромбіну 20210 [45, 165, 83].

Вище перелічені ТФ також відносять до первинних ТФ. Вторинні включають в себе:

- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- антифосфоліпідний синдром;
- терапія оральними контрацептивами;
- онкологічна патологія, тощо [164].

Так, ФЛ проявляє природню резистентність до протеїну С [79], який за нормальних умов інгібує його шляхом розщеплення, чим і пояснюється інтенсифікація коагулянтної ланки гемостазу [170]. Майже у 8 % населення Європейського регіону наявний даний вид ТФ, що робить його одним з найбільш поширених [170].

Досліджено, що гетеро- та гомозиготні форми ФЛ суттєво збільшують ризик тромбозу [79]. Так, гетерозиготна форма ФЛ підвищує ризик тромбоемболій до 8 разів, при цьому гомозиготні форми збільшують даний показник до 80 разів. За цієї форми ТФ превалюють тромбози глибоких вен нижніх та верхніх кінцівок; слід зазначити, що асоціація із артеріальними тромбозами, зокрема тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) [79], в даному випадку не визначена [170, 81]. Рекомендовано проведення генетичного тестування щодо мутації ФЛ чи функціональні проби на резистентність до активованого протеїну С [79].

Протеїн С є гетеродимерним комплексом, який включає в себе легкий та важкий ланцюги, та синтезується в гепатоцитах. Його активація проходить на поверхні ендотеліоцитів та потребує наявності ендотеліального рецептору протеїну С та тромбомодуліну. Останні є кофакторами конверсії протеїну С в активовану форму, яка проходить під дією тромбіну [53]. В активованій

формі протеїн С інгібує формування тромбіну шляхом інактивації факторів V та VIII за механізмом протеолізу.

Виокремлюють два варіанти дефіциту протеїну С, клінічні прояви яких суттєво не відрізняються: кількісний та якісний дефект [170]. Частота даної патології становить близько 0,2 % в популяції [81], при цьому ризик тромбозів збільшується до 7 разів. Клінічні прояви можуть мати як асимптоматичний перебіг, так й обумовлювати розвиток варварин-індукованого некрозу шкіри та венозні тромбози [170]. Згідно даних Dłuski та співавт. [54], у 50 % обстежених вагітних із наявними ТФ, рівні протеїну С були вищими за референсну норму ( $p=0,02$ ).

Відносно PS, дослідники виділяють 3 варіанти:

- 1 тип — пов'язаний із зниженням загальної кількості протеїну;
- за 2 типу визначається знижена активність протеїну;
- зниження концентрації вільного PS за нормальної загальної кількості спостерігається за 3 типу ураження [170].

Відсутність точного діагностичного методу не дозволяє встановити поширеність дефекту в популяції, проте встановлено збільшення ризику венозних тромбозів до 8,5 разів [170]. Дослідження Dłuski та співавт. [54] показало, що у вагітних із ТФ рівні даного протеїну достовірно ( $p=0,04$ ) були нижчими, ніж у вагітних без діагнозу ТФ.

Мутація протромбіну G20210A визначається в 3 області, що не транслюється, гену протромбіну, що викликає суттєве підвищення плазмових концентрацій протромбіну [79]. Протромбін продукується в печінці та активований фактор X стимулює його перетворення в тромбін, який відіграє ключову роль в коагуляції шляхом активації тромбоцитів, розчепленні фібриногену та стимуляції фібринолізу. Мутація протромбіну G20210A визначається майже в 4 % популяції та пов'язана із збільшенням ризику тромбозу, зокрема ТГВК, церебральних та абдомінальних вен [79] до 4 разів [81]. Одним із проявів даної ТФ є збільшення концентрації протромбіну до 133 %, що інтенсифікує коагуляцію [170, 81]. За цього визначається

підвищення тромбін-активованого інгібітору фібринолізу, що стимулює гіперкоагуляцію [81]. Автори [81] повідомляють, що дана мутація визначається у 17 % вагітних із венозними тромбозами.

Дефіцит антитромбіну III (АТ III) — вітамін К-залежного глікопротеїну [81] виявляється в 0,2 % населення із частотою до 1:500 випадків [170]. Гіперкоагуляція за дефіцит АТ обумовлена зниженою антикоагулянтною функцією антитромбіну: його дефіцитом чи дисфункцією [79]. Антитромбінінгібує тромбін та інші серинові протеази, зокрема фактори Ха та ІХа [81]. Гепарин потенціює його інгібіторну дію [81]. Дефіцит АТ унаслідується за автосомно-домінантним типом [81]. Trasca та співавт. [170] повідомляють щодо наявності 2 видів даного стану. Перший пов'язаний із кількісним дефектом, викликаним генетично-обумовленим зниженням продукції. Другий — якісний дефект, що обумовлений неправильним функціонуванням білку [170]. Автори [170] наголошують на збільшенні ризиків тромбозу до 7 разів із щорічною кількістю рецидивів до 2,7 % навіть за проведення антикоагуляційної терапії. В 60 % випадків виникають спонтанні тромбози у пацієнтів із дефіцитом АТ [81].

Hollenhorst та співавт. [79] повідомляють, що у пацієнтів із дефіцитом АТ може спостерігатися резистентність до гепарину — відсутність змін часткового ТПЧ під час введення препарату. Відповідно, лікувальна тактика має включати в себе застосування замісників АТ [79]. Тестування відносно дефіциту АТ проводять шляхом застосування кофактору АТ-гепарин, вимірюючи прикріплення гепарину до факторів коагуляції, що потребує активності АТ [79].

Серед інших факторів виділяють стани, асоційовані із ТФ [170]. Згідно Дюка [197], певне відокремлення гіпергомоцистеїнемії від основних форм ТФ, пов'язано із патогенезом коагулопатичних розладів. Так, наявність гіпергомоцистеїнемії не викликає безпосередньо коагулопатії, проте їх розвиток визначається за опосередкованих механізмів, зокрема внаслідок порушення ферментних реакцій, безпосереднього підвищення плазмових

концентрацій гомоцистеїну та розвитку окисно-відносного дисбалансу [197]. Так, гіпергомоцистеїнемія асоційована із підвищенням активності коагулянтної ланки [170]. Підвищення гомоцистеїну може бути обумовлено недостатністю вітамінів В 6 та В 12, фолієвої кислоти тощо, які є важливим компонентом біохімічного метаболізму даної амінокислоти [170]. Незважаючи на наявність та суттєвий вплив генетичних мутацій, досліджено, що підтримання достатнього фолатного обміну нівелює даний генетичний вплив, що попереджує накопичення гомоцистеїну в крові [170].

Варто додати, що до набутих ТФ відносять переважно стани, які пов'язані із тривалою іммобілізацією та функціональними застійними явищами вен [79]. До таких, зокрема, відносять захворювання із тривалою іммобілізацією, оперативні втручання, тривалі подорожі тощо. Серед медичних препаратів до гіперкоагулятивних станів призводить прийом оральних контрацептивів. Варто додати, що протягом вагітності збільшені розміри матки є причиною зниженого венозного звороту, що додатково стимулює гіперкоагуляцію [79].

Stevens та співавт. [165] додають, що не можна остаточно класифікувати ТФ за тромбогенною потужністю, оскільки дослідження мають спірні результати щодо даного прояву. Автори [165] зауважують, що на дані показники також впливають й інші фактори, зокрема вагітність. Croles та співавт. [42] повідомляють, що відносний ризик розвитку ТГВК у вагітних із вищезазначеними варіантами ТФ може сягати 20 разів. Так, за наявності дефіциту антитромбіну ризик становить: відносний ризик (ВР) = 9,5 [95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,6–31,9]; дефіциту протеїнів С та S: відповідно ВР = 9,3 [95 % ДІ 2,1–43,1] та ВР = 7,0 [95 % ДІ 1,3–21,9]; гетеро- та гомозиготної мутації ФЛ: відповідно ВР = 6,4 [95 % ДІ 4,0–9,7] та ВР = 35,8 [95 % ДІ 0,4–137,8].

Stevens та співавт. [165] надають такі дані щодо ризиків венозних тромбозів різних типів ТФ. Так, первинні ВТЕ за гетеро- та гомозиготних мутацій ФЛ становлять відповідно 0,05–0,2 % та 0,8 %; для вагітних

відповідні значення становлять 0,8–4,6 % та 1,4–25,8 %. Дефіцит протеїну С обумовлює загальний ризик в 0,4–2,3 % та 0,4–8,9 % у вагітних. Подібні значення визначаються за дефіциту PS. Дефіцит антитромбіну формує 1,2–4,4 % загальний ризик ВТЕ в межах 1,2–4,4 % та 0,08–15,8 % для вагітних [165].

Незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікування, майже в 5 % усіх вагітностей визначають розвиток ускладнень [54]. Встановлення адекватного кровотоку в плаценті є першочерговим та важливим фактором нормальної вагітності [54]. Поряд із цим, недостатній кровообіг в децидуальній оболонці, спіральних артеріях чи плаценті, ускладнені тромбоутворенням чи гіперкоагуляцією крові значною мірою обумовлюють розвиток порушень фетоплацентарного кровообігу та формування акушерських ускладнень вагітності [54]. Так, дослідження Dłuski та співавт. [54] показало достовірне переважання частоти ускладнень вагітності у вагітних із ТФ, порівняно із контролем: 24,7 % та 11,5 %,  $p=0,04$ .

Ізольована форма ТФ може мати перебіг без клінічних проявів [170]. Проте, за наявності протромботичних станів, як-от вагітності, шанси розвитку тромбозів значно збільшуються [170]. Згідно Trasca та співавт. [170], прокоагулянтний статус протягом вагітності починається вже з першого триместру та триває до 12 тижнів після пологів [18]. Ризики тромбоемболій збільшуються в 5–7 разів порівняно із невагітними жінками [170, 18].

Повторні невиношування є частим ускладненням вагітності в умовах ТФ [127]. Nahas та співавт. [127] додають, що загалом, повторні невиношування визначаються в 1–3 % жінок та становлять щонайменше 15 % усіх вагітностей. Одними із найперших було досліджено підвищену частоту невиношування вагітності у пацієнок із антифосфоліпідним синдромом, з огляду на підвищений ризику плаценти-обумовлених ускладнень [127]. Подальші дослідження показали зв'язок між невиношуванням та іншими типами набутих та вроджених ТФ [127].

Протягом вагітності проходять певні зміни з метою попередження надмірних кровотеч [170]. Тромбогенний потенціал ТФ значно посилюється протягом вагітності, що пов'язано із фізіологічними гіперкоагулянтними змінами організму матері [15, 153, 173]. Окремим слід зазначити вплив зменшення кровотоку в нижніх кінцівках в наслідок збільшеної матки [79, 153]. Так, починаючи з першого триместру та до 12 тижня після вагітності визначаються наступні зміни, які стимулюють гіперкоагуляцію, зокрема зниження кількості тромбоцитів, підвищення впливу прокоагулянтної ланки та зниження активності фібринолітичної системи [170]. На пізніх строках вагітності активність коагуляції майже вдвічі вища, ніж у невагітних жінок; після пологів дані зміни нівелюються [170]. Зниження активності системи фібринолізу проявляється суттєвим підвищенням інгібітору активатору плазміногену 1 та 2 типів [170]. Зниження кількості тромбоцитів пов'язано із двома процесами: гемоділюцією та периферичним руйнуванням клітин [170]. Активація прокоагулянтної ланки викликано збільшенням плазмової концентрації фібриногену та факторів VIII, X, XII, XIII та фон Віллебранда [170].

## **1.2 Особливості лабораторної діагностики тромбофілій**

Наразі немає надійного та ефективного механізму оцінки ризику тромбоемболічних подій [168], що є необхідним для підбору адекватної антитромботичної терапії [45]. Дюка [197] наголошує, що наявні на даний час протоколи не враховують можливу наявність комбінацій різних форм ТФ, що може бути безумовним фактором ризику тромбогенних гестаційних та перинатальних ускладнень у майбутньому [197].

Розробка діагностичних інструментів особливо є важливим та нагальним щодо індивідуальної стратифікації тромбоемболічного ризику у вагітних з метою призначення своєчасної тромбопрофілактики [90, 45]. Поряд із цим, Dargaud та співавт. [45] пропонують розроблену Ліонську

шкалу [17] венозних тромбоемболій у вагітних як ефективного методу діагностики ризику розвитку даних станів. Так, окрім анамнестичних факторів ризику, зокрема транзиторних індукованих чи спонтанних естроген-індукованих тромбозів різної локалізації, автори особливу увагу приділяють ТФ [45]. Найбільшу увагу приділяють гомозиготним варіантам мутацій чи наявності комбінації тромбофілічних факторів (3 бали за Ліонською шкалою).

Іншим йде оцінка наявності найбільш частих етіологічних форм ТФ [84–94] (дефіцит протеїнів С та S, мутації 2 та 5 факторів згортання) [45]. Враховуються також індивідуалізовані фактори, які включають в себе постільний режим чи тривалу іммобілізацію, близнюкову вагітність, вік старше 35 років та вищий за  $30 \text{ кг/м}^2$  індекс маси тіла [45]. Відповідно до отриманого балу пропонується проводити антенатальну тромбопрофілактику за  $<3$  балів, ранню тромбопрофілактику гепарином за  $\geq 6$  балів. У випадку проміжного результату в 3–5 балів — світові вчені пропонують проводити профілактику низькомолекулярним гепарином в 3 триместрі [45].

Подальше дослідження показало, що серед 35,5 % вагітних із оцінкою менше 3 балів за Ліонською шкалою в 79,1 % були визначені різні форми ТФ. Серед пацієток із високим ризиком тромбоемболій (34,4 % вагітних; 3–5 балів) — ТФ було визначено в 66,7 % випадках, анамнез ВТЕ — в 92,0 %. Усі вагітні із дуже високим ризиком тромбоемболій (30,1 % та більше 6 балів за Ліонською шкалою) мали анамнез ВТЕ. Серед них було зареєстровано 41,0 % ТФ [45].

Незважаючи на беззаперечну актуальність необхідності тестування на ТФ вагітних [80], застосування коагуляційних тестів (порівняно із генетичними) може не надавати необхідної точності, яка може суттєво змінюватися під дією коагуляційних змін періоду вагітності та після пологів [173]. Крім цього, на даний час наявно недостатньо досліджень, які підтверджують вагомий вплив ТФ, зокрема її плацента-медійованих ускладнень, та взаємо наслідкових механізмів [173, 100, 62].

Важливим є те, що у переважній більшості випадків призначення тестування на ТФ, особливо повторні, є призначеними некоректно. Так, Shen та співавт. [156] наголошують, що за даними їх дослідження лише 34,0, % пацієнтів, яким призначали аналіз на ТФ, дійсно мали показання до нього. При цьому, із 119 досліджених випадків діагностованого тромбозу, у 51,0 % випадків тестування було проведено під час гострого стану, а інші 34,0 % тестувань були проведені у пацієнтів, які знаходилися на антикоагулянтній терапії, що значно збільшує шанс псевдопозитивного результату тестування [156]. В наслідок цього, пацієнти можуть отримувати непотрібну антитромботичну терапію або антитромботичні препарати за некоректним дозуванням [156]. Крім цього, некоректне призначення тестування на ТФ призводить до значного економічного навантаження на пацієнта. А у випадку псевдопозитивного результату — до тривалої антикоагулянтної терапії, яка окрім впливу на здоров'я, також веде до збільшення коштів на лікування [156]. До того ж, лабораторна діагностика ТФ має бути проведена за відсутності вагітності, за якої суттєво змінюється рівновага коагуляційного каскаду. Так, зокрема, відомо, що знижені рівні PS визначаються в 25,0 % вагітних в першому триместрі, майже 60,0 % — в другому та майже 100,0 % — в третьому триместрі вагітності [173]. Крім цього, коагуляційні зрушення можуть призводити до зниження концентрації антитромбіну щонайменше на 20,0 % та впливати на результативність функціонального тестування ФЛ [173].

Майже в 50,0 % випадків етіологія повторної втрати вагітності залишається не визначеною. Дослідження показують суттєве переважання випадків ТФ та імунозапальних порушень в даній когорті пацієнтів [15]. В дослідженні Ліннікова та співавт. серед досліджених ними вагітних жінок із ризиком невиношування вагітності, ті чи інші форми ТФ були визначені в 67,9 % [156].

Спадкові ТФ асоційовані із повторною втратою вагітності, оскільки генетичні зміни обумовлюють посилене тромбоутворення [15]. Певні

дослідження наголошують, зокрема, на помірній асоціації втрати вагітності у пацієнок із гетерозиготністю за ФЛ, особливо протягом 1 та 2 триместрів вагітності [15].

З огляду на діагностику, ефективним маркером розпаду фібрину може слугувати дослідження D-димеру. D-димер виникає як наслідок розчеплення крос-зв'язаного фібрину протягом фібринолізу. При цьому його продукція потребує наявності тромбіну, активованого фактору XIIIа та плазміну. Внаслідок ендogenous фібринолізу, циркулюючі концентрації D-димеру вкрай незначні, проте було досліджено, що навіть за нормальної вагітності в третьому триместрі можуть визначатися значно підвищені рівні даного маркеру [26].

Варто зазначити, що позитивний результат беззаперечно може означати інтенсифікацію внутрішньосудинного згортання, оскільки D-димер виникає виключно після формування тромбіну та подальшої деградації крос-зв'язаного фібрину. Зазначений механізм актуалізує використання D-димеру як маркера активації коагуляції та може застосовуватися для непрямой оцінки тромботичної та тромболітичної активності. Цей маркер є чутливим щодо діагностики тромбоутворення та розвитку таких порушень, як ВТЕ, ТЕЛА, розшарування аорти, дисемінованого внутрішньосудинного згортання, тощо [79].

Поряд із зазначеним, збільшення концентрації чи позитивний якісний тест на D-димер можна отримати й за інших станів, зокрема вагітності, травмування, септичних станів, інтенсивної тромболітичної терапії, хірургічних втручань тощо. Визначення рівнів D-димеру також застосовується для оцінки можливого дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Розроблена для цього шкала Міжнародної спільноти тромбозу та гемостазу (*ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis*) поряд із кількісним визначенням рівнів D-димеру також оцінює кількісний вміст тромбоцитів, тривалість ПТЧ та концентрацію фібриногену.

Варто зазначити, що існують суттєві розбіжності щодо межового значення D-димеру, більше яких тест вважається позитивним, які, першочергово, залежать від тест-системи, на що потрібно звертати увагу під час інтерпретації результатів лабораторного дослідження. Межовим значенням прийнято 500 нг/мл без вікової залежності [79, 26]. Певні лабораторні набори мають межове значення в 200 нг/мл, проте в одиницях D-димеру (*DDU: D-dimerunits*); в одиницях еквіваленту фібриногену (*FEU: fibrinogenequivalentunits*) — показник складає 500 нг/мл.

Дослідження Dugalic та співавт. [56] показало, що проведення профілактики низькомолекулярними гепаринами (НМГ) є суттєвим протективним фактором відносно ускладнень вагітності. Так, ризик ускладнень був на 64 % нижчий у вагітних із профілактикою НМГ: відношення шансів (ВШ) = 0,36 [95 % ДІ 0,21–0,63]. Також, було вивчено показники D-димеру у досліджених пацієток: на 36–38 тижні вагітності рівні маркеру у жінок із профілактикою НМГ склали  $0,91 \pm 0,84$  нг/мл, що було достовірно нижче ( $p < 0,001$ ), ніж в контролі:  $1,66 \pm 1,45$  нг/мл. Відповідно у групі контролю частота ускладнень вагітності складала майже третину (26,9 %), що достовірно ( $p < 0,001$ ; ВШ=0,27 [95 % ДІ 0,15–0,21]) переважало над частотою у групі профілактики (9,2 %) [].

Слід вказати, що впровадених дослідженнях є певні розбіжності щодо зв'язку розвитку ПЕ та ТФ [142]. Сучасний погляд на етіопатогенез ПЕ включає в себе поєднання судинної ендотеліальної дисфункції та вазоспазму, на які впливають як материнські, так і фетоплацентарні фактори [142].

Так, дослідження Polat та співавт. [142] визначило певні лабораторні особливості у жінок із ПЕ, порівняно із контролем. Так, в першій групі була достовірна ( $p = 0,002$ ) нижча кількість тромбоцитів (відповідно  $198,421 \pm 61,276$ /мкл та  $224,416 \pm 53,397$ /мкл).

Суттєві відмінності було отримано й за даними аналізу на маркери ТФ та рівні гомоцистеїну. Так, значно переважала концентрація фібриногену у жінок із ПЕ ( $422,28 \pm 85,49$  мг/дл та  $327,35 \pm 66,63$  мг/дл,  $p < 0,001$ ); рівнів

гомоцистеїну ( $10,5 \pm 18,33$  ммоль/л та  $7,25 \pm 2,44$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) [142]. В той же час, концентрація протеїну С була дещо нижча у вагітних із ПЕ, проте достовірно не різнилася із контролем. Достовірно нижче визначалися рівні PS ( $55,55 \pm 28,9$  % та  $68,48 \pm 17,22$  %,  $p < 0,001$ ). Концентрація інгібітору активатору плазміногену достовірно переважала майже в 3 рази: відповідно  $84,06 \pm 32,35$  нг/дл та  $30,53 \pm 12,14$  нг/дл,  $p < 0,001$ . Значення показника резистентності до активованого протеїну С також достовірно переважало у вагітних із ПЕ, ніж у контролі: відповідно  $121,39 \pm 33,17$  пг/мл та  $99,22 \pm 20,90$  пг/мл,  $p < 0,001$ . Подальший аналіз показав, що зміни рівнів інгібітору активатору плазміногену-1, PS, резистентності до активованого протеїну С та гомоцистеїну асоціювалися із розвитком ПЕ в обстеженій когорті вагітних: відповідно ВШ=64,12 [95 % ДІ 17,6–232,5]; ВШ=32,51 [95 % ДІ 7,36–143,64]; ВШ=8,7 [95 % ДІ 2,4–30,88]; та ВШ=7,6 [95 % ДІ 2,1–27,1] [142].

Подібні результати було отримано в дослідженні Вао та співавт. [15]. Так, найбільш часто визначалися зміни в поліморфізмі гену інгібітору активатору плазміногену-1 із позитивним діагнозом ТФ: відповідно 70,3 % та 29,7 % в групі без позитивного діагнозу ТФ [15].

Найбільш частою причиною ТФ вважають мутацію ФЛ, на другому місці за частотою — мутації гену протромбіну [79]. Ці два чинника визначають щонайменше 50 % усіх випадків ТФ [105]. Переважна більшість наявних досліджень фокусуються на визначенні впливу ФЛ та мутацій протромбіну G20210A, як найбільш поширених форм ТФ, та їх зв'язку із ускладненнями вагітності [45]. При цьому, майже 25 % інших випадків ЗВУР, залишаються із невстановленою причиною.

Так, за даними Ліннікова та співавт. [100] мутації ФЛ та протромбіну G20210A визначалися відповідно у 14,3 % та 4,8 % випадків. При чому серед усіх обстежених в дослідженні вагітних більше 20,0 % мали комбіновані форми ТФ [156].

Згідно даних літератури [165], діагностика ТФ має проводитися лише у випадку потреби зміни чи призначення лікування. Наразі діагностика ТФ вважається додатковою до вторинної профілактики, зокрема корекції тривалості антикоагулянтної терапії після випадку тромбозу [165].

Згідно дослідження Ліннікова та співавт. [100], тромбопрофілактика вагітних із ризиком невиношування вагітності розпочиналася невідкладно у випадку виявлення циркулюючих маркерів ТФ, зокрема комплексів тромбін-антитромбіну та D-димеру. Shen та співавт. [156] додають, що у випадку наявності гострого тромбоемболічного стану, доцільно проводити діагностику на наявність ТФ щонайменше через 2–4 тижні після закінчення антитромботичної терапії. Беззаперечно доцільно проводити тестування в низці випадків, зокрема при варфарин-індукованому некрозі шкіри, тромбозах нехарактерних локалізацій та спонтанних абортах [156].

В проведених дослідженні Dargaud та співавт. [45] було обстежено 566 вагітних жінок із ризиком розвитку ВТЕ. При цьому було визначено, що різні форми ТФ були в 299 вагітних, що становило 67,2 %. Дані авторів підтверджують найбільшу поширеність етіологічних форм ТФ: 152 випадки гетерозиготної форми мутації ФЛ та 65 випадків мутації тромбіну. Варто додати, що в 26 та 18 випадках відповідно було діагностовано дефіцити протеїнів C та S [45].

Дослідження Akinshina та співавт. [4] показало, що серед 68 обстежених вагітних анамнезом тромбозів визначалися різні маркери ТФ, зокрема в 50,0 % визначалися постійні циркулюючі антитіла до фосфоліпідів. Загалом, різні форми ТФ визначалися в 85,3 % випадків [4]. При чому, звичайні генетичні маркери ТФ виявили гетерозиготну форму ФЛ в 24,6 % та гетерозиготну форму протромбіну G20210A в 13,0 % випадках [4]. Окрім цього, серед вагітних, яким було призначено терапію для збереження вагітності та плоду в 2 та 3 триместрах, порівняно із вагітними, які отримували таку терапію протягом усієї вагітності, було визначено достовірно вищу частоту екстреного кесаревого розтину з приводу загрози

плоду (22,2 % та 0,0 % відповідно), передчасних пологів (16,6 % та 5,0 %), ПЕ (22,2 % та 6,0 %); а розвиток плацентарної недостатності визначався раніше (відповідно  $32,8 \pm 4,3$  тижні та  $33,3 \pm 3,7$  тижні) [4].

Проведення генетичної діагностики ТФ, навіть після тромбоемболічної пригоди, є важливим компонентом лікувальної тактики, оскільки дозволяє коректно встановити тривалість антикоагулянтного лікування та провести стратифікацію ризику щодо розвитку ускладнень [170].

Hotoleanu [81] вважає, що тестування на спадкову ТФ має бути проведено у разі необхідності. Так, сучасні рекомендації Американського Коледжу Медичної генетики щодо діагностики мутації ФЛ рекомендують проводити ДНК-тестуванні чи специфічний аналіз функціональності даного фактору [81]. Якщо останній був позитивний, то ДНК-діагностика проводиться з метою уточнення гетеро- чи гомозиготності. При цьому, для проведення даного тестування необхідна наявність хоча б одного з наступних факторів:

- будь-який венозний тромбоз у віці <50 років та родичі такої особи;
- венозні тромбози в нехарактерних місцях (мозкові, мезентеріальні, печінкові вени);
- повторні випадки тромбозів; венозні тромбози та обтяжений сімейний анамнез;
- венозні тромбози у вагітних чи у жінок, які приймають оральні контрацептиви;
- інфаркт міокарду у жінок-курців віком до 50 років [81].

Подібні рекомендації стосуються мутації протромбіну G20210A із проведенням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та подальшим ДНК-тестуванням.

За даними Hotoleanu [81] діагностика дефіциту протеїну С ґрунтується на проведенні спочатку функціонального тестування із подальшим антиген-тестом для уточнення типу дефіциту (I чи II тип). Проведення ДНК-тестування не є доцільним з огляду на наявність численних мутацій [81]. У

випадку підозри на спадковість, необхідно уточнити відсутність набутих факторів ризику, як-от прийом оральних антикоагулянтів, ураження печінки, дефіцит вітаміну К тощо [81].

Стосовно дефіциту PS, його діагностика поєднує ПЛР-метод та функціональний тест активності даного протеїну [81]. Автори [81] наголошують на необхідності уважного підходу до розведення плазми з огляду на те, що у пацієнтів із мутацією фактору 5 часто визначається хибний дефіцит PS. Рівні вільного протеїну не залежать від віку пацієнтів: збільшення загального рівню PS відмічено із віком. У випадку підозри на дефіцит PS слід проводити дослідження на антиген до вільного PS, оскільки різниці в лікуванні I та III типу немає [81].

Відносно дефіциту антитромбіну рекомендують першочергово аналізувати активність і у випадку низьких концентрацій вимірювати рівень антигену [81]. Важливо додати, що активність антитромбіну знижується під дією гепарину та підвищується у випадку прийому антагоністів вітаміну К (АВК), що може суттєво вплинути на точність діагностики порушення [81]. Автори [81] наголошують, що визначення типу дефіциту АТ не проводиться в рутинній практиці, хоча може бути корисним для оцінки ризику розвитку тромбозів. Також в практиці не проводять генетичну оцінку й пренатальний аналіз, з огляду на наявність численних генетичних мутацій [81].

Trasca та співавт. [170] наголошують, що у зв'язку із змінами коагуляційної системи протягом вагітності, проведення аналізу гемостазу доцільно проводити щонайменше через 3 міс після пологів та після завершення лактації. Зміни протягом вагітності призводять до зменшення протромбіну та АЧТЧ [170]. Збільшення рівнів D-димеру пов'язано зі змінами фібринолітичної ланки коагуляції, що призводить до ускладнення діагностики тромбоемболічних станів протягом вагітності [170].

### **1.3 Сучасні підходи до застосування антиагрегантної терапії у вагітних із тромбофіліями**

Повторна втрата вагітності (3 та більше невиношування підряд) визначаються щонайменше серед 1,0 % жінок. Майже у половині випадків не вдається визначити причину стану [162]. При цьому, наявність ТФ, як спадкових, так й набутих, може бути вагомим фактором ризику втрати вагітності з огляду на суттєві механізми порушень фетоплацентарного комплексу. Поряд із цим, незважаючи на можливий позитивний ефект профілактичної терапії антикоагулянтами, зокрема аспірином та низькомолекулярними гепаринами, наразі недостає досліджень в цьому напрямку [162].

Протягом вагітності суттєво змінюється й фармакокінетика, й фармакодинаміка, зокрема, антикоагулянтів в наслідок підвищення об'єму плазми та зміни клубочкової фільтрації. Призначаючи антикоагулянтну терапію слід також враховувати ризик кровотечі, особливо протягом пологів, що може вкрай негативно вплинути на здоров'я плоду [153].

Формування комплексу нефракційованого гепарину та АТ інгібує активність тромбіну та фактору Ха [79]. Варто додати, що сучасні низькомолекулярні гепарини мають кращі фармакокінетичні показники та більш специфічні за анти-фактор-Ха активністю.

Так, варфарин інгібує вітамін К оксид редуктазу, яка є необхідним ферментів синтезу II, VII, IX та X факторів, проте даний препарат має вузьке терапевтичне вікно та на його фармакокінетику суттєво впливає дієта та взаємодія із іншими препаратами. Крім цього, виникає необхідність у проведенні регулярного вимірювання МНВ. З іншого боку, антагоністом варфарину слугує свіжа заморожена плазма чи вітамін К [79].

Дані щодо лікування тромбоемболій протягом вагітності мають спірний характер [170]. Так, незважаючи на широке використання низькомолекулярних гепаринів в клінічній практиці, їх нормальну переносимість, ефективність такої тромбопрофілактики вивчена недостатньо та потребує подальших досліджень [159].

Тромбоемболії, зокрема ТЕЛА, ускладнюють щонайменше 0,5–2,2 випадки на 1000 пологів [18]. Протягом вагітності ризик тромбозів збільшується майже до 10 разів [45, 26], проте у післяпологовому періоду (ПП) ризик може збільшуватися до 35 разів, порівняно із жінками, які не народжували та не були вагітними [18]. Зазначається, що ризик значно збільшується протягом 3–6 тижня ПП. Після цього часу ризик розвитку тромбоемболій знижується, але може залишатися досить високим до 12 тижнів [18].

Відомості щодо участі ТФ у розвитку ускладнень вагітності, зокрема формуванні мікротромбозів фетоплацентарної системи, актуалізує застосування низькомолекулярних гепаринів протягом вагітності [4]. До того ж, терапія НМГ переважно не пов'язана із виникненням важких побічних ефектів, зокрема кровотеч, та майже не потребує моніторингу [159]. Серед негеморагічних побічних ефектів, гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) зустрічається рідко та потребує скринінгу лише у випадку значного зниження кількості тромбоцитів [159].

Згідно сучасних рекомендацій, проведення тромбопрофілактики антикоагулянтами у вагітних із анамнезом ТГВК чи ТФ має починатися з першого триместру [4]. Варто додати, що слід оцінювати ризики застосування антикоагулянтної терапії щодо впливу на вагітну жінку та плід [18]. Так, АВК можуть проходити крізь плаценту, обумовлюючи розвиток кровотеч плоду, порушення неврологічного розвитку та втрати вагітності [18]. Зниження ризику розвитку варфаринової ембріопатії можливе при відміні прийому АВК до 6 тижня гестації [18].

Варто наголосити на можливості застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) щодо профілактики тромбоутворення. Порівняно із АВК вони мають низку переваг, зокрема дозо-залежна відповідь, менша кількість взаємодії із іншими препаратами, відсутність потреби в лабораторному моніторингу МНВ, тощо [175].

Певні проведені дослідження також показують, що їх ефективність щодо попередження ВТЕ є не меншою у порівнянні із традиційною терапією НМГ та АВК [175]. Проте, варто мати на увазі, що застосування ПОАК, зокрема дабігатрану, може суттєво впливати на результати коагуляційних тестів, що може бути важливою передумовою враховувати дані особливості під час тестування на ТФ.

Так, дабігатран може суттєво подовжувати АЧТЧ; псевдопозитивний результат на вовчаковий антиген також можна отримати під час терапії рівароксабаном чи апіксабаном у дозуванні 100 нг/мл та 600 нг/мл відповідно. Тому дане тестування рекомендують проводити щонайменше через 2–3 доби після останнього прийому ПОАК [175].

Рівароксабан в терапевтичних дозах переважно не впливає на лабораторне визначення резистентності активованого протеїну С. Поряд із цим, хромогенові тест-системи можуть давати «переоцінений» результат у пацієнтів, які приймають дабігатран, щодо рівнів антитромбіну. Замість цього рекомендовано застосовувати системи на основі фактору Ха. Фактичне збільшення активності антитромбіну коливається від 15,0 % до 21,0 % за концентрації дабігатрану в 250 нг/мл [175].

Є суттєва недостатність в даних відносно прямих інгібіторів тромбіну та фактору Ха, оскільки не було проведено клінічних досліджень у вагітних жінок [153, 18]. Окремо варто додати, що частково існують дані щодо застосування фондапаринуксу у вагітних, але вони переважно стосуються вагітних 2 та 3 триместрів [18].

Не проникають через плаценту [153] та можуть переважно безпечно застосовуватися з метою профілактики та лікування тромбоемболій у вагітних нефракційовані та низькомолекулярні гепарини (НМГ) [18]. Низькомолекулярні гепарини вважаються більш безпечними для вагітних, оскільки вони легше переносяться пацієнтами та мають меншу частоту виникнення побічних ефектів, зокрема гепарин-індукованої тромбоцитопенії, остеопорозу тощо [153, 18].

Оскільки виведення НМГ проходить через нирки, суттєве збільшення їх концентрації може визначатися у вагітних із ураженням нирок, зокрема порушенням екскреторної їх функції [18].

Різні препарати групи НМГ мають різний кліренс, проте навіть у невагітних жінок не рекомендовано їх застосування за швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв [18].

В дослідженні 2777 вагітних, яким було призначено профілактичну чи терапевтичну дозу НМГ, кровотечі більше 500 мл виникли в 2,0 % [95 % ДІ 1,5–2,6] випадків, при чому майже половина з них розвилися після пологів [153].

Варто додати, що в метааналізі Skeith та співавт. [162] не було визначено різниці у частоті живонароджень у вагітних із спадковими ТФ в залежності від наявності чи відсутності профілактичної терапії НМГ:  $OR = 0,81$  [95 % ДІ 0,55–1,19]. Також не було визначено впливу даної терапії відносно пізньої втрати вагітності (після 10 тижнів гестації):  $OR = 0,81$  [95 % ДІ 0,38–1,72]. Подібна динаміка була отримана й щодо ранньої втрати вагітності (до 10 тижнів гестації) у вагітних із спадковими ТФ:  $OR = 0,97$  [95 % ДІ 0,80–1,19] [162]. Автори наголошують на відсутності необхідності призначення НМГ в якості профілактичної терапії повторної втрати вагітності у жінок із спадковими тромбофіліями [162].

Nahas та співавт. [127] в своєму дослідженні провели обстеження 490 вагітних для діагностики ТФ з метою профілактики невиношування вагітності, ЗВУР чи внутрішньоутробної смерті плоду. Після проведення тестування на найпоширеніші етіологічні причини ТФ було отримано наступні результати: 20,9 % жінок були позитивні на мутацію ФЛ; 18,0 % — були гетерозиготні за даним фактором [127]. Низькі рівні PS були відмічені у 19,0 % жінок, в той же час дефіцит протеїну С було діагностовано у 5,9 %. Мутація протромбіну була визначена у 3,7 % [127]. Кардіоліпінові антитіла та вовчаковий антикоагулянт було отримано відповідно в 3,3 % та 2,5 % обстежених жінок [127]. Загальна кількість жінок, які мали позитивний

результат скринінгу на ТФ, становила 56,3 % обстеженої когорти, що підтверджує високу поширеність даної патології в популяції [127]. Подальшим етапом було проведення лікування. Загальна кількість пролікованих жінок становила 431 [127]. У 88,4 % випадках було застосовано еноксапарин, 5,1 % лікували аспірином та в 6,5 % випадках застосовували комбінацію зазначених препаратів. При цьому, у 94,1 % у вагітних із ТФ використовували еноксапарин та в 5,3 % — аспірин [127]. Аналіз вагітностей показав, що у 70,5 % пологи завершилися живонародженням та в 28,8 % — невиношуванням. У 72,9 % жінок із ТФ, яких лікували еноксапарином, вагітність завершилася живонародженням, порівняно із 69,6 % жінок без ТФ.

В дослідженні Ліннікова та співавт. [100] наявність позитивного тесту щодо молекулярних маркерів ТФ, зокрема D-димеру та комплексу тромбін-антитромбін, було тригером до невідкладної антитромботичної профілактики клексаном у дозуванні 40–60 мг/доба. Проводився подальший динамічний контроль коагулограми й вищезазначених маркерів з метою можливого переходу на профілактичну дозу препарату в 40 мг/доба. У вагітних із гіпергомоцистеїнемією додатково призначали фолієву кислоту (4 мг/доба) та вітаміни групи В. Як наслідок проведених профілактично-лікувальних заходів, 90,5 % обстежених жінок із ризиком невиношування вагітності народили живих дітей. В 4,4 % та 5,3 % випадків було зареєстровано антенатальну загибель плоду та передчасні пологи. З усіх обстежених жінок 86,9 % випадків завершилися своєчасними пологами

Автори [81] наголошують, що у пацієнтів, яких лікують варфарином, відмічається зниження концентрації антигену PS майже в половину (нормальні рівні становлять 23 мкг/мл або 100 % або 1 Од/мл).

Відмічено, що у пацієнтів із асимптоматичним перебігом дефіциту PS слід починати профілактику тромбозів у випадку значних факторів ризику (вагітність, хірургічне втручання тощо) [81]. В той же час, якщо визначаються тромбози (особливо множинні та в незвичних локалізаціях) лікування варфарином може призначатися впродовж життя [81].

Проведення тривалої антикоагулянтної профілактики тромбозів у пацієнтів із дефіцитом АТ не рекомендована у пацієнтів із асимптоматичним перебігом патології, проте короткочасне застосування антикоагулянтів є доцільним у випадку вагітності, пологів, ПП, операціях, тощо [81].

Особливу увагу слід приділяти лікувальному режиму у випадку тромбозу спричиненому дефіцитом АТ, відповідь навіть на високі дозування гепарину чи низькомолекулярних гепаринів може бути різною [81]. В таких випадках дослідження [81] рекомендують додавання концентрату антитромбіну до рівнів щонайменше 120 % активності із подальшою підтримкою показника не менше, ніж 80 % нормального.

Вплив антитромботичної терапії аспірином був досліджений в метааналізі Кохран [49]. Автори показали, що терапія аспірином не змінювала ризику народження живих дітей у вагітних із ТФ, порівняно із плацебо:  $RR = 0,94$  [95 % ДІ 0,80–1,11]. Окрім цього, у порівнянні із еноксапарином також не було визначено зміни ризиків живонародження:  $RR = 1,16$  [95 % ДІ 0,93–1,45].

Варто зазначити, що серед жінок, які не мали живих народжених дітей у минулому, еноксапарин збільшував такий шанс у поточній вагітності, порівняно із аспірином, —  $1,24$  [95 % ДІ 1,02–1,49]. Автори підкреслюють, що не було визначено достовірного впливу різних лікувальних комбінацій антикоагулянтів на шанси народження живих дітей серед вагітних із спадковими ТФ [49].

#### **1.4 Висновки до розділу 1**

1. Тромбофілії є поширеною патологією серед вагітних, наявність якої пов'язана із розвитком численних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду, зокрема розвитком фетоплацентарної недостатності, преєклампсією, затримкою внутрішньоутробного розвитку, повторною втратою вагітності, спонтанними абортами, тощо. Останні

дослідження виділяють формування мікротромбозів фетоплацентарної системи та порушення трофіки системи мати-плацента-плід, як провідних механізмів розвитку ускладнень вагітності.

2. Серед відомих етіопатогенетичних форм тромбофілій переважну більшість складають мутації фактору V Лейдена та мутація протромбіну G20210A. Проте дослідники наголошують на можливому більшому поширенні й інших форм тромбофілій, оскільки наразі дуже мало досліджень присвячені вивченню їх реальній поширеності з огляду на недосконалість діагностичної практики, діагностичні обмеження та некоректний дизайн низки досліджень, які не враховують інші, окрім найпоширеніших, форми тромбофілій. Підтверджено негативний вплив різних форм тромбофілій на розвиток, зокрема, венозних тромбозів та емболій різної локалізації у вагітних із тромбофіліями.

3. Безумовним пріоритетом в діагностиці визнають генетичне тестування, яке, поряд із цим, не завжди доступне як з економічної точки зору, так й з огляду на можливість його проведення в цілому. З іншого боку, коагуляційні зміни протягом вагітності ставлять під сумнів точність біохімічної діагностики тромбофілій, що актуалізує подальші дослідження в даному напрямку та створення додаткових діагностичних інструментів. Недостатній діагностичний підхід продиктований не лише економічною складовою, а й особливостями визначення тромбофілій. Поряд із цим, недосконалість чи навіть відсутність діагностичних протоколів, обумовлюють надмірне чи недостатнє призначення тестування на тромбофілію та подальшу непотрібну антитромботичну терапію.

4. Оскільки біохімічна діагностика тромбофілій у вагітних викликає певні труднощі, значну увагу приділяють визначенню біохімічних маркерів, які можливо було б використовувати на заміну генетичному тестуванню. Варто додати, що комплексі коагуляційні зрушення протягом вагітності суттєво впливають на загальний гемостаз вагітної, проте супутня профілактична антитромботична терапія значно збільшують шанс

псевдопозитивних діагностичних результатів, що призводить до недоцільного призначення додаткової антиагрегантної терапії. Останнє збільшує шанси розвитку зворотних та побічних ефектів, які можуть негативно впливати на здоров'я матері та плоду.

5. Застосування антитромботичних препаратів різних груп та механізмів дії визначається актуальним з огляду на профілактику тромботичних подій у вагітних із тромбофіліями. Проте, аспекти профілактичної чи лікувальної антитромботичної терапії мають спірні результати за даними багатьох досліджень вагітних із тромбофіліями. Зокрема, потребують значного уточнення комбінації лікувальних препаратів та їх дозування на перебіг вагітності, розвиток та характеристику ускладнень тощо.

Матеріали розділу висвітлені в таких наукових публікаціях:

[196]. Грищенко В.В., Залюбовська О.І., Тюпка Т.І. Визначення гомоцистеїну у вагітних на першому триместрі як маркера ризику тромбофілії. Збірник матеріалів науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лабораторної медицини» IV міжвузівська науково-практична конференція для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів. «Сучасні проблеми лабораторної медицини» м. Харків 2020 р. С. 42-43.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наше дослідження було виконано на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету й на базі клініко-лабораторного центру ХНМУ у період 2017–2022 рр.

Метою нашого дослідження постала оптимізація діагностичних підходів до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів.

Виконане дослідження проведено у повній відповідності до існуючих міжнародних та вітчизняних біоетичних норм та правил (міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт, Гельсінська декларація, тощо) виконання клінічних досліджень за участю людини.

Усі обстежені повністю були інформовані щодо добровільної участі у дослідженні й конфіденційності отриманої від них інформації та мали вичерпну письмову інформацію щодо основної мети проведеного дослідження, його завдань, тривалості, суті та основних етапів. Обстежені пацієнтки приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується відповідним особистим підписанням інформованої згоди. Кожна обстежена жінка особисто була поінформована щодо її обов'язків та прав і можливості завершити участь у проведеному дослідженні у будь-який момент без будь-яких наслідків для неї та пояснення причин своїх дій.

#### **2.1 Програма та методичне забезпечення дослідження**

Відповідно до поставленої мети дослідження та визначених основних

завдань дослідження проводилося в 5 етапів (рис. 2.1):

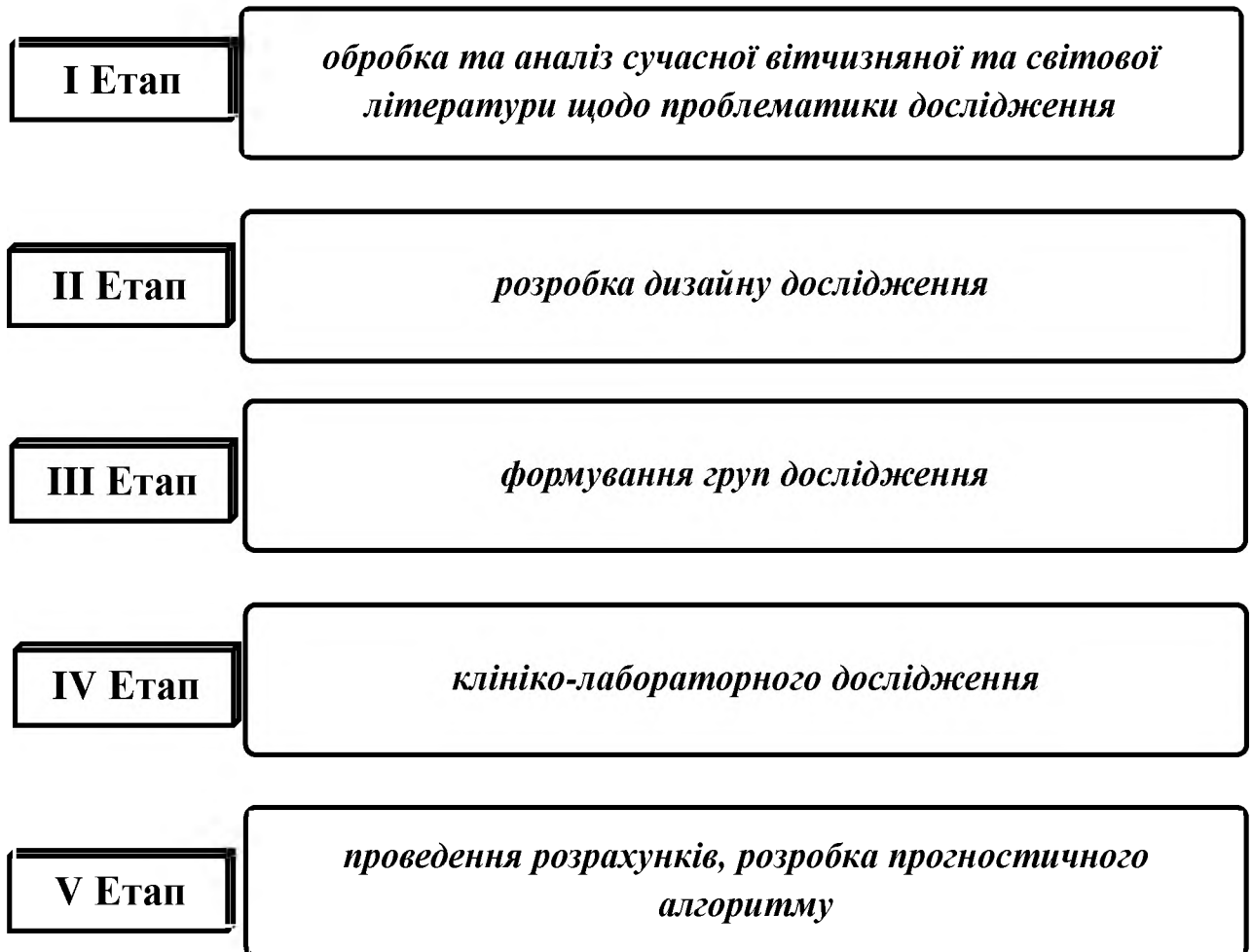


Рис. 2.1 Дизайн дослідження.

*Перший етап (обробка та аналіз сучасної вітчизняної та світової літератури щодо проблематики дослідження)* було присвячено аналізу вітчизняних та зарубіжних результатів наукових досліджень і напрацьованих механізмів та документів міжнародних товариств з визначення основних проблемних питань та перспектив у напрямку прогнозування розвитку тромбофілій у вагітних жінок, які включали питання щодо основних факторів ризику розвитку тромбофілій у вагітних, визначенню сучасних світових трендів їх поширеності в Україні та світі тощо. Аналіз існуючої наукової інформації щодо проблематики дослідження було проведено із використанням поглибленого вивчення 219 наукових джерел, із яких

англомовних — 215. Пошук наукових джерел виконувався з використанням вітчизняних та закордонних інтернет-ресурсів, мережі PubMed, Medscape тощо, а також на веб-сторінках міжнародних організацій за наступними ключовими словами: ТФрізного генезу у вагітних, ПЕ у вагітних, лікування ТФрізного генезу вагітних, обтяжений акушерський анамнез, фактори ризику розвитку ТФрізного генезу у вагітних, гестація, клінічні прояви та лабораторна діагностика ТФрізного генезу у вагітних, показники біохімічного дослідження крові та коагулограми й клінічного аналізу крові у вагітних за наявності ТФрізного генезу та без неї, фактори згортання крові у вагітних за наявності ТФрізного генезу, тощо, а також літературного фонду вітчизняних національних та регіональних бібліотек.

*Другий етап (розробка дизайну дослідження)* включав в себе розробку дизайну дослідження. Остаточо було обрано основний напрям проведеного дослідження, сформовано його основну мету та завдання, предмет і об'єкт, повністю визначено обсяги дослідження, його програму, методичний апарат та наукову базу.

*Третій етап (формування основної та контрольної груп).* Реалізовувався серед вагітних пацієнток в першому триместрі вагітності, що проходили обстеження на базі клініко-лабораторного центру ХНМУ. В результаті були виокремлені обстежувані особи, які сформували дві групи (основну та контрольну). Контингент вагітних респонденток для основної групи було сформовано із вагітних жінок із ТФрізного генезу, для контрольної — із вагітних жінок без наявних ТФ. Усього було обстежено 137 вагітних жінок, яких розподілено на основну групу (n=101) та контрольну (n=30).

*На четвертому етапі (клініко-лабораторного дослідження)* у пацієнток обох груп були встановлені та порівняні між собою основні медико-анамнестичні характеристики та клініко-лабораторні показники біохімічного аналізу крові (ступінь, час та швидкість АТ з використанням спеціального індуктора агрегації –АДФ концентрацією 0,625; 1,25; 2,5 та 5,0

мкмоль/л; концентрацію В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти й гомоцистеїну), коагулограми (% протромбіну по Квіку, АЧТЧ, МНВ, ПТЧ, розчинні фібрин-мономерні комплекси, ТЧ, фібриноген, D-димер) та клінічного аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити). Окрім цього було вивчено вплив застосовуваного лікування вагітних із ТФ різного генезу на вищевказані показники.

*На п'ятому, останньому етапі (розробка прогностичного алгоритму)* було проведено розробку прогностичних моделей визначення розвитку зміни балансу згортальної системи крові, що проявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення на основі даних клініко-лабораторного дослідження вагітних першого триместру із ТФ різного генезу з метою напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів лабораторної діагностики підвищеної схильності до тромбоутворення у вагітних жінок досліджуваних груп.

В дослідження увійшли дані на 137 вагітних жінок 18–50 років. На умовах підписання відповідної інформованої згоди із груп обстежених вагітних жінок було сформовано дві групи: основна (із ТФ різного генезу) та контрольна (без ТФ) за умови відповідності до критеріїв включення.

#### **Критерії включення в першу (основна) групу:**

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Наявність вагітності.
3. Наявність ТФ різного генезу.
4. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

#### **Критеріями виключення з першої (основної) групи:**

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18 років).
2. Відсутність вагітності.

3. Відсутність ТФ різного генезу.

4. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

**Критерії включення в другу (контрольна) групу:**

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).

2. Наявність вагітності.

3. Відсутність ТФ різного генезу.

4. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

**Критеріями виключення з другої (контрольної) групи:**

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18 років).

2. Відсутність вагітності.

3. Наявність ТФ різного генезу.

4. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

**2.2 Медикаментозний супровід вагітних із обтяженим акушерським анамнезом**

Слід вказати, що розробка прогностичних алгоритмів визначення можливостей розвитку зміни балансу згортальної системи крові, що проявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення на основі даних клініко-лабораторного дослідження у вагітних із ТФІ різного генезу проводилося на фоні застосування певної терапії, в цілому спрямованої на попередження агрегації тромбоцитів та збереження вагітності терапії.

Так, з антитромботичною метою застосовувалися: Кардіомагніл – з 2-го (частіше з 3-го) триместру вагітності не пізніше 32-тиж. терміну вагітності по 75 (у деяких вагітних по 100) мг 1 раз на добу; Клексан – з 2-го

(частіше з 3-го) триместру вагітності по 20–40 мг. (0,2 – 0,4 мл.) один раз на добу підшкірно 7–10 (до 14) днів; Ацекоркардіо – в 1-му та 2-му триместрі вагітності внутрішньо за 30–60 хв. до прийому їжі по 100–200 мг на добу, продовження лікування повинно бути якомога меншим; Аспірінкардіо – в 1-му та 2-му триместрі вагітності внутрішньо за 30–60 хв. до прийому їжі по 100–200 мг на добу, продовження лікування повинно бути якомога меншим; Курантил – по 25 мг 1–3 рази на добу за 1 год. до прийому їжі на протязі

4–10 тижнів (при необхідності тривалість збільшували); Дипіридамо́л – по 25 мг 1–3 рази на добу за 1 год. до прийому їжі на протязі 4–10 тижнів (при необхідності тривалість збільшували); Тромбонет – по 75 мг 1 раз на добу за 30 хв. до вживання їжі від 2-х тижнів; Вобензим – по 3 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до вживання їжі від 2-х тижнів. З метою попередження викидня використовували: ЕлевітПронаталь – 1 таблетка 1 раз на добу зранку під час прийому їжі починаючи за 1 міс. до запланованої вагітності та весь період вагітності; Утрожестан – по 200–400 мг на добу (100–200 мг на один прийом через кожні 12 год.) до 12 тижнів вагітності.

Окрім цього, вагітні відмічали до настання вагітності прийом пероральних контрацептивів – Джаз та Дезиретт.

### **2.3 Методи дослідження**

Згідно із основною метою та поставленими завданнями дослідження і розробленим дизайном у процесі виконання дисертаційної роботи було використано значний комплекс загальнонаукових, валідних і загальноприйнятних методів та методик дослідження, взаємопов'язаних між собою та логічно і послідовно застосованих у ході його проведення: *системного підходу та аналізу, історичний, бібліосемантичний, проспективний та ретроспективний, епідеміологічний, клініко-лабораторні, експертних оцінок, математичного моделювання, експериментальний та*

*медико-статистичні.*

За допомогою методів *системного підходу та аналізу, історичного та бібліосемантичного* було проведено аналіз світових сучасних результатів наукових досліджень і напрацьованих механізмів та документів міжнародних товариств щодо можливостей прогнозування розвитку ТФ різного генезу у вагітних жінок.

З використанням *проспективного та ретроспективного, епідеміологічного та клініко-лабораторних* методів було визначено основні медико-епідеміологічні та клініко-лабораторні характеристики обстежених вагітних жінок із ТФ різного генезу та без них. Також було ідентифіковано основні ризикові фактори, які є предикційними щодо підвищеної схильності до тромбоутворення у вагітних жінок.

Методи *експертних оцінок, математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні* дозволили нам провести розробку прогностичних моделей визначення розвитку зміни балансу згортальної системи крові, що проявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення на основі даних клініко-лабораторного дослідження з метою напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів лабораторної діагностики підвищеної схильності до тромбоутворення у вагітних жінок досліджуваних груп й визначити критерії достовірності отриманих результатів дослідження порівнюваних груп обстежених жінок та критерії відповідності цих результатів світовим сучасним вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.

### **2.3.1 Клініко-лабораторні методичні дослідження**

Основними методами, які використовувалися нами для отримання необхідних даних задля розробки прогностичних моделей визначення розвитку зміни балансу згортальної системи крові, що проявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення у вагітних жінок із обтяженим

акушерським анамнезом постали саме *клініко-лабораторні*.

Так, усім обстеженим нами вагітним жінкам було проведено цілу низку *клініко-лабораторних* методів дослідження: *клінічний аналіз крові* (визначення рівнів гемоглобіну та еритроцитів, кольоровий показник, гематокрит, рівні лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, кількісні значення еозинофілів і нейтрофілів та лімфоцитів і моноцитів); *біохімічний аналіз крові* (показники системи згортання крові: ступінь, час та швидкість АТ з використанням спеціального індуктора агрегації — АДФ концентрацією 0,625; 1,25; 2,5 та 5,0 мкмоль/л); *коагулограма* (% протромбіну по Квіку, АЧТЧ, МНВ, ПТЧ, ТЧ, концентрацію фібриногену, гомоцистеїну, D-димеру та розчинних ФМК) із обов'язковим та ретельним вивченням їх медико-анамнестичного акушерського статусу за допомогою ретельного опитування та вивчення викопіювання даних із їх медичної документації. Отримані в результаті цього характеристики та дані вносилися у відповідні спеціально розроблені нами тематичні карти дослідження із формуванням комп'ютерної бази даних нашого дослідження.

***I. Біохімічний аналіз крові*** вагітним жінкам проводили натщесерце в ранкові години. Кров збирали з ліктьової вени в пластикову чи силіконову пробірку з 3,8 % розчину цитрату натрію із співвідношенням об'ємів крові і цитрату 9:1. Пробірку центрифугували при 3000–4000 об/хв. протягом 15 хв. Перед проведенням процедури та в день взяття крові їм рекомендували з напоїв пити лише воду та уникати «важкої» їжі. Щонайменше за годину до процедури жінкам заборонялося палити, а за добу до проведення дослідження – вживати алкоголь та лікарські препарати (окрім необхідних) та пропонували уникати значних фізичних і емоційних перенавантажень. За 15–20 хв. до здачі крові вагітним рекомендували відпочити та заспокоїтися.

При проведенні біохімічного дослідження визначали:

1. Ступінь, час та швидкість АТ з використанням спеціального індуктора агрегації — АДФ концентрацією 0,625; 1,25; 2,5 та 5,0 мкмоль/л.

При визначенні агрегаційної активності тромбоцитів використовували набір реагентів фірми «Гранум» (м. Харків) та 4-х канальний коагулометр-агрегометр SC-40 фірми «Steellex» (Китай).

Даний метод заснований на визначенні зміни оптичних властивостей багатої тромбоцитами плазми в результаті агрегації тромбоцитів під дією АДФ концентрацією 0,625; 1,25; 2,5 та 5,0 мкмоль/л (так званий «принцип Борна»). Після додавання індуктора АДФ в плазму починає розвиватися зміна її оптичних властивостей, що реєструється агрегометром, принцип роботи якого базується на реєстрації змін світлопропускання в суспензії тромбоцитів, що зумовлюються зниженням світлорозсіювання і збільшенням світлопропускання суспензії в процесі утворення тромбоцитарних агрегатів.

При цьому відзначають загальний характер агрегації (однохвильова, двоххвильова; повна, неповна; оборотна, необоротна), швидкість та ступінь агрегації тромбоцитів. При додаванні низьких концентрацій індуктора АДФ агрегація має оборотний характер (відбуваються часткові зміни тромбоцитів, які повертаються в неактивний стан і можуть знову активуватися); а при додаванні високих концентрацій індуктора АДФ агрегація має необоротний характер. Двоххвильова агрегація характеризується наявністю двох хвиль (другу хвилю пов'язують із реакцією вивільнення гранул із тромбоцитів), а при високих концентраціях індуктора АДФ перша та друга хвилі можуть зливатися.

АДФ-агрегація допомагає встановлювати кровотечі (первинна хвиля (наявність тромбу, астенії), двофазна (наявність порушення реакції вивільнення внаслідок тромбоцитопатій та дії фармакологічних засобів)), тромбози (визначення найменшої концентрації АДФ, що здатна ініціювати двоххвильову агрегацію й фіксування виникнення двоххвильової агрегації при мінімальних концентраціях АДФ, що в нормі індукує лише первинну агрегацію).

При цьому, в залежності від концентрації індуктора АДФ фіксують наступні типи стандартних АДФ-агрегатограм:

-первинна (зворотна) з дезагрегацією (при низьких концентраціях), застосовується при підвищеній активності тромбоцитів);

-двохвильова, яка відображає процеси первинної та вторинної агрегації (при середніх концентраціях), застосовують для діагностування кровотеч, спадкових та набутих тромбоцитопатій і задля оцінки ефективності проведеної антиагрегантної терапії

-однофазна незворотна (при високих концентраціях, які провокують агрегацію значної сили та швидкості, що викликає злиття першої та другої хвиль), застосовується задля аналізу вираженості антиагрегантної дії лікарських засобів.

Для проведення аналізу кров збирали з ліктьової вени в дві пластикові пробірки з 3,2 % розчину цитрату натрію із співвідношенням об'ємів крові і цитрату 9:1. Першу пробірку центрифугували при 1000 об/хв. протягом 5 хв., а другу – при 3000–4000 об/хв. протягом 15 хв. Після проводили визначення на 4-х канальному коагулометрі-агрегометрі SC-40 фірми «Steellex» (Китай).

2. Концентрацію гомоцистеїну в сироватці крові. Гомоцистеїн є сірковмісною амінокислотою, що синтезується в організмі при обміні метіоніну і цистеїну і зазвичай знаходиться в клітинах організму людини в досить незначних концентраціях. При надходженні поживних речовин в організм людини ця амінокислота знову перетворюється в метіонін.

Для метаболізму гомоцистеїну необхідні вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> і фолієва кислота, при нестачі яких рівень гомоцистеїну підвищується, що сприяє процесам запалення і є досить токсичним для нейронів головного мозку. Підвищена кількість гомоцистеїну може провокувати розвиток атеросклерозу з-за можливих ушкоджень стінок кровоносних судин та порушення фолатного циклу у жінок, що пов'язують із розвитком ішемічної хвороби серця, інсультами та інфарктами, хворобою Альцгеймера та Паркінсона, нефропатією, ретинопатією, ревматоїдним артритом, псоріазом та інш.

Підвищені рівні гомоцистеїну також досить небезпечні під час вагітності, так, як призводять до порушень фетоплацентарного кровообігу,

який провокує розвиток невиношування вагітності та безпліддя. На більш пізніх стадіях підвищені рівні гомоцистеїну в організмі провокують хронічну фетоплацентарну недостатність та хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плоду й розвиток гестозів (нефропатія, прееклампсія, еклампсія).

Даний аналіз виконують: для діагностики гомоцистеїнурії, у хворих з високими ризиками інсульту та інфаркту, для перевірки осіб зі схильністю до хвороб коронарних артерій, для оцінки ризиків виникнення серцево-судинних захворювань, у жінок під час вагітності задля встановлення можливих причин патологій вагітності.

При проведенні аналізу пробки крові повинні бути центрифуговані якомога швидше після забору крові, а сироватка повинна бути перенесена в окрему пробірку без добавок. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові частіш за все визначають *одночасно* з концентрацією фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub>.

Для визначення рівня гомоцистеїну в сироватці крові використовують хемілюмінесцентний імуноаналіз, який у нашому дослідженні виконано на біохімічному автоматичному аналізаторі «Cobas c 311 ISE» фірми F. Hoffman-La-Roche LTD., Швейцарія із відповідним комплектом реагентів для аналізатора «Cobas c 311» фірми F. Hoffman-La-Roche LTD., Швейцарія.

Принцип методу заснований на принципі ферментних циклів, що оцінює продукт конверсії субстрату замість субстратного кофактора чи продуктів конверсії гомоцистеїну. При цьому, окислений гомоцистеїн спочатку трансформується у вільний, який вступає в реакцію з субстратним кофактором та S-аденозілметіоніном, що формують метіонін і S-аденозілгомоцистеїн, які каталізуються S-метил-трансферазою гомоцистеїну. S-аденозілгомоцистеїн оцінюється з використанням пов'язаних ферментативних реакцій, в ході яких він гідролізується S-аденозілгомоцистеїнгідролазою до аденозину та гомоцистеїну; після чого відбувається реакція конверсії S-аденозілгомоцистеїну, при якій сигнали виявлення стають більш інтенсивними. При цьому, аденозин миттєво гідролізується до інозину та аміаку. Після чого, фермент

глутаматдегідрогеназакаталізує реакцію аміаку з 2-оксоглуторатом і НАДН до форми НАД<sup>+</sup>.

**II. Коагулограма.** При проведенні комплексного аналізу крові задля дослідження показників системи гемостазу (коагулограми) визначали: % протромбіну по Квіку, АЧТЧ, МНВ, ПТЧ, ТЧ, розчинні ФМК, концентрацію фібриногену, D-димера, гомоцистеїну. Для проведення аналізу використовували біохімічний автоматичний аналізатор «Cobas c 311 ISE» фірми F. Hoffman-La-Roche LTD., Швейцарія із відповідним комплектом реагентів для аналізатора «Cobas c 311» фірми F. Hoffman-La-Roche LTD., Швейцарія.

Задля аналізу обстеженим вагітним жінкам кров збирали з ліктьової вени натщесерце в ранкові години в пластикову чи силіконову пробірку з 3,8 % розчину цитрату натрію із співвідношенням об'ємів крові і цитрату 9:1. Пробірку центрифугували при 3000–4000 об/хв. протягом 15 хв. Напередодні та в день проведення аналізу жінкам рекомендували пити лише звичайну воду без вживання чаю, кави, соків та інш. і уникати «важкої» їжі. Близько години до проведення аналізу вагітним заборонялося палити, а за добу до цього — вживати алкоголь та лікарські засоби (окрім призначених та узгоджених з лікарем) й рекомендували уникати значних фізичних і емоційних перенавантажень. За 15–20 хв. до проведення процедури жінкам рекомендували заспокоїтися та відпочити, а за годину чи дві — випити склянку чистої негазованої води.

Коагулограма (гемостазіограма) — комплексний аналіз крові, що призначається задля вивчення показників системи гемостазу. Це дослідження призначають при вагітності (особливо при повторних викиднях в анамнезі, або коли попередні вагітності супроводжувалися токсикозом чи будь-якими іншими ускладненнями, що характеризують порушення системи гемостазу), патологіях печінки та кровоносних судин, перед проведенням хірургічних втручань, при підозрах на розлад імунної системи, при інфаркті та інсульті, при анеміях і значних менструальних кровотечах, при тривалому прийомі

глюкокортикоїдів чи інших оральних контрацептивів, при наявності спадкових захворювань. При вагітності дане дослідження призначають у разі безпліддя на етапі підготовки до лікування (в т.ч. при залученні допоміжних репродуктивних технологій), так, як підвищене згортання крові значно підвищує ризики виникнення тромбозів через гормональні зміни (проваються гормональними препаратами, що використовують при лікуванні безпліддя). При проведенні коагулограми у вагітних також можливо виявити порушення, що діагностують відшарування плаценти, так, як підвищене згортання крові викликає зміни плацентарного кровотоку та спроможне уповільнити розвиток плоду чи викликати його загибель. Окрім цього, підвищене згортання крові призводить до посилення гестозу.

Показники коагулограми характеризують різні функції системи згортання крові. При проведенні аналізу класифікують базовий (скорочений) і розширений набір досліджуваних показників. Розширений перелік показників визначають при підготовці хворого до проведення операції чи до переливання крові, захворюваннях крові, при проведенні реанімаційних заходів, діагностиці та лікуванні ДВС-синдрому, при діагностуванні деяких спадкових захворювань.

Частіш за все при проведенні коагулограми визначається протромбіновий індекс, МНВ, ТЧ, ПТЧ, фібриноген, АЧТЧ, вовчаковий антикоагулянт, D-димер, антитромбін III й інші.

% протромбіну по Квіку – даний показник характеризує активність протромбінового комплексу плазми крові й розраховується за калібрувальною шкалою, що побудована при вимірюванні протромбінового часу контрольної плазми. Ця калібрувальна шкала будується за принципом залежності протромбінового часу від % вмісту факторів протромбінового комплексу. На сьогодні ця форма розрахунку більш визнана і стандартизована порівняно з протромбіновим індексом та має більш високу діагностичну чутливість.

АЧТЧ — той час, за який кров спроможна згорнутися (тривалість

формування згустку). Він характеризує внутрішній шлях згортання крові. Його тривалість залежить від рівня кініногену, прекаллікреїну, протромбіну, фібриногену і факторів згортання V, VIII, X, XI, XII. Відхилення від нормативних показників вказує на дисемінованувнутрішньосудинну коагуляцію. Збільшення цього показника вказує на збільшений ризик кровотеч, а зменшення — на тромбоз.

МНВ — це відношення ПТЧ обстежуваного до стандартного ПТЧ, що зведене в ступінь коефіцієнта ISI і характеризує швидкість утворення кров'яного згустку.

ПТЧ — показник, що характеризує першу та другу (протромбіноутворення й тромбіноутворення) фази плазмового гемостазу і відзначає активність протромбінового комплексу. Збільшення даного показника характеризує схильність до гіпокоагуляції і є загрозливою прогностичною ознакою.

Розчинні ФМК — визначають кількісний склад елементів тромбів, які з'являються в плазмі при тромбозах. Вони слугують маркерами, які характеризують підвищений рівень мікротромбів при згортанні крові всередині судин. Для розрахунку фіксують час, після якого в плазмі з розчинними ФМК утворюються зерна фібрину при додаванні до зразка фенантроліну. Принцип методу полягає в появі в плазмі крові, що містить розчинні ФМКзерен (паракоагулята) фібрину після додавання до неї розчину фенантроліну.

ТЧ — період, який необхідний фібриногену для перетворення в нитки фібрину.

Фібриноген – специфічний білок, з якого утворюються нитки фібрину, який завдяки дії коагуляційного каскаду і активних ферментів плазми впливає на процес згортання крові і утворення тромбу. Рівень фібриногену діагностує хвороби з підвищеною кровоточивістю чи тромбоутворенням та оцінює синтетичну функцію печінки і ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Принцип методу визначення фібриногену по Клаусу

заснований на додаванні надлишкової кількості тромбіну, що прискорено формує фібрин. В такому випадку логарифм часу згортання прямо пропорційний логарифмічній концентрації фібриногену.

D-димер — фрагмент білка, що виявляється в крові після розчинення тромбу (на рівень концентрації D-димера впливають величина тромбу, вагітність, вікові характеристики та прийом антикоагулянтів).

Даний показник є продуктом деградації фібрину, що дає можливість оцінити фібринолітичну активність плазми. Він значно збільшується при станах та захворюваннях, які супроводжуються внутрішньосудинним тромбозом і застосовується при визначенні ефективності антикоагулянтної терапії. Принцип імунотурбідиметричного методу з латексним посиленням для визначення D-димеру заснований на тому, що латексні частинки однакового розміру покриті моноклональними антитілами до D-димер-антигенної детермінанти. Складні з'єднання антиген/антитіло, утворені додаванням зразків, що містять D-димер призводять до помутніння реагентів для проведення тесту. Поступова зміна абсорбції залежить від концентрації D-димер-антигенних детермінант в зразку. Преципітат визначається турбідиметрично.

Окрім вищевказаних використаних в нашому дослідженні показників системи гемостазу можливе вивчення й інших, які ми не аналізували:

Протромбіновий індекс – відношення часу згортання крові до загальноновизначеного стандарту. Протромбіновий індекс і МНВ характеризують стан зовнішнього шляху згортання крові. Визначення протромбінового індексу (чи рівня протромбіну по Квіку) і МНВ діагностують відхилення в зовнішньому і загальному шляхах згортання крові, пов'язаних з дефіцитом чи дефектом фібриногену, протромбіну, проакцелеріну, проконвертину, фактора Стюарта-Прауера.

Час рекальцифікації плазми — швидкість утворення з фібрину згустку при додаванні в плазму кальцію (інформує про активність усієї системи згортання крові).

Антитромбін III — білок, що відповідає за функціонування протизгортаючої системи крові.

В цілому, на рівні показників коагулограми впливають вік хворого, наявні хронічні хвороби, медикаментозна терапія, вагітність тощо.

**III. Клінічний аналіз крові.** Проводилося визначення гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показнику, гематокриту, кількості лейкоцитів і тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, кількості еозинофілів і нейтрофілів, кількості лімфоцитів і моноцитів. В нашому дослідженні було використано гематологічний автоматичний аналізатор моделі BC-5000 фірми «Mindray» (Шеньчжень, Китай).

Клінічний аналіз крові зазвичай включає в себе розрахунок від 8 до 30 пунктів: кількісний склад еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів в одному мікролітрі чи літрі крові та інші показники, що характеризують форму, об'єм та інші характеристики цих клітин. Окрім цього, до цих показників надається ще й лейкоцитарна формула (процентне співвідношення різних форм лейкоцитів) і розрахунок швидкості осідання еритроцитів.

Аналіз заснований на кондуктометричному методі визначення.

Для проведення аналізу крові вагітним збирали з ліктьової вени натщесерце в ранкові години після 8 годинного голодування, до проведення будь-яких фізіопроцедур, ультразвукового чи ендоскопічного та іншого дослідження. Перед дослідженням і в день його проведення жінкам давали рекомендації щодо вживання лише звичайної негазованої води без будь-якого споживання чаю чи кави та соків або інших напоїв і уникнення жирної та смаженої чи великої кількості їжі. Менш ніж за годину до забору крові жінкам забороняли палити, а за добу – вживати алкоголь та лікарські засоби (окрім призначень лікаря) й давали рекомендації щодо уникнення фізичних і емоційних перенавантажень. За 20 хв. до забору крові вагітним рекомендували заспокоїтися та відпочити, а за годину чи дві до цього — випити склянку чистої негазованої води.

Зазвичай повний клінічний аналіз крові включає в себе визначення до

30 параметрів крові (гемоглобін, гематокрит, кількісний склад еритроцитів та їх середній обсяг, показник розподілу еритроцитів за об'ємом за двома індексами: відсотковим і дисперсійним, середній вміст та середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, кількісний склад тромбоцитів, тромбокрит, коефіцієнт великих тромбоцитів, розподіл тромбоцитів за об'ємом, середній обсяг тромбоциту, кількісний склад лейкоцитів) з повним диференціюванням кількісного складу лейкоцитів (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли, незрілі гранулоцити). Окрім цього, проводять виявлення нормобластів, атипових лімфоцитів, аглютинатів еритроцитів і агрегатів тромбоцитів.

В цілому, загальний аналіз крові надає уявлення про вміст і характерні особливості клітинних елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), об'ємні співвідношення формених елементів крові і її рідкої частини (гематокрит) та про концентрацію гемоглобіну. Визначення вмісту і особливостей клітинних елементів крові дозволяє диференціювати цілу низку патологічних станів: запалення, зневоднення, порушення в системі кровотворення, кровотечі, онкологічні захворювань тощо. Тому, показаннями для проведення даного дослідження є: загальні обстеження при госпіталізації до стаціонарних закладів терапевтичного чи хірургічного профілю, скринінгові обстеження при профілактичному або диспансерному спостереженнях, діагностика анемії та запальних чи інфекційних захворювань або захворювань системи крові, моніторинг терапевтичних та хірургічних втручань і перебігу захворювань різної патології, вагітність, лактація тощо.

На показники клінічного аналізу крові надають впливу вік та стать обстежуваного, вживана їжа, фаза менструального циклу, вагітність, період лактації, менопаузальний статус, рівень фізичного навантаження, стресові перенавантаження, прийом лікарських препаратів та ін.

Серед основних отримуваних показників клінічного аналізу крові виокремлюють:

-Гемоглобін — є білковим компонентом еритроцитів, основна функція – перенесення отриманого кисню від легенів до тканин організму та виведення вуглекислого газу із організму й регуляція кислотно-основного стану. Даний параметр відіграє визначну роль у діагностиці анемії, що виникають через кровотечі, руйнування еритроцитів чи порушення їх утворення.

-Гематокрит — є об'ємною фракцією еритроцитів в цільній крові, який характеризує співвідношення еритроцитів і рідкої частини крові. Величина даного компоненту цілковито залежить від кількісного складу і об'єму еритроцитів.

-Еритроцити — являються основними форменими елементами крові, в склад яких входить гемоглобін. Головна функція – транспортування кисню з легенів до органів і тканин. Еритроцити утворюються із ретикулоцитів червоного кісткового мозку у відповідь на стимулюючу дію еритропоетину. Утворення еритроцитів і синтез гемоглобіну цілковито залежить від достатньої кількості вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти і заліза. Визначення кількісного складу еритроцитів разом із дослідженням гемоглобіну та гематокриту і розрахунком еритроцитарних індексів використовують задля диференціальної діагностики анемії.

-Середній об'єм еритроцитів — є розрахунковим показником, який використовується у дослідженнях за-для ідентифікації анемії (макроцитарних, мікроцитарних та нормоцитарних).

-Розподіл еритроцитів за величиною — даний показник характеризує розподіл еритроцитів за об'ємом і відображає ступінь варіабельності обсягу еритроцитів. Розраховується за двома індексами: відсотковим і дисперсійним. Дані характеристики використовують задля диференціації та моніторингу проведення лікувальних заходів анемії різного генезу.

-Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах — є розрахунковим показником, який застосовують задля диференціальної діагностики різних анемії.

-Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах — є також розрахунковим показником, який відображає насиченість еритроцитів гемоглобіном (усереднена концентрація гемоглобіну в еритроцитах). Його визначення застосовують при диференціюванні залізодефіцитних анемій, таласемій, деяких гемоглобінопатій.

-Тромбоцити — є без'ядерними клітинами крові, що синтезуються в червоному кістковому мозку і виступають в ролі головних учасників процесу тромбоутворення та впливають на інші ланки гемокоагуляції. Тромбоцити відповідають за активацію процесів плазмового гемостазу й впливають на утворення тимчасового згустку і зупинку кровотечі дрібних судин.

-Тромбоцитарні індекси: тромбокрит, коефіцієнт великих тромбоцитів, розрахована ширина кривої розподілу тромбоцитів за об'ємом і середній обсяг тромбоциту.

-Лейкоцити (білі кров'яні клітини) — є ядерними клітинами крові, що приймають участь у розпізнаванні і знешкодженні чужорідних для організму елементів, усуненні змінених клітин та руйнації власних при будь-яких імунних і запальних реакціях. Виокремлюють основні види: нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли. Використовують у дослідження задля діагностики і моніторингу терапії багатьох хвороб.

### 2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження

Медико-статистичний розрахунок отриманих при проведенні дослідженні результатів проведено із застосуванням пакета прикладних програм був проведений за допомогою персонального комп'ютеру Intel® Core® i5 7<sup>th</sup>gen із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 2013, StatsoftStatistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Розподіл кількісних та якісних ознак було проведено візуально

графічним методом і за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov&Lillieforstestfornormality) й Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk'stestofnormality). При оцінці було виявлено значні відмінності від нормального характеру розподілу, тому в подальшому розрахунки було проведено із використанням непараметричних медико-статистичних методів.

Так, при характеристиці центральної тенденції та варіабельності ознаки кількісних (безперервних або інтервальних) ознак було визначено медіанні рівні (Me) та їх 25,0 % (LQ) та 75,0 % (UQ)квартилі. Результат представляли як:Me [LQ; UQ].

Вірогідність відмінностей отриманих кількісних ознак в двох взаємозалежних групах визначали з використанням U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test), а у взаємозалежних групах — за допомогою рангового тесту зв'язаних пар Вілкоксона (Wilcoxonmatched-pairsigned-ranks T-test).

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні та інші) отримані характеристики представляли в абсолютних та відносних (процентних) величинах із розрахунком стандартного відхилення: абс., %. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку точного критерію Фішера  $\phi$  (Fisher'sexacttest) за умови, що кількість спостережень хоча б в одній групі була  $< 5$ , та тесту  $\chi^2$  Пірсона (Pearson'schi-squaredtest), якщо кількість спостережень в кожній з досліджуваних груп була  $> 10$ .

Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції  $\rho$ Спірмена (Spearmanrankcorrelation R). Якщо R знаходився у межах 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 — прямою. R коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабкого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) — помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) — високої сили. Результат представляли у вигляді значення R

коефіцієнту та відповідного рівня достовірності  $p$ .

Асоціації отриманих показників із біноміальною залежною змінною визначали за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів  $\beta$ , стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (ВШ; OddsRatio та їх 95,0 % ДІ; Confidenceintervals). Перевірка якості отриманих моделей проводилася за розрахунком критерію Нагелькерке  $R^2$  (Nagelkerke  $R^2$ ). Розраховані моделі формували групуванням отриманих відповідних показників за призначенням. Для фінальної моделі було розраховано рівняння множинної біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Отримані лінійні асоціації показників було проведено за допомогою множинної лінійної регресії із розрахунком коефіцієнтів  $\beta$  та їх 95,0 % ДІ (Confidenceintervals). Якість отриманої моделі та перевірка її на мультиколінеарність (множинні лінійні зв'язки між незалежними змінними) було оцінено за допомогою показників  $R$  та статистики Дарбіна-Уотсона (Durbin-WatsonStatistic).

При проведенні регресійного аналізу застосовувалися загальновизнані та валідні методи одночасного входу (Enter), покрокового (Stepwise) включення (Forward) та виключення (Backward) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних та інформативних незалежних предикторів виникнення шуканої події. На початку до моделі одночасно було включено усі змінні, які було отримано при дослідженні і тестовано для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. Після чого, в кінцеву модель з-поміж закладеного переліку шуканих характеристик було залучено лише ті змінні, які достовірно змінювали її кінцеве значення. Наприкінці із закладеного переліку отриманих характеристик із фінальної моделі покроково було вилучено ті змінні, які або зовсім не впливали на залежну змінну чи надавали незначного впливу. У випадку множинної біноміальної регресії використовувався метод найбільшої правдоподібності для покрокового включення та виключення

змінних.

Для усіх розрахованих моделей додатково було розраховано показники їх чутливості (Sensitivity; частка коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю) та специфічності (Specificity; частка коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю). Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних і псевдопозитивних відповідей. Результат надавався у відсотках.

Порогова величина рівня вірогідності усіх розрахованих ознак була прийнята за 0,05 ( $p = 0,05$ ) з вказівкою точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми. При проведенні множинних порівнянь отриманих характеристик для корекції рівня достовірності була застосована поправка Бонфероні (Bonferronicorrection).

## **2.4 Висновки до розділу 2**

За результатами опрацювання отриманих матеріалів та методів проведеного дослідження визначено:

1. Розроблений дизайн дослідження дозволили провести сучасний та якісний аналіз світового та вітчизняного наукового досвіду з досліджуваної проблеми; визначити світові та національні її особливості; визначити можливості прогнозування розвитку зміни балансу згортальної системи крові, що проявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення на основі даних клініко-лабораторного дослідження з метою напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів лабораторної діагностики підвищеної схильності до тромбоутворення у вагітних жінок.

2. Усі застосовані в нашому дослідженні методи та методики обстеження вагітних жінок й медико-статистичного аналізу отриманих

результатів повністю співставні із поставленою метою та завданнями нашого дослідження, добре зарекомендували себе у сучасній світовій практиці при проведенні інших подібних емпіричних досліджень, мають гарні параметричні якості і відзначаються гарною валідністю та специфічністю. Загальна організація та дизайн проведеного дослідження цілковито співвіднесені із поставленою дослідницькою метою та повністю відповідають поставленим завданням.

3. Сформована нами дослідницька вибірка вагітних жінок із тромбофіліями різного генезу в повній мірі співставна з основною метою та завданнями дослідження і включає в себе 101 вагітну жінку основної групи із тромбофіліями різного генезу та 30 вагітних жінок контрольної групи без тромбофілії. Сформовані групи в повній мірі паритетні за своїми характеристиками, що визначає отримані нами результати як цілковито репрезентативні та спроможні в повній мірі характеризувати генеральну сукупність.

4. Застосування сучасних валідних і надійних методів та методик нашого дослідження, цілковито репрезентативна вибірка та доцільне і коректне застосування методів медико-статистичного аналізу дозволили отримати вірогідні і обґрунтовані результати і сформувати адекватні та інформативні висновки нашого дослідження.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

#### 3.1 Клініко-лабораторна характеристика обстежених груп вагітних

В даному підрозділі надано клініко-лабораторну характеристику обстежених груп вагітних: контрольної групи відносно здорових вагітних та групи порівняння — вагітних із ТФ різного генезу. Зокрема надано дані щодо епідеміологічних показників (вік жінок), кількості минулих вагітностей та їх обтяженості, перебігу поточної вагітності, даних аналізу АТ та показників системи згортання крові, даних біохімічного аналізу крові, визначення можливостей застосованої дезагрегантної терапії, тощо.

Так, кількісна характеристика попередніх вагітностей обстежених жінок виявила певні особливості — табл. 3.1.

*Таблиця 3.1*

#### Кількість вагітностей за обстеженими групами (абс., %)

Кількість вагітностей	Контрольна група (n = 36)	Основна група (n = 101)	Всього (n = 137)	$\chi^2$	p
1	22 (61,1)	27 (26,7)	49 (35,8)	16,002	< 0,001
2	13 (36,1)	51 (50,5)	64 (46,7)		
3	1 (2,8)	23 (22,8)	24 (17,5)		

Примітки: вірогідність відмінностей між усіма групами досліджених.

Як можна бачити з табл. 3.1, аналіз усіх обстежених жінок показав, що майже рівна кількість пацієнок мала 1 та 2 попередні вагітності: відповідно 35,8 % та 46,7 %; 17,5 % усіх жінок мали 3 вагітності на момент залучення до дослідження.

На момент участі в дослідженні серед обстежених жінок контрольної групи 61,1 % мали 1 попередню вагітність, 36,1 % — мали 2 вагітності та 2,8 % — 3 вагітності. В той же час, серед жінок основної групи 1 вагітність мали 26,7 %; 2 вагітності — 50,5 %; 3 вагітності мали 17,5 % жінок.

Частотний розподіл достовірно різнився між групами ( $\chi^2 = 16,002$ ;  $p < 0,001$ ), що може бути пов'язано з високою частотою негативних наслідків вагітності у жінок основної групи, де значно кількісно переважали 2 та 3 попередніх вагітності (табл. 3.1).

В залежності від вікових характеристик обстежених вагітних також дослідженням було визначено певні особливості — табл. 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Розподіл обстежених вагітних за віком (років), Me [LQ; UQ]**

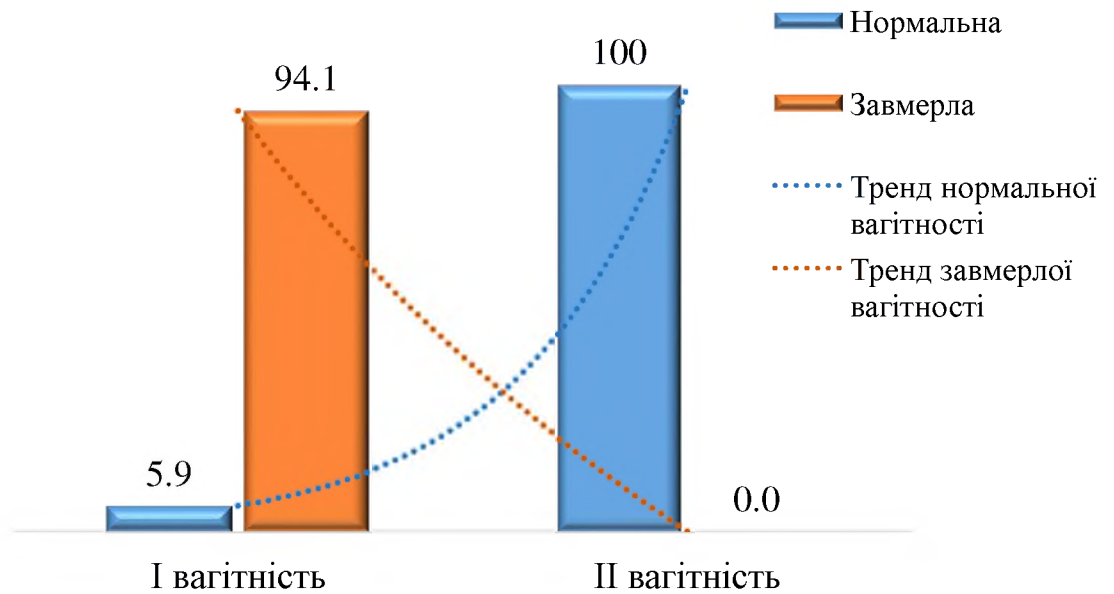
<b>Вік</b>	<b>Контрольна група (n = 36)</b>	<b>Основна група (n = 101)</b>	<b>Всього (n = 137)</b>	<b>U</b>	<b>p</b>
Років	28,0 [26,0; 30,0]	33,0 [29,0; 37,0]	31,0 [28,0; 35,5]	706,0	< 0,001

Примітки: вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами.

Так, було встановлено, що медіанний вік усіх обстежених жінок складав 31,0 [28,0; 35,5] років. При цьому, медіанний вік жінок контрольної групи був достовірно ( $U = 706,0$ ;  $p < 0,001$ ) меншим за вік жінок основної групи: відповідно 28,0 [26,0; 30,0] років та 33,0 [29,0; 37,0] років, що також визначає обтяженість акушерського анамнезу жінок основної групи (табл. 3.2).

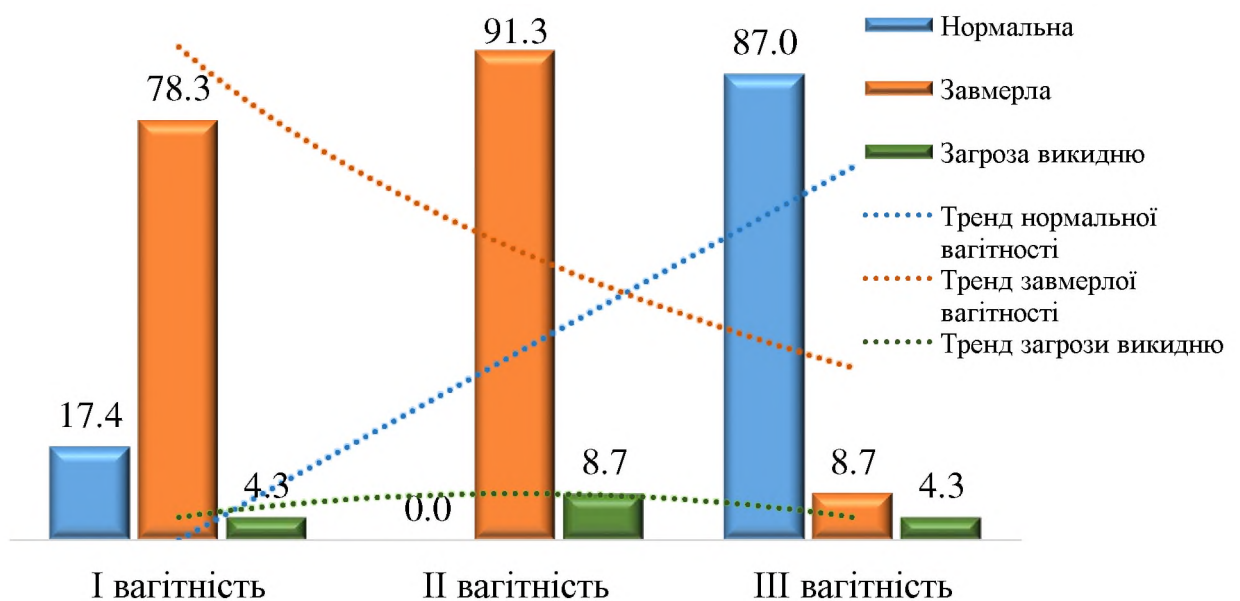
При цьому, нами також було визначено акушерський анамнез попередніх вагітностей жінок основної групи (рис. 3.1). Так, серед 51 жінки основної групи які в анамнезі мали попередню вагітність в 94,1 % випадках першовагітність супроводжувалася завмиранням плоду та лише 5,9 % мали нормальний її перебіг. В той же час, на момент проведення нашого обстеження перебіг другої вагітності серед цих жінок у 100,0 % випадків

визначався як нормальний і не вказував на наявність будь-яких зрушень нормального перебігу вагітності —рис. 3.1.



**Рис. 3.1 Анамнез попередніх вагітностей жінок основної групи з 2 вагітностями (n = 51) (%).**

В свою чергу, проведений аналіз анамнезу попередніх вагітностей жінок основної групи, що мали на момент обстеження вже третю вагітність також вказав на певні особливості перебігу перших двох вагітностей, які дещо відрізнялися від результатів жінок із двомавагітностями — рис. 3.2.



**Рис. 3.2 Анамнез попередніх вагітностей жінок основної групи з 3 вагітностями (n = 53) (%).**

Так, серед вагітних жінок основної групи, які на момент обстеження мали 3 вагітність було визначено тенденцію до поступового збільшення кількості вагітностей з нормальним перебігом. Якщо першовагітність перебігала нормально лише в 17,4 % випадків, то нормальний перебіг третьої вагітності визначався вже в 87,0 % випадків, при цьому не було визначено нормального перебігу другої вагітності. В той же час, суттєве збільшення частоти завмерлої вагітності визначалося в анамнезі першої та другої вагітності: відповідно 78,3 % та 91,3 %. Проте, на момент третьої вагітності цей показник різко знизився до 8,7 %. Слід вказати, що частота загрози викидню у обстежених вагітних жінок була майже однаковою протягом усіх трьох вагітностей: відповідно 4,3 %, 8,7 % та 4,3 % (рис. 3.2).

Окрім цього, ми визначили характеристики обстежених жінок основної групи залежно від результату вагітності та строку настання певної негативної події (завмерла вагітність чи загроза викидню) — табл. 3.3.

*Таблиця 3.3*

**Розподіл обстежених вагітних основної групи за результатом вагітностей та строком настання події чи її діагностування (тижні), Me [LQ; UQ]**

Результат	I	II	III
Нормальна	12,0 [11,0; 12,0]	10,0 [9,0; 12,0]	11,0 [10,0; 11,8]
Завмерла	9,0 [7,0; 12,0]	12,0 [9,0; 12,0]	12,0 [12,0; 12,0]
Загроза викидню	12,0 [12,0; 12,0]	12,0 [12,0; 12,0]	12,0 [12,0; 12,0]

Дані з табл. 3.3 свідчать, що у жінок з однією вагітністю медіанний термін обстеження щодо ТФ різного генезу за нормальної вагітності визначався на 12,0 [11,0; 12,0] тижні; за завмерлої — на 9,0 [7,0; 12,0] тижнів та за загрози викидню — на 12,0 [12,0; 12,0] тижні.

Деяко інша картина була отримана для жінок із другою нормальною вагітністю. Так, медіанний строк обстеження при нормальній вагітності був

дещо нижчим та склав 10,0 [9,0; 12,0] тижнів; за завмерлої — більший, порівняно з першою вагітністю та склав 12,0 [9,0; 12,0] тижнів; а за загрози викидню такі вагітні були обстежені в I триместрі — 12,0 [12,0; 12,0] тижнів. За третьої нормальної вагітності строк огляду становив медіанно 11,0 [10,0; 11,8] тижнів та був однаковим за завмерлої вагітності та за загрози викидню: відповідно по 12,0 [12,0; 12,0] тижнів.

Визначені характеристики показників АТ обстежених вагітних жінок основної та контрольної груп також мали певні особливості — табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Характеристика показників АТ обстежених жінок, Me [LQ; UQ]**

<b>Агрегація тромбоцитів</b>	<b>Контрольна група (n = 36)</b>	<b>Основна група (n = 101)</b>	<b>U</b>	<b>p</b>
<i>Індуктор АДФ 0,0625</i>				
Ступінь	26,3 [24,3; 28,4]	21,4 [14,6; 31,1]	1429,5	0,057
Час, сек	58,0 [54,0; 72,0]	71,0 [48,0; 530,5]	1469,0	0,088
Швидкість	22,9 [20,4; 24,9]	26,5 [14,5; 38,3]	1683,0	0,564
<i>Індуктор АДФ 0,125</i>				
Ступінь	30,1 [26,7; 31,2]	35,4 [25,6; 52,5]	1236,0	0,004
Час, сек	84,0 [78,0; 103,5]	115,0 [47,0; 324,0]	1623,5	0,341
Швидкість	26,4 [30,4; 35,8]	45,2 [32,1; 57,5]	968,5	< 0,001
<i>Індуктор АДФ 0,250</i>				
Ступінь	43,3 [39,6; 48,8]	51,1 [35,4; 63,8]	1417,0	0,050
Час, сек	225,5 [196,5; 269,3]	181,0 [57,0; 347,0]	1554,5	0,198
Швидкість	40,1 [34,4; 47,9]	57,8 [42,8; 67,0]	786,5	< 0,001
<i>Індуктор АДФ 0,500</i>				
Ступінь	51,9 [50,1; 54,3]	55,1 [38,6; 69,0]	1606,0	0,300
Час, сек	329,0 [269,5; 390,0]	211,0 [72,5; 381,0]	1178,0	0,002
Швидкість	42,7 [38,8; 49,4]	63,6 [44,7; 72,6]	923,5	< 0,001

Примітки: вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами.

Так, дослідженням було визначено переважання значено АТ у жінок із основної групи. Ступінь агрегації за додавання індуктору АДФ 0,0625 мала тенденцію до достовірного переважання серед жінок групи контролю, ніж основної групи: відповідно 26,3 [24,3; 28,4] та 21,4 [14,6; 31,1] ( $U = 1429,5$ ;  $p = 0,057$ ). Медіанний час настання агрегації був майже на 15,0 с більшим в основній групі, ніж в контролі: відповідно 71,0 [48,0; 530,5] с та 58,0 [54,0; 72,0] с, значення мали рівень тенденції ( $U = 1469,0$ ;  $p = 0,088$ ). Не було визначено достовірної різниці між швидкістю агрегації за індукції АДФ 0,0625 між дослідженими групами, хоча кількісно медіанний показник був більший в групі порівняння, ніж в контролі: відповідно 26,5 [14,5; 38,3] та 22,9 [20,4; 24,9] — табл. 3.4.

Слід вказати, що достовірно виявився вищим ступінь АТ в основній групі, ніж в контролі, за додавання індуктору АДФ 0,125: відповідно 35,4 [25,6; 52,5] та 30,1 [26,7; 31,2] ( $U = 1236,0$ ;  $p = 0,004$ ). При цьому, визначений дослідженням медіанний час настання агрегації достовірно не різнився між групами, хоча кількісно також переважав в групі порівняння над контролем: відповідно 115,0 [47,0; 324,0] с та 84,0 [78,0; 103,5] с ( $U = 1623,5$ ;  $p = 0,342$ ). Варто наголосити, що медіанна швидкість АТ за індукції АДФ 0,125 майже вдвічі переважала в основній групі, ніж в групі контролю і становила відповідно 45,2 [32,1; 57,5] та 26,4 [30,4; 35,8] ( $U = 968,5$ ;  $p < 0,001$ ) — табл. 3.4.

Подібна до отриманої картина була визначена за аналізу АТ з індукцією АДФ 0,250. Так, ступінь АТ на межі достовірності переважала серед жінок основної групи, ніж серед жінок групи контролю: відповідно 51,1 [35,4; 63,8] та 43,3 [39,6; 48,8] ( $U = 1417,0$ ;  $p = 0,050$ ). При цьому, медіанний час виникнення АТ кількісно переважав серед жінок групи контролю, проте достовірно не різнився з основною групою і склав відповідно 225,5 [196,5; 269,3] с та 181,0 [57,0; 347,0] с ( $U = 1554,5$ ;  $p = 0,198$ ). Достовірно ( $U = 768,5$ ;  $p < 0,001$ ) вищою була швидкість АТ за

індукції АДФ 0,250 серед жінок основної групи, порівняно зобстеженими вагітними контрольною групи: відповідні рівні склали 57,8 [42,8; 67,0] та 40,1 [34,4; 47,9] — табл. 3.4.

В свою чергу, за індукції АДФ 0,500 показники АТ також визначали гіршу картину та були наступними (табл. 3.4): ступінь АТ була однаковою в обох досліджених групах з незначним переважанням в основній групі, порівняно з жінками контролю: відповідно 55,1 [38,6; 69,0] та 51,9 [50,1; 54,3] ( $U = 1606,0$ ;  $p = 0,300$ ). Слід зазначити, що медіанний час настання АТ майже на 50,0 % переважав серед жінок групи контролю, порівняно з вагітними основної групи: відповідно 329,0 [269,5; 390,0] с та 211,0 [72,5; 381,0] с ( $U = 1178,0$ ;  $p = 0,002$ ). Проте, швидкість АТ була вищою серед вагітних основної групи, ніж в групі контролю: відповідно 63,6 [44,7; 72,6] та 42,7 [38,8; 49,4] ( $U = 923,5$ ;  $p < 0,001$ ) — табл. 3.4.

Окрім цього, визначення особливостей АТ залежно від обтяженості анамнезу перебігу вагітності обстежених основної групи також вказав на певні особливості, які вказували на посилення негативного впливу обтяженості вагітності на значення АТ — табл. 3.5. Так, за індукції АДФ 0,0625 було констатовано, що ступінь АТ вагітних основної групи, які мали обтяжену поточну вагітність виявився нижчим порівняно з вагітними, які мали попередні обтяжені вагітності (відповідно 21,4 [14,9; 31,2] та 26,3 [24,3; 28,4] ( $U = 436,0$ ;  $p = 0,829$ ). В свою чергу, час АТ виявився значно вищим при обтяженій поточній вагітності обстежених жінок і вірогідно ( $U = 253,0$ ;  $p = 0,022$ ) відповідно склав 69,0 [48,0; 430,0] с і 58,0 [54,0; 72,0] с. Швидкість же АТ також була більшою у жінок із обтяженою поточною вагітністю на відміну від обстежених, у яких відмічалася обтяжена попередня вагітність і відповідно склала 27,6 [15,5; 38,5] і 22,9 [20,4; 24,9] ( $U = 296,5$ ;  $p = 0,078$ ). Слід вказати, що за індукції АДФ 0,125 ступінь, час та швидкість АТ вказали на значні перевищення своїх показників у групі жінок із обтяженою поточною вагітністю порівняно з вагітними, у яких відмічено обтяжену попередню вагітність — табл. 3.5.

**Характеристика показників АТ обстежених жінок групи порівняння в залежності від перебігу та анамнезу вагітностей, Me [LQ; UQ]**

<b>Агрегація тромбоцитів</b>	<b>Обтяжений анамнез вагітності (n = 91)</b>	<b>Обтяжена поточна вагітність (n = 10)</b>	<b>U</b>	<b>p</b>
<i>Індуктор АДФ 0,0625</i>				
Ступінь	26,3 [24,3; 28,4]	21,4 [14,9; 31,2]	436,0	0,829
Час, сек	58,0 [54,0; 72,0]	69,0 [48,0; 430,0]	253,0	0,022
Швидкість	22,9 [20,4; 24,9]	27,6 [15,5; 38,5]	296,5	0,078
<i>Індуктор АДФ 0,125</i>				
Ступінь	30,1 [26,7; 31,2]	35,4 [25,4; 52,9]	447,5	0,932
Час, сек	84,0 [78,0; 103,5]	92,0 [47,0; 300,0]	249,0	0,019
Швидкість	30,4 [26,4; 35,8]	46,6 [33,0; 57,6]	267,0	0,033
<i>Індуктор АДФ 0,250</i>				
Ступінь	43,3 [39,6; 48,8]	49,5 [34,4; 63,7]	404,5	0,566
Час, сек	225,5 [196,5; 269,3]	151,0 [56,0; 346,0]	327,0	0,146
Швидкість	40,1 [34,4; 47,9]	60,0 [46,6; 67,2]	285,0	0,053
<i>Індуктор АДФ 0,500</i>				
Ступінь	51,9 [50,1; 54,3]	53,1 [38,3; 68,9]	375,5	0,366
Час, сек	329,0 [269,5; 390,0]	187,0 [69,0; 351,0]	296,0	0,071
Швидкість	42,7 [38,8; 49,4]	64,2 [47,4; 71,8]	369,0	0,328

Примітки: вірогідність відмінностей між групами з обтяженою поточною вагітністю та попередньою.

Так, відповідні значення ступеня АТ визначалися на рівні 35,4 [25,4; 52,9] і 30,1 [26,7; 31,2] ( $U = 447,5$ ;  $p = 0,932$ ). В свою чергу, час АТ вірогідно ( $U = 249,0$ ;  $p = 0,019$ ) визначався відповідно на рівні 92,0 [47,0; 300,0] с і 84,0 [78,0; 103,5], значно перевищуючи у жінок при обтяженні вагітності. Швидкість же АТ також достовірно

( $U = 267,0$ ;  $p = 0,033$ ) значно перевищувала при обтяженні поточної вагітності порівняно з жінками з обтяженістю попередньої (відповідно 46,6 [33,0; 57,6] і 30,4 [26,4; 35,8]) — табл. 3.5.

Тенденція до значних переважань характеристик АТ при обтяженій поточній вагітності за індукції АДФ 0,250 дещо змінилася. Так, невірогідно констатовувалася вже менш відчутна перевага ступеня АТ при обтяженості поточної вагітності порівняно з вагітними, які мали обтяженість попередньої (відповідно 49,5 [34,4; 63,7] і 43,3 [39,6; 48,8] ( $U = 404,5$ ;  $p = 0,566$ ). В свою чергу, час АТ невірогідно ( $U = 327,0$ ;  $p = 0,146$ ) вже був меншим серед вагітних із обтяженою поточною вагітністю порівняно з жінками з обтяженими попередніми (відповідно 151,0 [56,0; 346,0] та 225,5 [196,5; 269,3] ( $U = 327,0$ ;  $p = 0,146$ ); а швидкість АТ достовірно ( $U = 285,0$ ;  $p = 0,053$ ) значно перевищувала при обтяженні поточної вагітності на відміну від жінок з обтяженістю попередньої (відповідно 60,0 [46,6; 67,2] й 40,1 [34,4; 47,9]) — табл. 3.5.

Окрім цього, дослідженням визначено вирівнювання значень АТ обстежених при застосуванні індуктора АДФ 0,500. Так, невірогідно ( $U = 375,5$ ;  $p = 0,366$ ) ступінь АТ у вагітних із обтяженістю нинішньої вагітності майже зрівнявся зі значеннями жінок, у яких відмічалася обтяжена попередня вагітність (відповідно 53,1 [38,3; 68,9] і 51,9 [50,1; 54,3]). Час АТ значно знизився при обтяженій поточній вагітності на відміну від жінок із обтяженістю попередньої і відповідно невірогідно ( $U = 296,0$ ;  $p = 0,071$ ) склав 187,0 [69,0; 351,0] с і 329,0 [269,5; 390,0] с. Швидкість же АТ відповідно переважала у жінок при обтяженні поточної вагітності на відміну від обстежених із обтяженістю попередньої, але переважання було значно меншим ніж при інших концентраціях індуктора АДФ (відповідно 64,2 [47,4; 71,8] та 42,7 [38,8; 49,4]). Статистична значущість була невірогідною і склала  $U = 369,0$ ;  $p = 0,328$ ) — табл. 3.5.

Що стосується характеристик показників системи згортання крові обстежених жінок основної та групи порівняння, то, дослідженням було

визначено деякі переважання цих рівнів у осіб основної групи порівняно з контролем. Отримана статистична різниця при цьому практично в усіх випадках була значущою — табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Характеристика показників системи згортання крові обстежених жінок, Me [LQ; UQ]**

Показники	Контрольна група (n = 36)	Основна група (n = 101)	U	p
Протромбін, %	109,3 [101,4; 118,4]	106,0 [95,3; 120,4]	1585,5	0,370
ТПЧ, сек	30,1 [26,5; 33,4]	32,6 [30,1; 36,8]	997,0	< 0,001
МНВ	0,91 [0,87; 0,98]	0,98 [0,91; 1,04]	951,5	< 0,001
ПТЧ, сек	11,7 [11,0; 12,0]	11,8 [11,0; 12,3]	1638,0	0,526
ФМК	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,04; 0,08]	1726,5	0,781
ТЧ, сек	11,9 [15,1; 16,1]	14,6 [13,0; 15,5]	843,5	< 0,001
Фібриноген, г/л	5,8 [4,5; 6,9]	4,7 [3,1; 5,5]	1020,0	< 0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,0 [5,3; —]	8,7 [6,8; 10,5]	76,5	0,554
D-димер, нг/мл	0,21 [0,15; 0,31]	0,61 [0,50; 0,71]	297,5	< 0,001

Примітки: вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами.

Так, кількість протромбіну достовірно не різнилася за обстеженими групами: медіанні показники були майже однакові як в групі контролю, так і в основній групі: відповідно 109,3 [101,4; 118,4] % та 106,0 [95,3; 120,4] % (U = 1585,5; p = 0,370). При цьому, ТПЧ достовірно переважав у жінок основної групи порівняно з групою контролю та склав відповідно 32,6 [30,1; 36,8] с та 30,1 [26,5; 33,4] с (U = 997,0; p < 0,001) — табл. 3.6.

Подібна картина визначалася й відносно отриманих медіанних рівнів МНВ — було отримано достовірне переважання медіанного показника в основній групі вагітних жінок, порівняно з вагітними групи контролю:

відповідні показники склали 0,98 [0,91; 1,04] та 0,91 [0,87; 0,98] ( $U = 951,5$ ;  $p < 0,001$ ). При цьому, не було отримано достовірної різниці в медіанних показниках ТТЧ між основною та контрольною групами: відповідні рівні склали 11,8 [11,0; 12,3] с і 11,7 [11,0; 12,0] с ( $U = 1638,0$ ;  $p = 0,526$ ) — табл. 3.6.

Кількість же ФМК також була однаковою в досліджених групах: відповідно 0,06 [0,05; 0,07] та 0,06 [0,04; 0,08] для груп контролю та основної групи вагітних жінок відповідно ( $U = 1726,5$ ;  $p = 0,781$ ). Слід вказати, що дослідженням було отримано достовірну різницю щодо показника ТЧ: він достовірно значно переважав серед жінок основної групи, порівняно з вагітними групи контролю: відповідні рівні склали 14,6 [13,0; 15,5] с та 11,9 [15,1; 16,1] с ( $U = 843,5$ ;  $p < 0,001$ ). В той же час, концентрація фібриногену достовірно ( $U = 1020,0$ ;  $p < 0,001$ ) переважала серед вагітних жінок групи контролю, порівняно з вагітними обстеженими основної групи: відповідні рівні визначилися як 5,8 [4,5; 6,9] г/л та 4,7 [3,1; 5,5] г/л. Медіанні ж рівні гомоцистеїну були нижчими серед жінок групи контролю, на відміну від вагітних групи порівняння, проте різниця не була достовірною: відповідно 8,0 [5,3; —] та 8,7 [6,8; 10,5] ( $U = 76,5$ ;  $p = 0,554$ ). Стосовно D-димеру, то його рівні вірогідно у жінок основної групи були в три рази вищі за вагітних групи контролю: відповідні рівні визначилися як 0,61 [0,50; 0,71] нг/мл та 0,21 [0,15; 0,31] нг/мл ( $U = 297,5$ ;  $p < 0,001$ ) — табл. 3.6.

Слід вказати, що у порівнянні значень згортання крові обстежених вагітних жінок основної групи та контрольної також визначили певні особливості. Але, результати аналізу виявилися практично статистично не значущими — табл. 3.7. Як можна бачити з табл. 3.7, у жінок з ТФ різного генезу, нормальною поточною вагітністю та обтяженим анамнезом попередніх вагітностей медіанний рівень протромбіну був дещо вищим, порівняно з вагітними жінками з ускладненою поточною вагітністю. Відповідні показники склали 106,0 [98,3; 120,4] % та 93,5 [83,1; 128,1] % ( $U = 364,5$ ;  $p = 0,375$ ). В свою чергу, медіани ТПЧ були практично

однаковими для двох підгруп і склали відповідно 32,6 [30,1; 36,7] с та 33,0 [29,2; 38,6] м ( $U = 414,0$ ;  $p = 0,848$ ) — табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Характеристика показників системи згортання крові обстежених жінок з тромбофілією в залежності від перебігу вагітності, Me [LQ; UQ]**

Показники	Обтяжений анамнез вагітності (n = 91)	Обтяжена поточна вагітність (n = 10)	U	p
Протромбін, %	106,0 [98,3; 120,4]	93,5 [83,1; 128,1]	364,5	0,375
ТПЧ, сек	32,6 [30,1; 36,7]	33,0 [29,2; 38,6]	414,0	0,848
МНВ	0,98 [0,91; 1,03]	1,03 [0,96; 1,10]	324,0	0,172
ПТЧ, сек	11,8 [11,0; 12,3]	12,3 [11,0; 12,9]	342,0	0,249
ФМК	0,06 [0,03; 0,08]	0,04 [0,03; 0,05]	258,5	0,028
ТЧ, сек	14,3 [13,0; 15,3]	15,2 [14,6; 16,5]	287,0	0,086
Фібриноген, г/л	4,8 [3,2; 5,5]	3,7 [2,7; 5,8]	356,0	0,374
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,3 [6,3; 10,3]	12,8 [9,2; 16,9]	77,0	0,003
D-димер, нг/мл	0,61 [0,50; 0,71]	0,53 [0,40; 0,83]	413,5	0,714

Примітки: вірогідність відмінностей між групами з обтяженою поточною вагітністю та попередньою.

Незначно, проте недостовірно, був нижчим медіанний рівень МНВ у жінок із обтяженим анамнезом вагітності, порівняно з обстеженими жінками з ускладненою поточною вагітністю: відповідні рівні склали 0,98 [0,91; 1,03] та 1,03 [0,96; 1,10] ( $U = 324,0$ ;  $p = 0,172$ ). Подібну картину було отримано й відносно медіанних рівнів ПТЧ — показник незначно переважав серед жінок з ускладненою поточною вагітністю порівняно з обстеженими, що мали обтяженість анамнезу щодо вагітностей: відповідні рівні склали 12,3 [11,0; 12,9] с та 11,8 [11,0; 12,3] с ( $U = 342,0$ ;  $p = 0,249$ ) — табл. 3.7.

В свою чергу, значно достовірно ( $U = 258,5$ ;  $p = 0,028$ ) вища медіанна кількість ФМК була зареєстрована серед жінок з нормальним перебігом вагітності та обтяженим анамнезом, порівняно з вагітними з ускладненою поточною вагітністю: відповідно  $0,06 [0,03; 0,08]$  та  $0,04 [0,03; 0,05]$  — табл. 3.7.

При цьому, на межі встановленого рівню статистичної значущості було отримано переважання медіанних рівнівТЧ у жінок із обтяженою поточною вагітністю порівняно з вагітними з існуючим обтяженням попередньої вагітності: відповідні показники визначилися на рівні  $15,2 [14,6; 16,5]$  с та  $14,3 [13,0; 15,3]$  с ( $U = 287,0$ ;  $p = 0,086$ ). Медіанні ж рівні фібриногену були вищими у обстежених вагітних жінок із обтяженими попередніми вагітностями, проте показник достовірно не відрізнявся ( $U = 356,0$ ;  $p = 0,374$ ) від медіанних значень обстежених вагітних жінок, що мали обтяжену поточну вагітність: відповідні рівні визначилися як  $4,8 [3,2; 5,5]$  г/л та  $3,7 [2,7; 5,8]$  г/л — табл. 3.7.

Варто зазначити, що отримані медіанні рівні гомоцистеїну у жінок із ускладненою поточною вагітністю достовірно значно переважали показники вагітних жінок із обтяженим анамнезом (майже в 1,5 рази) та склали відповідно  $12,8 [9,2; 16,9]$  мкмоль/л та  $8,3 [6,3; 10,3]$  мкмоль/л ( $U = 77,0$ ;  $p = 0,003$ ). Стосовно ж отриманих рівнів D-димеру обстежених вагітних, то, дослідженням не було отримано достовірної різниці між їх медіанними рівнями, проте, незначне переважання все ж таки визначалося серед жінок із обтяженим анамнезом вагітності, порівняно з вагітними, що мали проблеми з поточним її перебігом: відповідні рівні склали  $0,61 [0,50; 0,71]$  нг/мл та  $0,53 [0,40; 0,83]$  нг/мл ( $U = 413,5$ ;  $p = 0,714$ ) — табл. 3.7.

Окрім цього, нами було визначено кількісний та якісний склад представників різних фармакологічних груп препаратів, які застосовувалися обстеженим вагітним жінкам основної групи у якості антиагрегантної терапії — табл. 3.8.

**Розподіл фармакологічних засобів за кількістю та їх комбінаціями, які призначалися вагітним жінкам основної групи (абс., %)**

Препарати	Основна група (n = 101)	$\chi^2$	p
Кількість препаратів			
Немає	15 (14,9)	46,950	< 0,001
1 препарат	66 (65,3)		
2 препарати	20 (19,8)		
Комбінації препаратів			
Препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК)	53 (52,5)	164,584	< 0,001
Препарати комбінованих оральних контрацептивів (КОК)	7 (6,9)		
Дипіридамо́л	6 (5,9)		
АСК та КОК	15 (14,9)		
АСК та клексан	2 (2,0)		
Дипіридамо́л та клексан	1 (1,0)		
Дипіридамо́л та КОК	2 (2,0)		
Немає	15 (14,9)		

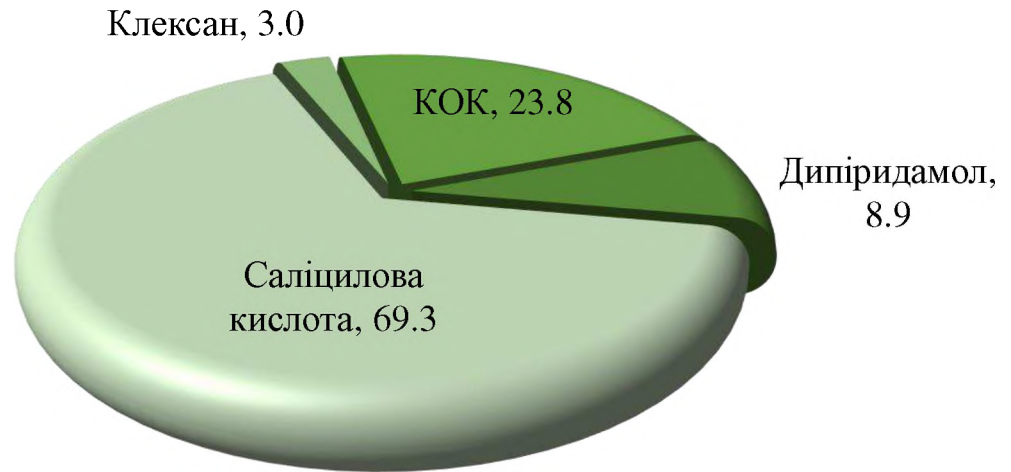
Примітки: вірогідність відмінностей між групами за використанням фармакологічних засобів.

Згідно даних із табл. 3.8, в 14,9 % випадках вірогідно вагітним не призначали дезагрегантну терапію; при цьому, частіш за все застосовували один препарат (в 65,3 % випадків) та рідше — два препарати (в 19,8 % ( $\chi^2 = 46,950$ ;  $p < 0,001$ ) випадків).

При цьому, найбільш часто застосовували препарати АСК (52,5 %); препарати групи КОК — 6,9 %; дипіридамо́л — 5,9 % випадків. В 14,9 % випадків призначалася комбінація АСК та КОК; майже однаково

застосовували інші комбінації, зокрема: АСК та клексану (2,0 %), дипіридамолу та клексану (1,0 %) й дипіридамолу та КОК (2,0 %). Різниця була статистично значущою та склала  $\chi^2 = 164,584$ ;  $p < 0,001$  — табл. 3.8.

Найбільш часто вживані препарати враховуючи моно- та комбіновану терапію представлено на рис. 3.3.

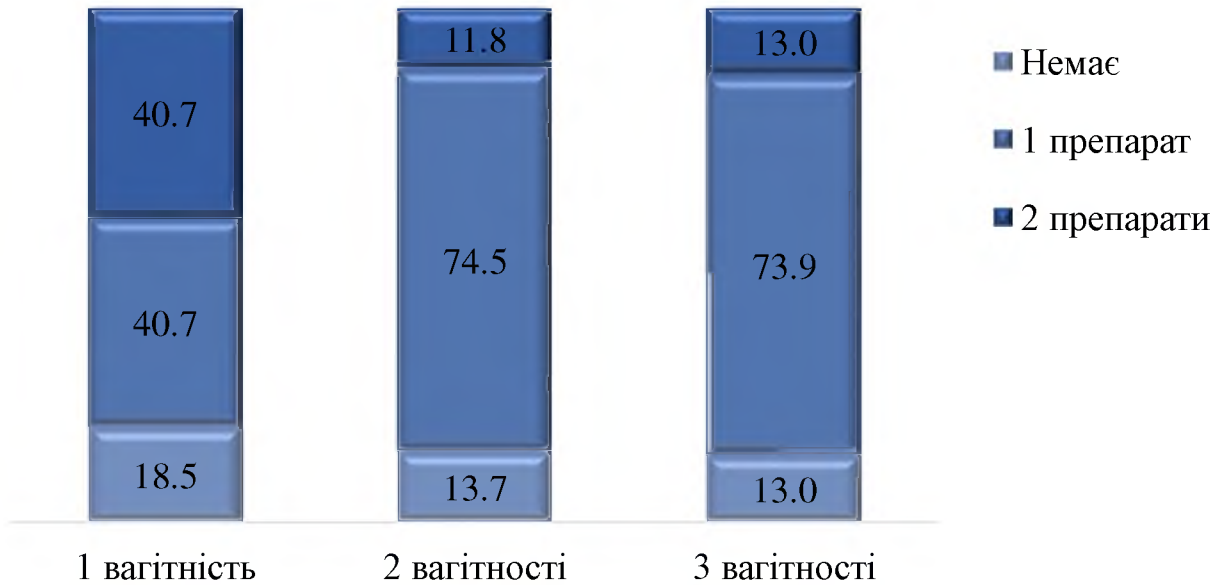


**Рис. 3.3 Розподіл препаратів за фармакологічною групою, які призначалися вагітним жінкам основної групи (%).**

Таким чином, враховуючи моновикористання та комбіновану терапію перші шпальта як препарати фармакологічного вибору кількісно займали наступні: першу позицію — препарати АСК (69,3 %), другу позицію займали препарати КОК (23,8 %); дипіридамолом призначали в 8,9 % та клексан — в 3,0 % випадків — рис. 3.3.

В свою чергу, залежно від кількості попередніх вагітностей розподіл частоти та кількості призначення антиагрегантної терапії дослідженням було визначено, що у обстежених вагітних жінок, які мали в анамнезі одну вагітність частіш за все призначали або один або два фармакологічних засоби (по 40,7 %) на відміну від вагітних жінок, яким дану терапію не застосовували. При цьому, серед жінок, що мали дві вагітності в анамнезі, частіш за все (74,5 %) призначали один препаратів задля антиагрегантного

ефекту, на відміну від жінок, яким дана терапія не застосовувалася (13,7 %) або призначалися одночасно два фармакологічних засоби (11,8 %)



**Рис. 3.4 Розподіл кількості та частоти призначення антиагрегантної терапії за кількістю вагітностей (%).**

### 3.2 Висновки за розділом 3

Таким чином, при визначенні клініко-лабораторних проявів вагітних жінок із наявними ТФ різного генезу та характеристик стану їх згортальної системи крові визначено:

1. Негативний вплив наявної тромбофілії різного генезу на стан згортальної системи крові вагітних жінок за зниженнями агрегаційних можливостей тромбоцитів. Констатовані нижчі медіанні рівні ступеня агрегації тромбоцитів за додавання індуктору АДФ 0,0625 при вагітності на тлі тромбофілії порівняно з вагітністю без неї (відповідно 21,4 і 26,3) та вищі їх рівні за більшої концентрації АДФ: відповідно 35,4 і 30,1 (АДФ 0,125) та 51,1 і 43,3 (АДФ 0,250). Вірогідно встановлені значно збільшені значення швидкості агрегації тромбоцитів при обтяженості вагітності тромбофілією за усіх концентрацій АДФ: 45,2 (0,125) і 57,8 (0,250) та 63,6 (0,500). Констатовано значні зниження (майже на 50,0 %) часу настання агрегації

тромбоцитів при вагітності на тлі тромбофілії (211 с) за концентрації АДФ 0,500.

2. Потенціювання негативного впливу тромбофілії за наявності обтяження нею поточної вагітності порівняно з попередньою. Вірогідно констатовано пролонгування часу агрегації тромбоцитів (відповідно 69 с і 58 с (АДФ 0,0625) та 92 с і 84 с (АДФ 0,125)) та її швидкості (відповідно 46,6 і 30,4 (АДФ 0,125) та 60 і 40,1 (АДФ 0,250)) й констатовано значні збільшення кількісних рівнів фібрин-мономерних комплексів (до 0,06) і гомоцистеїну (майже в 1,5 рази до 12,8 мкмоль/л).

3. Провокування значних зрушень системи згортання крові при перебігу вагітності на тлі тромбофілії. Вірогідно встановлено перевищення рівнів тромбопластинового часу (32,6 с), показників міжнародного нормалізованого співвідношення (0,98), тромбінового часу (14,6 с) та показників D-димеру (0,61 нг/мл) й зниження концентрації фібриногену (4,7 г/л).

Матеріали розділу висвітлені в таких наукових публікаціях:

[190]. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2021).

**Analysis of the State of Platelet Aggregation in Pregnant Women With Thrombophilia and Burdened Obstetric History.** *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 9(4), 416–422.

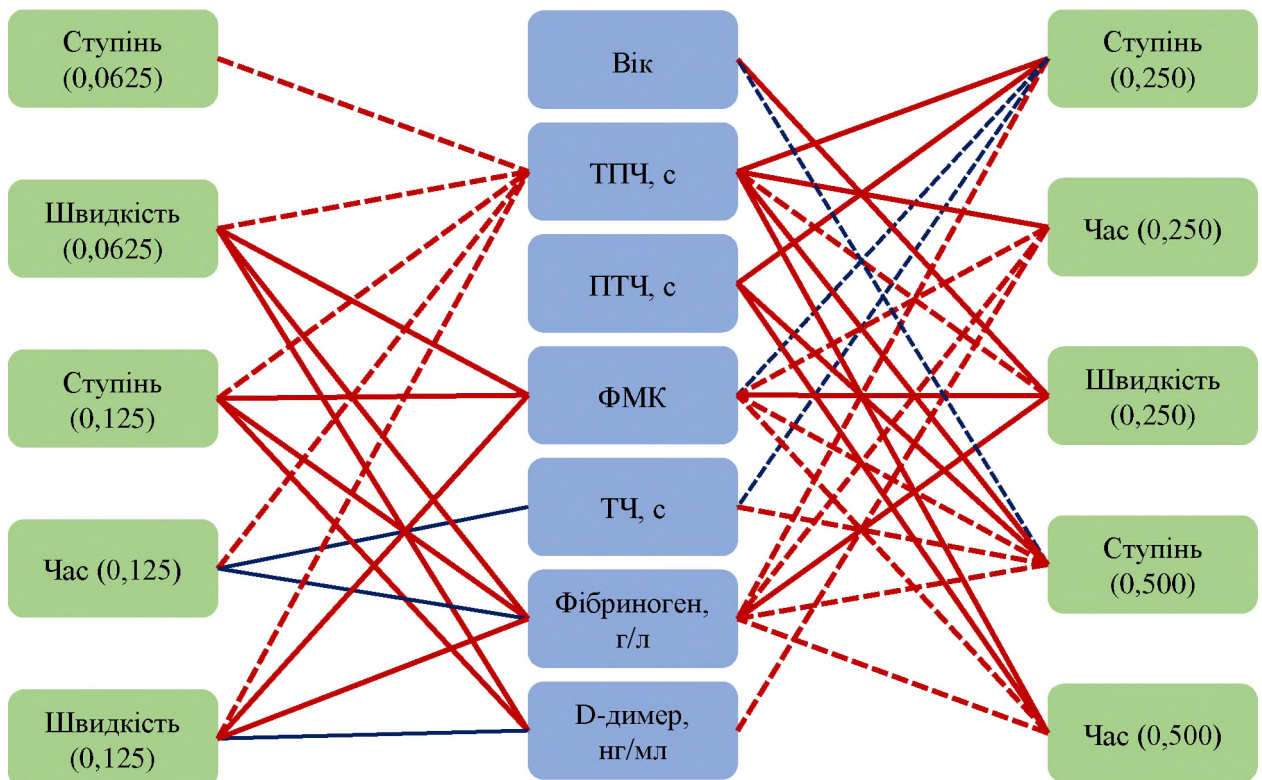
[https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9\(4\):416-422](https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9(4):416-422)

## РОЗДІЛ 4

**КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗАЛЕЖНОСТІ ПАРАМЕТРІВ АГРЕГАЦІЇ  
ТРОМБОЦИТІВ І СТАНУ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ  
ВАГІТНИХ ІЗ ТРОМБОФІЛІЯМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ**

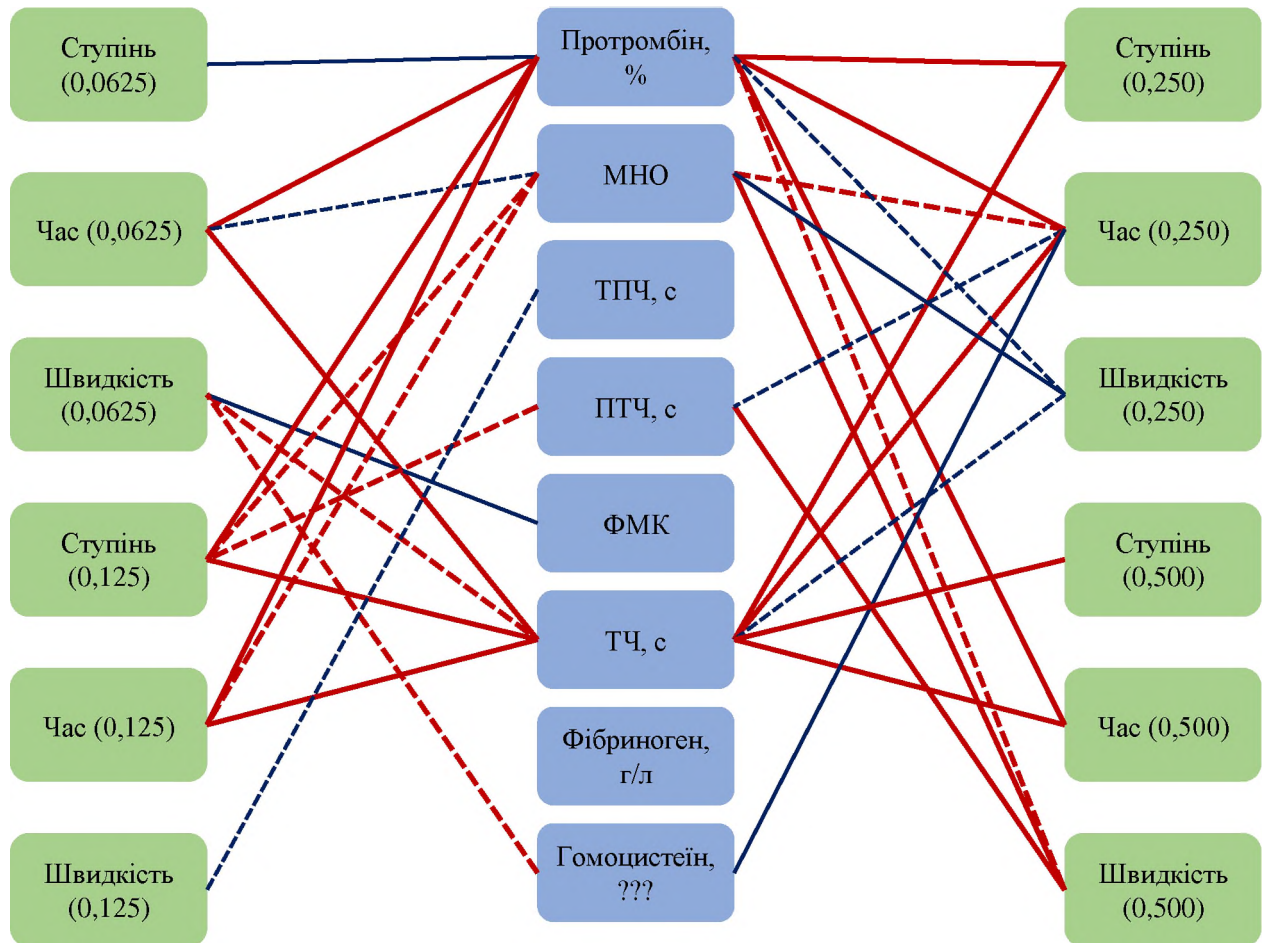
**4.1 Рівні кореляційних взаємозалежностей характеристик агрегації  
тромбоцитів і згортальної системи крові вагітних жінок**

Наступним кроком було визначення кореляційних зв'язків показників АТ в кожній із досліджених груп вагітних. В даному розділі розглянуто дані кореляційного аналізу щодо напрямків та сили зв'язку між епідеміологічними характеристиками (вік обстежених вагітних), показниками системи згортання крові (протромбін, ТПЧ, МНВ, ПТЧ, ФМК, ТЧ, рівень фібриногену, гомоцистеїну та D-димеру) та параметрів АТ (ступінь, час та швидкість) за різної індукції АДФ (0,0625; 0,125; 0,250 та 0,500) — рис 4.1 та 4.2.



**Рис. 4.1 Кореляційна матриця взаємозалежностей вікових характеристик, показників системи згортання крові та АТ за різної**

**індукції АДФ жінок групи контролю (n = 36).**



**Рис. 4.2 Кореляційна матриця взаємозалежностей вікових характеристик, показників системи згортання крові та АТ за різної індукції АДФ жінок основної групи (n = 101).**

Так, ступінь АТ за індукції АДФ 0,0625 виявила зворотну середньої сили кореляцію з показником ТПЧ:  $\rho = -0,447$ ,  $p = 0,006$ . Показник швидкості АТ за індукції АДФ 0,0625 достовірно ( $p < 0,001$ ) зворотно з середньою силою корелював із показником ТПЧ ( $\rho = 0,607$ ). Окрім цього, дослідженням було отримано прямі середньої сили кореляції з кількісними рівнями ФМК ( $\rho = 0,515$ ,  $p = 0,001$ ), рівнем фібриногену та D-димеру: відповідно  $\rho = 0,453$  ( $p = 0,006$ ) та  $\rho = 0,367$  ( $p = 0,028$ ) — рис. 4.1.

В свою чергу, ступінь АТ за індукції АДФ 0,125 достовірно зворотно корелював із значеннями ТПЧ ( $\rho = -0,448$ ,  $p = 0,006$ ) та мав прямі середньої сили кореляції з кількісними рівнями ФМК, рівнем фібриногену та D-димеру:

відповідно  $\rho = 0,356$  ( $p = 0,033$ ),  $\rho = 0,392$  ( $p = 0,018$ ) та  $\rho = 0,511$  ( $p = 0,001$ ) – рис. 4.1.

Слід вказати, що час розвитку АТ за індукції АДФ 0,125 визначив достовірний ( $p = 0,022$ ) зворотний кореляційний зв'язок із ТПЧ:  $\rho = -0,380$ . Варто зазначити, що даний показник вказав на тенденцію до прямого зв'язку з ТЧ та кількісним рівнем фібриногену: відповідно  $\rho = 0,288$  ( $p = 0,088$ ) та  $\rho = 0,310$  ( $p = 0,066$ ) — рис. 4.1.

Окрім цього, швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,125 достовірно ( $p = 0,004$ ) зворотно корелювала з показниками ТПЧ:  $\rho = -0,468$ . Також, було визначено прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок кількісних рівнів ФМК та фібриногену: відповідно  $\rho = 0,405$  ( $p = 0,014$ ) та  $\rho = 0,399$  ( $p = 0,016$ ). В той же час, було відмічено тенденцію до прямого середньої сили зв'язку швидкості АТ за індукції АДФ 0,125 та рівню D-димеру ( $\rho = 0,308$ ,  $p = 0,068$ ) — рис. 4.1.

На відміну від попередніх показників, ступінь АТ за індукції АДФ 0,250 проявила прямий кореляційний зв'язок із ТПЧ і ПТЧ: відповідно  $\rho = 0,504$  ( $p = 0,002$ ) та  $\rho = 0,415$  ( $p = 0,012$ ). В свою чергу, зворотна кореляція була визначена з рівнем фібриногену:  $\rho = -0,395$  ( $p = 0,017$ ) — рис. 4.1.

Протилежні за напрямком до передніх кореляційних зв'язків часу розвитку АТ було визначено відносно часурозвитку АТ за індукції АДФ 0,250. Так, цей показник прямо корелював із ТПЧ:  $\rho = 0,333$ ,  $p = 0,047$ . В свою чергу, зворотні середньої сили взаємозалежності було отримано з кількісними рівнями ФМК, фібриногену та D-димеру: відповідно  $\rho = -0,388$  ( $p = 0,019$ ),  $\rho = -0,431$  ( $p = 0,009$ ) та  $\rho = -0,353$  ( $p = 0,035$ ) — рис. 4.1.

Слід вказати, що швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,250 достовірно прямо була взаємопов'язана з віковими характеристиками вагітних жінок даної групи:  $\rho = 0,464$  ( $p = 0,004$ ). Зворотний же зв'язок було визначено зізначеннями ТПЧ:  $\rho = -0,360$  ( $p = 0,031$ ); а прямі кореляції — з

кількісними рівнями ФМК та фібриногену: відповідно  $\rho = 0,429$  ( $p = 0,009$ ) та  $\rho = 0,405$  ( $p = 0,014$ ) — рис. 4.1.

В свою чергу, ступінь АТ за індукції АДФ 0,500 проявила тенденцію до зворотного зв'язку з віковими характеристиками жінок даної групи:  $\rho = -0,311$  ( $p = 0,065$ ); а прямий достовірний взаємозв'язок був визначений із значеннями ТПЧ і ПТЧ: відповідно  $\rho = 0,421$  ( $p = 0,001$ ) та  $\rho = 0,462$  ( $p = 0,005$ ). Зворотні ж кореляції було отримано з кількісними рівнями ФМК, ТЧ та рівнем фібриногену: відповідно  $\rho = -0,370$  ( $p = 0,026$ );  $\rho = -0,333$  ( $p = 0,047$ ) і  $\rho = -0,432$  ( $p = 0,009$ ) — рис. 4.1.

При цьому, час розвитку АТ за індукції АДФ 0,500 достовірно прямо корелював із значеннями ТПЧ та ПТЧ: відповідно  $\rho = 0,402$  ( $p = 0,015$ ) та  $\rho = 0,355$  ( $p = 0,034$ ). Зворотніж кореляційні взаємозалежності було отримано відносно кількісних рівнів ФМК та фібриногену: відповідно  $\rho = -0,444$  ( $p = 0,007$ ) та  $\rho = -0,445$  ( $p = 0,007$ ) — рис. 4.1.

Що стосується обстежених вагітних жінок із ТФ різного генезу, то, дослідженням було визначено також наявність певних кореляційних взаємозалежностей —рис. 4.2.

Так, ступінь АТ за індукції АДФ 0,0625 визначила тенденцію до прямого слабкого зв'язку з рівнем протромбіну:  $\rho = 0,175$ ,  $p = 0,086$ ; а час розвитку АТ за даного рівню індукції АДФ достовірно прямо корелював з кількісним рівнем протромбіну, ТЧ та концентрацією гомоцистеїну: відповідні показники склали  $\rho = 0,246$  ( $p = 0,015$ ),  $\rho = 0,324$  ( $p = 0,001$ ) та  $\rho = 0,299$  ( $p = 0,016$ ). Також, було отримано тенденцію до зворотного зв'язку даного показника зізначеннями МНВ:  $\rho = -0,180$ ,  $p = 0,076$  — рис. 4.2.

В свою чергу, швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,0625 достовірно зворотно корелювала з показником ТЧі рівнем гомоцистеїну: відповідно  $\rho = -0,278$  ( $p = 0,006$ ) та  $\rho = -0,246$  ( $p = 0,050$ ). Тенденція ж до прямого

кореляційного зв'язку визначилася відносно кількісного рівня ФМК:  $\rho = 0,194$  ( $p = 0,056$ ) — рис. 4.2.

Окрім цього, ступінь АТ за індукції 0,125 достовірно корелювала з кількісним рівнем протромбіну ( $\rho = 0,317$ ,  $p = 0,001$ ) та значеннями ТЧ ( $\rho = 0,234$ ,  $p = 0,022$ ). Зворотний же кореляційний зв'язок даного показника було отримано відносно значень МНВ та ПТЧ: відповідно  $\rho = -0,227$  ( $p = 0,025$ ) та  $\rho = -0,229$  ( $p = 0,023$ ) — рис. 4.2.

Слід вказати, що показник часу розвитку АТ за індукції АДФ 0,125 достовірно прямо корелював із концентрацією протромбіну ( $\rho = 0,322$ ,  $p = 0,001$ ) та значеннями ТЧ ( $\rho = 0,337$ ;  $p = 0,001$ ). Зворотна ж достовірна кореляція була відзначена із значеннями МНВ ( $\rho = -0,288$ ,  $p = 0,004$ ); а тенденція до зворотного зв'язку — визначена з показниками ПТЧ ( $\rho = -0,174$ ,  $p = 0,087$ ) та до прямого — з кількісними рівнями гомоцистеїну ( $\rho = 0,237$ ;  $p = 0,059$ ) — рис. 4.2.

Також, дослідження визначило, що значення швидкості розвитку АТ за індукції ФДВ 0,125 виявили тенденцію до зворотного зв'язку з показниками ПТЧ:  $\rho = -0,172$ ,  $p = 0,093$ ; а ступінь АТ за індукції АДФ 0,250 достовірно прямо корелювала з кількісним рівнем протромбіну та значеннями ТЧ: відповідно  $\rho = 0,209$  ( $p = 0,039$ ) та  $\rho = 0,252$  ( $p = 0,013$ ) — рис. 4.2.

Була констатована достовірна пряма кореляція між значеннями часу розвитку АТ за індукції АДФ 0,250 та кількісними рівнями протромбіну та значеннями ТЧ: відповідні значення склали  $\rho = 0,280$  ( $p = 0,005$ ) та  $\rho = 0,356$  ( $p < 0,001$ ). Зворотний же кореляційний зв'язок було визначено відносно показників МНВ:  $\rho = -0,231$ ,  $p = 0,022$  — рис. 4.2.

При цьому, тенденція до зворотної кореляції була отримана з показниками ПТЧ:  $\rho = -0,173$  ( $p = 0,089$ ) та до прямої — з кількісними рівнями гомоцистеїну:  $\rho = 0,233$  ( $p = 0,064$ ) — рис. 4.2.

Стосовно швидкості розвитку АТ, то, дослідженням було отримано тенденцію до зворотного кореляційного зв'язку з кількісним рівнем протромбіну та значеннями ТЧ: відповідні показники склали  $\rho = -0,179$

( $p = 0,079$ ) та  $\rho = -0,185$  ( $p = 0,072$ ). Тенденція ж до прямого кореляційного взаємозв'язку була визначена щодо показників МНВ:  $\rho = 0,192$ ,  $p = 0,059$  — рис. 4.2.

Слід вказати, що ступінь АТ за індукції АДФ 0,500 достовірно прямо корелював із значеннями ТЧ:  $\rho = 0,206$  ( $p = 0,044$ ). При цьому, достовірно прямо час розвитку АТ за індукції АДФ 0,500 корелював із кількісними рівнями протромбіну та значеннями ТЧ: відповідно  $\rho = 0,202$  ( $p = 0,046$ ) та  $\rho = 0,370$  ( $p < 0,001$ ) — рис. 4.2.

Швидкість же АТ за індукції АДФ 0,500 достовірно зворотно корелювала з кількісним рівнем протромбіну:  $\rho = -0,326$  ( $p = 0,001$ ) та прямо — зі значеннями МНВ та показниками ПТЧ: відповідно  $\rho = 0,336$  ( $p = 0,001$ ) та  $\rho = 0,228$  ( $p = 0,024$ ) — рис. 4.2.

#### 4.2 Висновки за розділом 4

Таким чином, при визначенні характеру кореляційних взаємозалежностей за різних концентрацій АДФ показників АТ і значень згортальної системи крові вагітних вірогідно було констатовано:

1. Наявність взаємозалежностей часу розвитку агрегації тромбоцитів при концентраціях АДФ 0,0625 і 0,125 та 250 й 0,500: прямих — із кількісними рівнями протромбіну: (відповідно  $\rho = 0,246$  і  $\rho = 0,322$  й  $\rho = 0,280$  та  $\rho = 0,202$ ) та тромбінового часу (відповідно  $\rho = 0,324$  й  $\rho = 0,337$  та  $\rho = 0,356$  і  $\rho = 0,370$ ) й зворотних — із значеннями міжнародного нормалізованого співвідношення ( $\rho = -0,231$  і  $\rho = -0,288$  відповідно АДФ 0,0625 і 0,250). Визначено прямі слабкі кореляції часу розвитку агрегації тромбоцитів при концентрації АДФ 0,0625 ( $p = 0,299$ ).

2. Зворотні кореляції швидкості агрегації тромбоцитів із показниками тромбінового часу й рівнями гомоцистеїну (відповідно  $\rho = -0,278$  та  $\rho = -0,246$ ) при АДФ 0,0625 та протромбіну ( $\rho = -0,326$ ) при АДФ 0,500. Визначено прямі кореляції зі значеннями міжнародного нормалізованого

співвідношення та показниками протромбінового часу (відповідно  $\rho = 0,336$  та  $\rho = 0,228$ ) при АДФ 0,500.

3. Прямі взаємозалежності ступеня агрегації тромбоцитів із кількісним рівнем протромбіну та значеннями тромбінового часу: відповідно  $\rho = 0,317$  і  $\rho = 0,234$  (при АДФ 0,0625) та  $\rho = 0,209$  і  $\rho = 0,252$  (при АДФ 0,250) й  $\rho = 0,206$  (лише з показниками тромбінового часу при АДФ 0,500) й зворотні — зі значеннями міжнародного нормалізованого співвідношення ( $\rho = -0,227$ ) та протромбінового часу ( $\rho = 0,025$ ) при АДФ 0,0625.

Матеріали розділу висвітлені в таких наукових публікаціях:

[198]. Залюбовська, О. І., & Грищенко, В. В. (2022). Стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. *Міжнародний медичний журнал*, 1, 35–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-7>

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ

#### 5.1 Асоціації показників агрегації тромбоцитів із ризиками розвитку ускладнень вагітності та тромбофілій у вагітних

При проведенні аналізу показників АТ і ризиків розвитку ускладнень вагітності та ТФ різного генезу у вагітних жінок було оцінено асоціації цих показників із наявністю ускладнень поточної вагітності у вагітних із ТФ різного генезу. Для цього, основну групу (жінки із ТФ різного генезу) було розподілено на дві підгрупи: в першу увійшли вагітні із ТФ різного генезу, нормальною поточною вагітністю та ускладненими вагітностями в анамнезі ( $n = 91$ ), в другу — вагітні з ТФ різного генезу та ускладненою поточною вагітністю ( $n = 10$ ). В якості можливих предикторів було обрано показники АТ (ступінь, час та швидкість агрегації) за індукції АДФ різної концентрації: 0,0625; 0,125; 0,250 та 0,500.

Слід вказати, що розробка та формування прогностичної моделі з урахуванням показників АТ вагітних жінок із ТФ різного генезу вже на ранніх строках вагітності (до 12 тижня) дозволить попередньо додатково оцінити ризики розвитку ускладненої вагітності, навіть якщо не має її явних клінічних проявів.

Для розробки прогностичної моделі ризиків розвитку ускладнень поточної вагітності та ризиків виникнення ТФ різного генезу при вагітності усі отримані нами при дослідженні показники АТ вагітних жінок із ТФ різного генезу було включено до математичного аналізу із застосуванням методу зворотного виключення Вальда для отримання в кінцевому результаті найбільш достовірних незалежних предикторів ускладненого перебігу такої вагітності.

### 5.1 Вплив досліджених показників агрегації тромбоцитів відносно наявності тромбофілій різного генезу

В даному підрозділі проведено аналіз показників АТ та визначено їх зв'язок із вірогідністю наявності ТФ різного генезу у вагітних. Окремо аналізували зазначені показники в залежності від додавання різних індукторів АДФ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Визначення параметрів асоціацій АТ із наявністю ТФ різного генезу за індуктора АДФ 0,625 (метод одночасного включення)

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь АДФ 0,625	0,770	0,688	0,861	<0,001
Час АДФ 0,625, сек	1,051	1,011	1,091	0,011
Швидкість 0,625	1,202	1,116	1,296	<0,001

Як можна бачити з табл. 5.1, серед вивчених показників АТ за індукції 0,625 усі параметри показали достовірних зв'язок із наявністю ТФ різного генезу. Так, підвищення ступеню АТ зменшувало вірогідність наявності ТФ на 23,0 % (ВШ = 0,770 [95,0 % ДІ 0,688–0,861],  $p < 0,001$ ). При цьому, більший час та швидкість агрегації за даного ступеню індукції асоціювався з достовірним збільшенням ризику наявності ТФ різного генезу відповідно на 5,1 % ( $p = 0,011$ ) та 20,2 % ( $p < 0,001$ ).

Аналіз показників АТ за індукції 1,25 показав інші особливості. Так, було визначено наявність зворотної асоціації ступеню АТ із ризиком наявності ТФ різного генезу, що вказує на зменшення шансів її розвитку на 10,9 % (ВШ = 0,891 [95,0 % ДІ 0,815–0,974],  $p = 0,011$ ). Більший час та швидкість

агрегації асоціювалися відповідно з 2,8 % та 17,3 % збільшенням зазначеної вірогідності ( $p < 0,001$ ) — табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Визначення параметрів асоціацій АТ із наявністю ТФ різного генезуза індуктора АДФ 1,25 (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь АДФ 1,25	0,891	0,815	0,974	0,011
Час АДФ 1,25, сек	1,028	1,013	1,043	<0,001
Швидкість 1,25	1,173	1,102	1,248	<0,001

В свою чергу, оцінка параметрів асоціації АТ із ризиками розвитку ТФ різного генезу за індукції АДФ 2,5 встановила, що лише швидкість агрегації в даному випадку слугувала достовірним ( $p = 0,001$ ) предиктором ТФ різного генезу, збільшуючи її вірогідність на 7,9 %. Інші параметри АТ (ступінь та час агрегації) наявність вірогідних асоціацій із ризиками розвитку ТФ різного генезу у вагітних жінок не визначили (відповідно ВШ = 0,996 [95,0 % ДІ 0,949–1,045],  $p = 0,868$  і ВШ = 1,004 [95,0 % ДІ 0,998–1,010],  $p = 0,224$ ) — (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Визначення параметрів асоціацій АТ із наявністю ТФ різного генезуза індуктора АДФ 2,5 (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь АДФ 2,5	0,996	0,949	1,045	0,868
Час АДФ 2,5, сек	1,004	0,998	1,010	0,224
Швидкість 2,5	1,079	1,032	1,129	0,001

Виключення недостовірних предикторів показало, що за індукції 2,5 часАТне має статистичної тенденції до достовірного зв'язку з наявністю ТФ

різного генезу у вагітних жінок (ВШ = 0,891 [95,0 % ДІ 0,815–0,974],  $p=0,085$ ), а швидкість АТ вказала на вірогідну тенденцію до збільшення шансів на розвиток ТФ різного генезу у вагітних жінок (підвищуючи дану вірогідність на 7,7 %): ВШ = 1,077 [95,0 % ДІ 1,039–1,116],  $p<0,001$  — табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Визначення параметрів асоціацій АТ із наявністю ТФ різного генезу за індуктора АДФ 2,5 (метод зворотного виключення за Вальдом)**

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Час АДФ 2,5, сек	1,003	1,000	1,007	0,085
Швидкість 2,5	1,077	1,039	1,116	<0,001

При оцінці стану асоціацій АТ із ризиками розвитку ТФ у вагітних жінок за індукції АДФ 5,0, було визначено, що достовірний вплив має лише час агрегації (ВШ = 0,995 [95,0% ДІ 0,990–1,000],  $p=0,041$ ), зменшуючи дані шанси на 0,5%. В свою чергу, вірогідного впливу на розвиток ТФ різного генезу при вагітності ступеня (ВШ = 1,035 [95,0% ДІ 0,986–1,086],  $p=0,169$ ) та швидкості (ВШ = 1,006 [95,0% ДІ 0,969–1,045],  $p=0,748$ ) АТ встановлено не було — табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Визначення параметрів агрегації тромбоцитів за індуктора АДФ 5,0 (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь АДФ 5,0	1,035	0,986	1,086	0,169
Час АДФ 5,0, сек	0,995	0,990	1,000	0,041
Швидкість 5,0	1,006	0,969	1,045	0,748

Проте після додаткового аналізу із виключенням недостовірних змінних було визначено що вища ступінь АТ при АДФ 5,0 асоційована з 4,2 % збільшенням ризику наявності ТФ різного генезу у вагітних жінок (ВШ = 1,042 [95,0% ДІ 1,012–1,072],  $p=0,05$ ), як і час АТ (ВШ = 0,994 [95,0% ДІ 0,991–0,997],  $p<0,001$ ) визначає зменшені шанси на розвиток ТФ у вагітних жінок на 0,6 % — табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Визначення параметрів агрегації тромбоцитів за індуктора АДФ 5,0 (метод зворотного виключення за Вальдом)**

Предиктор	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь АДФ 5,0	1,042	1,012	1,072	0,005
Час АДФ 5,0, сек	0,994	0,991	0,997	<0,001

Наступним кроком після визначення предикторів ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних жінок було проведення оцінки наявності, напрямку та сили визначених асоціацій, отриманих у вагітних показників АТ із наявністю ТФ різного генезу та формування прогностичного алгоритму визначення ризиків розвитку даного стану. Показники АТ за індукції з різною концентрацією АДФ включали до математичного аналізу блоками зі зворотнім виключенням недостовірних предикторів — табл. 5.7.

Таблиця 5.7

**Асоціації показників АТ із наявністю ТФ різного генезу в обстежених вагітних (метод зворотного виключення Вальда)**

Предиктор	Коефіцієнти	ВШ	95,0 % ДІ		р
			нижня межа	верхня межа	
Ступінь (0,0625)	-0,401	0,670	0,539	0,833	< 0,001
Час (0,0625), с	0,135	1,145	1,038	1,263	0,007

Швидкість (0,0625)	0,065	1,067	0,973	1,169	0,169
Швидкість (0,125)	0,212	1,236	1,119	1,365	< 0,001
Час (0,250), с	-0,012	0,988	0,978	0,999	0,027
Константа	-6,047	0,002			0,004

Таким чином, в результаті розрахунків після послідовного аналізу усіх показників було отримано низку незалежних предикторів, асоційованих із наявністю ТФ різного генезу у вагітних — табл. 5.7.

Як можна бачити з табл. 5.2, ступінь АТ за індукції АДФ 0,0625 достовірно зворотно асоціювалася з наявністю ТФ різного генезу: збільшення ступеню АТ на 1,0 асоційовано зі зменшенням шансів наявності ТФ різного генезу на 33,0 %: ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,539–0,833],  $p < 0,001$  — табл. 5.7.

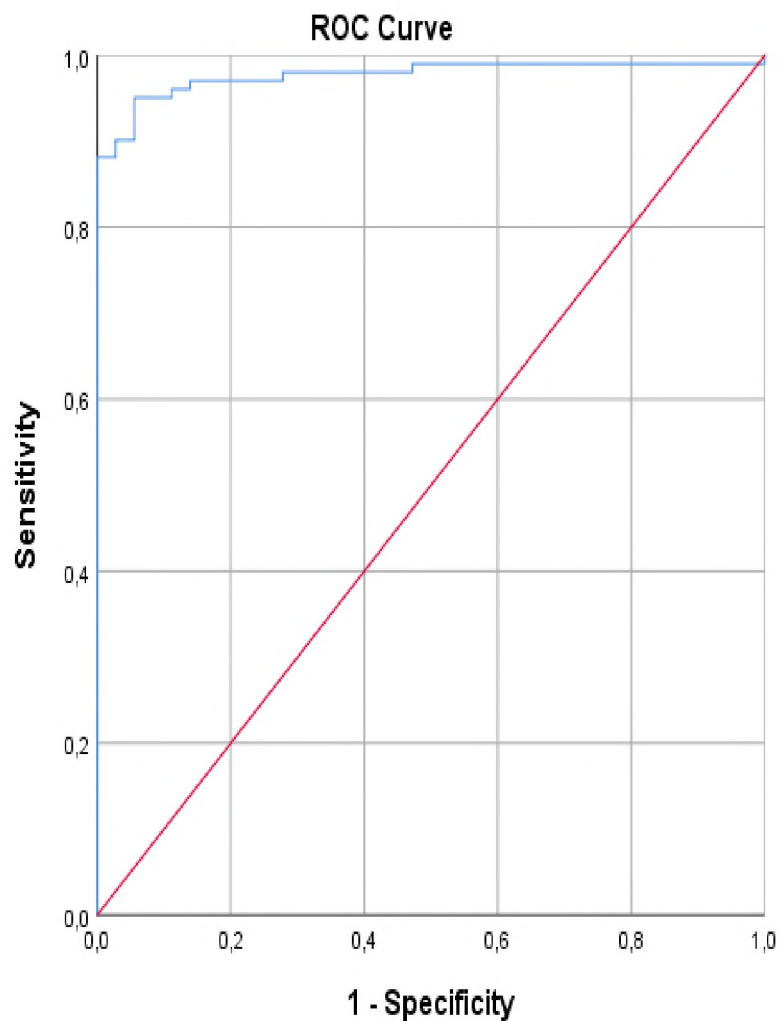
В свою чергу, час розвитку АТ за індукції АДФ 0,0625 достовірно асоціювався з наявністю ТФ різного генезу, збільшуючи шанси її наявності на 14,5 % зі збільшенням часу на 1 секунду: ВШ = 1,145 [95,0 % ДІ 1,038–1,263],  $p = 0,007$ . При цьому, на межі достовірності виявилася пряма асоціація швидкості АТ за індукції АДФ 0,0625: ВШ = 1,067 [95,0 % ДІ 0,973–1,169],  $p = 0,169$ . В той же час достовірна сильна пряма асоціація була визначена відносно швидкості настання АТ за індукції АДФ 0,125 та наявності ТФ різного генезу: ВШ = 1,236 [95,0 % ДІ 1,119–1,365],  $p < 0,001$  — табл. 5.7.

Варто наголосити, що час настання АТ за індукції АДФ 0,250 достовірно асоціювався з наявністю ТФ різного генезу: зменшення часу настання АТ за даної індукції на 1,0 секунду збільшує шанси наявності ТФ на 1,2 %: ВШ = 0,988 [95,0 % ДІ 0,978–0,999],  $p = 0,027$  — табл. 5.7.

Після проведеного аналізу було сформовано алгоритм прогнозування наявності ТФ різного генезу у вагітних жінок, який включав в себе сукупну оцінку наступних параметрів за формулою:

$$-6,047 - 0,401 * \text{ступінь (0,625)} + 0,135 * \text{час (0,625)} + 0,065 * \text{швидкість (0,625)} + 0,212 * \text{швидкість 0,125} - 0,012 * \text{час 0,250}.$$

Було визначено, що розроблена модель має досить гарні класифікаційні характеристики — рис. 5.1. Так, площа під кривою розробленої моделі становила 0,977 [95,0 % ДІ 0,953–1,000],  $p < 0,001$ . Було також оцінено класифікаційні характеристики даної моделі. При значенні моделі  $-1,6230$  чутливість її складала 95,0 %, а специфічність — 94,4 %, що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності ТФ різного генезу у вагітних жінок — рис. 5.1.



**Рис. 5.1** ROC-крива розробленої моделі прогнозування ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних жінок.

**5.2** Вплив параметрів агрегації тромбоцитів на розвиток ускладнень вагітності у жінок з наявною підтвердженою тромбофілією

В даному підрозділі надано оцінку зв'язків вивчених параметрів агрегації тромбоцитів, виділено предиктори та сформовано алгоритм прогнозування ускладнень у вагітних з підтвердженою тромбофілією різного генезу.

Грунтуючись на попередньо отриманих даних, було проведено додаткову оцінку впливу зазначених показників на вірогідність розвитку ускладнень вагітності. Також показники було стандартизовано за віком вагітних (табл. 5.8).

Як можна бачити з табл. 5.8, вікові характеристики вагітних жінок із ТФ різного генезу достовірно прямо асоціювалися з ускладненим перебігом поточної вагітності: ВШ = 1,219 [95,0 % ДІ 1,028–1,446]. При цьому, характеристики часу настання АТ за додавання індуктору АДФ 0,0625 також визначили пряму асоціацію з ускладненим перебігом вагітності: ВШ = 1,219 [95,0 % ДІ 1,000–1,011],  $p = 0,052$ ; показник був на межі встановленого рівню достовірності — табл. 5.8.

Таблиця 5.8

**Асоціації показників АТу вагітних жінок із ТФ різного генезу наявністю ускладненого перебігу поточної вагітності (метод зворотного виключення Вальда)**

Предиктор	Коефіцієнти	ВШ	95,0 % довірчий інтервал		p
			Нижня межа	Верхня межа	
Вік, років	0,198	1,219	1,028	1,446	0,023
Час (0,0625), с	0,005	1,005	1,000	1,011	0,052
Час (0,125), с	0,008	1,008	0,999	1,018	0,090
Час (0,250), с	-0,010	0,990	0,980	1,000	0,059
Швидкість (0,250)	-0,116	0,891	0,801	0,991	0,033

Швидкість (0,500)	0,116	1,123	1,027	1,228	0,011
Константа	-11,151	< 0,001			0,008

В свою чергу, наявність прямої асоціації також було отримано відносно часу настання АТ за індукції АДФ 0,125: ВШ = 1,008 [95,0 % ДІ 0,999–1,018],  $p = 0,090$ . Поряд із цим, зворотна асоціація була отримана відносно часу розвитку АТ за індукції 0,250 та показник виявився на межі встановленого рівня достовірності: ВШ = 0,990 [95,0 % ДІ 0,980–1,000],  $p = 0,059$  — табл. 5.8.

При цьому, варто додати, що швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,250 достовірно зворотно асоціювалася з наявністю ускладнень перебігу поточної вагітності серед обстежених жінок: ВШ = 0,891 [95,0 % ДІ 0,801–0,991],  $p = 0,033$ . В той же час, швидкість за індукції АДФ 0,500 визначила пряму асоціацію з ускладненим перебігом вагітності: ВШ = 1,123 [95,0 % ДІ 1,027–1,228],  $p = 0,011$  — табл. 5.8.

На основі визначених асоціацій було вираховано модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу:

$$(1) P = \frac{\exp^{-11,151+[0,198 \times \text{Вік}]+[0,005 \times \text{Час1}]+[0,008 \times \text{Час2}]-[0,010 \times \text{Час3}]-[0,116 \times \text{Шв3}][0,116 \times \text{Шв4}]}}{1+\exp^{-11,151+[0,198 \times \text{Вік}]+[0,005 \times \text{Час1}]+[0,008 \times \text{Час2}]-[0,010 \times \text{Час3}]-[0,116 \times \text{Шв3}][0,116 \times \text{Шв4}]}}$$

де:

$P$  — вірогідність шуканої події виражена кількісно в межах від 0 (немає вірогідності) до 1 (100-відсоткова вірогідність)

$\exp$  — математична стала  $\approx 2,72$

Вік — вік (повних років) вагітної

Час1 — час (с) розвитку АТ за індукції АДФ 0,0625

Час2 — час (с) розвитку АТ за індукції АДФ 0,125

Час3 — час (с) розвитку АТ за індукції АДФ 0,250

Шв3 — швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,250

Шв4 — швидкість розвитку АТ за індукції АДФ 0,500

Слід зазначити, що аналіз класифікаційних якостей розробленої моделі прогнозування вірогідності розвитку ускладнень показав, що даний алгоритм надає майже 100 % специфічність, проте чутливість його складає лише 40,0 % при загальній точності прогнозу 94,0 %. Зазначене, можливо, пов'язане з переважанням в даному дослідженні числа вагітних без проявів ускладнень вагітності в першому триместрі.

## 5.2 Висновки за розділом 5:

Таким чином, при визначенні прогностичних можливостей та маркерних особливостей показників АТ вагітних жінок із ТФ різного генезу вірогідно було визначено:

1. Збільшені шанси на розвиток ускладнення вагітності при збільшенні вікових характеристик в 1,219 разів ( $VШ = 1,219$ ) і часу настання агрегації тромбоцитів — в 1,005 разів ( $VШ = 1,005$ ) при АДФ 0,0625 та її швидкості — в 1,123 рази ( $VШ = 1,123$ ) при АДФ 0,500. Визначено зменшені шанси при збільшенні швидкості розвитку агрегації при АДФ 0,250 на 10,9 % ( $VШ = 0,891$ ).

2. При АДФ 0,0625 зменшені шанси на розвиток тромбофілії вагітності при збільшенні ступеню агрегації на 1,0 на 33,0 % ( $VШ = 0,670$ ) й збільшені шанси в 1,145 разів — зі збільшенням часу агрегації на 1 секунду ( $VШ = 1,145$ ). Констатовано збільшені шанси при АДФ 0,125 в 1,236 разів при збільшенні швидкості настання агрегації на 1 секунду ( $VШ = 1,236$ ) та при АДФ 0,250 — при зменшенні часу настання агрегації на 1,0 секунду (на 1,2 %:  $VШ = 0,988$ ).

3. Математично розраховано модель визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних:  $-6,047 - 0,401 * \text{ступінь } (0,625) + 0,135 * \text{час } (0,625) + 0,065 * \text{швидкість } (0,625) + 0,212 * \text{швидкість } 0,125 - 0,012 * \text{час } 0,250$ . Констатовано гарні класифікаційні характеристики моделі: при значенні моделі -1,6230 чутливість 95,0 %, а специфічність — 94,4 %, що

актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок.

4. Враховано фінальну модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку агрегації тромбоцитів. Визначено класифікаційні якості розробленої моделі: майже 100 % специфічність та 40,0 % чутливість при загальній точності прогнозу 94,0 %.

Матеріали розділу висвітлені в таких наукових публікаціях:

[191]. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2022). Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia. *Ukrain's'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu*, 7(1), 91–97. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.091>

## РОЗДІЛ 6

### УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вченими визначається, що вагітність є фактором ризику щодо розвитку тромбофілічних станів. ТФ при вагітності — патологічний стан, що розвивається в результаті спадкових чи набутих аномалій в системі гемостазу і характеризується схильністю до розвитку тромбозу.

Гестаційний період супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і в 5–6 разів підвищує ризик тромбозів, що сприяє реалізації раніше безсимптомної ТФ. До основних змін гемостазу під час вагітності відносять: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності. В умовах материнської і плодової ТФ відбувається порушення імплантації, а також проліферації трофобласту, плацентарної та росту плоду, спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, створюються умови для розвитку ускладнень під час пологів.

Набуті та вроджені аномалії гемостазу на сьогодні вважають провідною причиною розвитку тромбофілічної патології в 70,0–75,0 % випадків. Так, причини звичного невиношування вагітності у 55,0–62,0 % випадків зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів (15,0 % — гормональні причини, 10,0 % — анатомічні, 7,0 % — хромосомні аномалії, 6,0 % — неясного генезу). У вагітних із ТФ часто мають місце і передчасні пологи. У більшості випадків передчасні пологи індуковані розвитком ПЕ, плацентарної дисфункції, ЗВУР плоду, передчасним відшаруванням плаценти. Повноцінний розвиток плоду вимагає гарного кровообігу, так, як саме завдяки руху крові плід отримує кисень і необхідні для життя речовини. Якщо протягом вагітності почалося формування тромбів, то це призводить до тромбофілічної патології. ТФ різного генезу несе небезпеку, як для життя

матері, так і для плоду. Найчастіше під час вагітності жінка не підозрює про таку недугу і дізнається про діагноз після комплексного обстеження.

Внутрішньосудинна система гемостазу на фоні тромбофілічного стану клінічно проявляється тромбозами і ускладненнями під час вагітності, тому, своєчасне визначення порушення різних ланок системи гемостазу допоможе грамотно підібрати лікування, що в подальшому знизить ризик розвитку ТФ при перебігу вагітності. Наразі немає надійного та ефективного механізму оцінки ризику тромбоемболічних подій, що є необхідним для підбору адекватної антитромботичної терапії.

Незважаючи на беззаперечну актуальність необхідності тестування на ТФ вагітних, застосування коагуляційних тестів (порівняно із генетичними) може не надавати необхідної точності, яка може суттєво змінюватися під дією коагуляційних змін періоду вагітності та після пологів. Крім цього, на даний час в наявності ще недостатньо досліджень, які підтверджують вагомий вплив ТФ (зокрема її плацента-медійованих ускладнень та взаємо наслідкових механізмів).

З огляду на вище зазначене актуальним питанням є створення протоколу лабораторних досліджень системи гемостазу у вагітних із тромбофілічними розладами різного генезу під час першого триместру вагітності для уникнення розвитку ускладнень під час вагітності.

Метою нашого дослідження постало: оптимізувати діагностичні підходи до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів.

Завданнями дослідження було визначено:

1. Встановити сучасний стан дослідження проблематики клініко-лабораторних порушень системи гомеостазу при тромбофіліях різного генезу у вагітних і визначити можливості удосконалення алгоритмів їх контролю на тлі лікування антиагрегантами.

2. Проаналізувати особливості змін клініко-лабораторних показників системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу із визначенням характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів, проявів агрегації тромбоцитів під час першого триместру вагітності та встановити ступінь взаємозв'язку з обтяженістю анамнезу вагітності та її перебігом.

3. З'ясувати наявність і характер кореляційних взаємозалежностей показників системи згортання крові, характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів і проявів агрегації тромбоцитів у вагітних із тромбофіліями різного генезу під час першого триместру вагітності.

4. Визначити маркерні можливості та предикторні властивості клініко-лабораторних характеристик системи згортання крові вагітних із тромбофіліями різного генезу.

5. Розробити прогностичні алгоритми діагностування ризиків розвитку ускладнення перебігу вагітності на тлі тромбофілічних розладів й ризиків виникнення тромбофілій різного генезу за змінами клініко-лабораторних характеристик системи гемостазу на першому триместрі вагітності.

Об'єктом дослідження визначено: клініко-лабораторні характеристики системи гемостазу вагітних із тромбофіліями різного генезу.

Предметом дослідження постали: значення коагулограми, Д-димеру та агрегації тромбоцитів.

Методичний апарат дослідження містить комплекс клініко-анамнестичних, лабораторних, епідеміологічних та статистичних методів згідно напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

Дослідження було виконано на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету й на базі клініко-лабораторного центру ХНМУ у період 2017–2022 рр.

Виконане дослідження проведено у повній відповідності до існуючих

міжнародних та вітчизняних біоетичних норм та правил (міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт, Гельсінська декларація, тощо) виконання клінічних досліджень за участю людини.

Усі обстежені повністю були інформовані щодо добровільної участі у дослідженні й конфіденційності отриманої від них інформації та мали вичерпну письмову інформацію щодо основної мети проведеного дослідження, його завдань, тривалості, суті та основних етапів. Обстежені пацієнтки приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується відповідним особистим підписанням інформованої згоди. Кожна обстежена жінка особисто була поінформована щодо її обов'язків та прав і можливості завершити участь у проведеному дослідженні у будь-який момент без будь-яких наслідків для неї та пояснення причин своїх дій.

Відповідно до поставленої мети дослідження та визначених основних завдань дослідження проводилося в 5 етапів: обробка та аналіз сучасної вітчизняної та світової літератури щодо проблематики дослідження, розробка дизайну дослідження, формування основної та контрольної груп, клініко-лабораторного дослідження та розробка прогностичного алгоритму.

Дослідження включало вагітних пацієнток в першому триместрі вагітності, що проходили обстеження на базі клініко-лабораторного центру ХНМУ. В дослідження увійшли дані на 137 вагітних жінок 18–50 років. На умовах підписання відповідної інформованої згоди із груп обстежених вагітних жінок було сформовано дві групи: основна та контрольна за умови відповідності до критеріїв включення. Контингент вагітних респонденток для основної групи було сформовано із вагітних жінок із ТФ різного генезу, для контрольної — із вагітних жінок без наявних ТФ. Усього було обстежено 137 вагітних жінок, яких розподілено на основну групу ( $n=101$ ) та контрольну ( $n=30$ ).

При визначенні клініко-лабораторних проявів вагітних жінок із

наявними ТФ різного генезу та характеристик стану їх згортальної системи крові було визначено негативний вплив наявної ТФ різного генезу на стан згортальної системи крові вагітних жінок за зниженнями агрегаційних можливостей тромбоцитів. Були констатовані нижчі медіанні рівні ступеня АТ за додавання індуктору АДФ 0,0625 при вагітності на тлі ТФ порівняно з вагітністю без неї (відповідно 21,4 і 26,3) та вищі їх рівні за більшої концентрації АДФ: відповідно 35,4 і 30,1 (АДФ 0,125) та 51,1 і 43,3 (АДФ 0,250).

Результатами дослідження вірогідно встановлені значно збільшені значення швидкості АТ при обтяженості вагітності ТФ за усіх концентрацій АДФ: 45,2 (0,125) і 57,8 (0,250) та 63,6 (0,500). Констатовано значні зниження (майже на 50,0 %) часу настання АТ при вагітності на тлі ТФ (211 с) за концентрації АДФ 0,500.

Також, було визначено потенціювання негативного впливу ТФ за наявності обтяження нею поточної вагітності порівняно з попередньою. Вірогідно констатовано пролонгування часу АТ (відповідно 69 с і 58 с (АДФ 0,0625) та 92 с і 84 с (АДФ 0,125)) та її швидкості (відповідно 46,6 і 30,4 (АДФ 0,125) та 60 і 40,1 (АДФ 0,250)) й констатовано значні збільшення кількісних рівнів фібрин-мономерних комплексів (до 0,06) і гомоцистеїну (майже в 1,5 рази до 12,8 мкмоль/л). Було встановлено провокування значних зрушень системи згортання крові при перебігу вагітності на тлі ТФ за вірогідним перевищенням рівнів ТПЧ (32,6 с), показників МНС (0,98), ТЧ (14,6 с) та показників D-димеру (0,61 нг/мл) й зниження концентрації фібриногену (4,7 г/л).

В свою чергу, при визначенні характеру кореляційних взаємозалежностей за різних концентрацій АДФ показників АТ і значень згортальної системи крові вагітних вірогідно було констатовано наявність взаємозалежностей часу розвитку АТ при концентраціях АДФ 0,0625 і 0,125 та 250 й 0,500: прямих — із кількісними рівнями протромбіну: (відповідно  $\rho = 0,246$  і  $\rho = 0,322$  й  $\rho = 0,280$  та  $\rho = 0,202$ ) та ТЧ (відповідно  $\rho = 0,324$  й

$\rho = 0,337$  та  $\rho = 0,356$  і  $\rho = 0,370$ ) й зворотних — із значеннями МНС ( $\rho = -0,231$  і  $\rho = -0,288$  відповідно АДФ 0,0625 і 0,250).

Також, було визначено прямі слабкі кореляції часу розвитку АТ при концентрації АДФ 0,0625 ( $\rho = 0,299$ ) й зворотні кореляції швидкості АТ із показниками ТЧ й рівнями гомоцистеїну (відповідно  $\rho = -0,278$  та  $\rho = -0,246$ ) при АДФ 0,0625 та протромбіну ( $\rho = -0,326$ ) при АДФ 0,500. Визначено прямі кореляції зі значеннями МНС та показниками ПТЧ (відповідно  $\rho = 0,336$  та  $\rho = 0,228$ ) при АДФ 0,500.

Окрім цього, дослідження визначило наявність прямих взаємозалежностей ступеня АТ із кількісним рівнем протромбіну та значеннями ТЧ: відповідно  $\rho = 0,317$  і  $\rho = 0,234$  (при АДФ 0,0625) та  $\rho = 0,209$  і  $\rho = 0,252$  (при АДФ 0,250) й  $\rho = 0,206$  (лише з показниками ТЧ при АДФ 0,500) й зворотні — зі значеннями МНС ( $\rho = -0,227$ ) та ПТЧ ( $\rho = 0,025$ ) при АДФ 0,0625.

Загалом, в результаті роботи при визначенні прогностичних можливостей та маркерних особливостей показників АТ вагітних жінок із ТФ різного генезу вірогідно було визначено збільшені шанси на розвиток ускладнення вагітності при збільшенні вікових характеристик в 1,219 разів (ВШ = 1,219) і часу настання АТ — в 1,005 разів (ВШ = 1,005) при АДФ 0,0625 та її швидкості — в 1,123 рази (ВШ = 1,123) при АДФ 0,500. В свою чергу, було визначено зменшені шанси при збільшенні швидкості розвитку агрегації при АДФ 0,250 на 10,9 % (ВШ = 0,891).

Було з'ясовано, що при АДФ 0,0625 визначаються зменшені шанси на розвиток ТФ вагітності при збільшенні ступеню агрегації на 1,0 на 33,0 % (ВШ = 0,670) й збільшені шанси в 1,145 разів — зі збільшенням часу агрегації на 1 секунду (ВШ = 1,145). Констатовано збільшені шанси при АДФ 0,125 в 1,236 разів при збільшенні швидкості настання агрегації на 1 секунду (ВШ = 1,236) та при АДФ 0,250 — при зменшенні часу настання агрегації на 1,0 секунду (на 1,2 %: ВШ = 0,988).

За результатами роботи було математично розраховано модель визначення ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних:  $-6,047 - 0,401 * \text{ступінь} (0,625) + 0,135 * \text{час} (0,625) + 0,065 * \text{швидкість} (0,625) + 0,212 * \text{швидкість} (0,125) - 0,012 * \text{час} (0,250)$  таконстатовано гарні класифікаційні її характеристики: при значенні моделі  $-1,6230$  чутливість  $95,0 \%$ , а специфічність —  $94,4 \%$ , що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок.

Окрім цього, було вираховано фінальну модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку АТ. Визначено класифікаційні якості розробленої моделі: майже  $100 \%$  специфічність та  $40,0 \%$  чутливість при загальній точності прогнозу  $94,0 \%$ .

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження дало змогу поглибити наукові знання щодо особливостей перебігу вагітності на тлі наявності ТФ різного генезу (саме розвитку гіперактивності параметрів згортальної системи крові на прикладі характеристик особливостей АТ та зрушень коагулограми) та отримати нові наукові дані щодо ролі гомоцистеїну, D-димеру та ФМК і параметрів згортальної системи крові, як маркерів збільшення вірогідності розвитку ускладнень вагітності жінок із ТФ різного генезу.

Дослідження дало змогу визначити характер змін параметрів згортальної системи крові на прикладі зрушень показників АТ, коагулограми й кількісних рівнів гомоцистеїну, D-димеру та ФМК, спровокованих ТФ у вагітних жінок й визначити маркерні властивості та предикторні можливості цих параметрів у виявленні ризиків виникнення ускладнень вагітності при ТФ різного генезу та розвитку ТФ у вагітних жінок.

Проведена наукова робота допомогла розробити модель визначення ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних і модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку АТ.

За результатами роботи було рекомендовано використовувати модель прогнозу ризиків розвитку ТФ різного генезу у вагітних для виділення групи високого ризику розвитку ускладнень вагітності та поглибленого ведення даної вагітності й застосовувати визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при ТФ різного генезу на основі вікових характеристик, часу і швидкості розвитку АТ для формування групи високого ризику розвитку таких ускладнень та своєчасного терапевтичного втручання.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання лабораторної діагностики, а саме: оптимізація діагностичних підходів до визначення порушень системи гемостазу у вагітних під час першого триместру із тромбофілічними розладами різного генезу на тлі прийому антиагрегантів на підставі вивчення показників системи згортання крові, характеристик коагулограми, рівнів гомоцистеїну та Д-димеру й фібрин-мономерних комплексів і проявів агрегації тромбоцитів.

2. Вірогідно встановлено негативний вплив наявної тромбофілії на стан згортальної системи крові вагітних жінок за зниженнями агрегаційних можливостей тромбоцитів (збільшення ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів і зниження часу настання її агрегації).

3. Достовірно констатовано потенціювання негативного впливу тромбофілії на перебіг поточної вагітності за пролонгуванням часу агрегації тромбоцитів та її швидкості й значних збільшеннях кількісних рівнів фібрин-мономерних комплексів (0,06), гомоцистеїну (12,8 мкмоль/л), тромбопластинового часу (32,6 с), показників міжнародного нормалізованого співвідношення (0,98), тромбінового часу (14,6 с) та D-димеру (0,61 нг/мл) й зниження концентрації фібриногену (4,7 г/л).

4. Вірогідно констатовано наявність прямих кореляційних взаємозалежностей часу розвитку агрегації тромбоцитів із кількісними рівнями протромбіну та тромбінового часу й зворотних — із значеннями міжнародного нормалізованого співвідношення. Визначено зворотні кореляції швидкості агрегації тромбоцитів із показниками тромбінового часу й рівнями гомоцистеїну та протромбіну й прями — зі значеннями міжнародного нормалізованого співвідношення та показниками протромбінового часу. Зафіксовано прями взаємозалежності ступеня агрегації тромбоцитів із кількісним рівнем протромбіну та значеннями тромбінового часу й зворотні зі значеннями міжнародного нормалізованого

співвідношення та протромбінового часу.

5. Достовірно встановлено збільшені шанси на розвиток ускладнення вагітності при збільшенні вікових характеристик (в 1,219 разів), часу настання агрегації тромбоцитів (в 1,005 разів) та її швидкості (в 1,123 рази) та зменшені шанси при збільшенні швидкості розвитку агрегації (на 10,9 %). Констатовано зменшені шанси на розвиток тромбофілії вагітності при збільшенні ступеню агрегації (на 33,0 %) й збільшені шанси (в 1,145 разів) зі збільшенням часу агрегації й її швидкості (в 1,236 разів).

6. Математично розраховано модель визначення ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних:  $-6,047 - 0,401 * \text{ступінь} (0,625) + 0,135 * \text{час} (0,625) + 0,065 * \text{швидкість} (0,625) + 0,212 * \text{швидкість} (0,125) - 0,012 * \text{час} (0,250)$ . Констатовано гарні класифікаційні характеристики моделі: при значенні моделі  $-1,6230$  чутливість 95,0 %, а специфічність — 94,4 %, що актуалізує її використання в якості додаткового алгоритму ранньої предикції наявності тромбофілій у вагітних жінок.

4. Вираховано фінальну модель визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу, яка включає вікові характеристики вагітних жінок, час і швидкість розвитку агрегації тромбоцитів. Визначено класифікаційні якості розробленої моделі: майже 100 % специфічність та 40,0 % чутливість при загальній точності прогнозу 94,0 %.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У вагітних в першому триместрі вагітності з тромбофіліями різного генезу для прогнозування розвитку ускладнень вагітності рекомендовано визначати параметри згортальної системи крові та коагулограми внаслідок їх предикторних якостей.

2. Рекомендується використовувати значення гомоцистеїну, D-димеру та фібрин-мономерних комплексів у сироватці крові вагітних із тромбофіліями в якості маркера виникнення та розвитку ускладнень вагітності.

3. Рекомендується використовувати модель прогнозу ризиків розвитку тромбофілій різного генезу у вагітних для виділення групи високого ризику розвитку ускладнень вагітності та поглибленого ведення даної вагітності.

4. Рекомендується застосовувати визначення ризиків розвитку ускладнень вагітності при тромбофіліях різного генезу на основі вікових характеристик, часу і швидкості розвитку агрегації тромбоцитів для формування групи високого ризику розвитку таких ускладнень та своєчасного терапевтичного втручання.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdi, A. A., & Osman, A. (2017). Prevalence of common hereditary risk factors for thrombophilia in Somalia and identification of a novel Gln544Arg mutation in coagulation factor V. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 44(4), 536–543. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1543-8>
2. Abheiden, C., Van Hoorn, M., Hague, W., Kostense, P., van Pampus, M., & de Vries, J. (2016). Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(5), 797–805. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13421>
3. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. (2018). *Obstetrics & Gynecology*, 132(1), e18–e34. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>
4. Akinshina, S., Makatsariya, A., Bitsadze, V., Khizroeva, J., & Khamani, N. (2018). Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(8), 893–899. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0329>
5. Alameddine, R., Nassabein, R., Le Gal, G., Sié, P., Mullier, F., & Blais, N. (2020). Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 185, 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.008>
6. Alhabibi, A., Eldewi, D., Wahab, M. A., Farouk, N., El-Hagrasy, H., & Saleh, O. (2019). Platelet-derived growth factor-beta as a new marker of deep venous thrombosis. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(1), 48. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_965\\_18](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_965_18)

7. Amiral, J., Vissac, A. M., & Seghatchian, J. (2017). Laboratory assessment of Activated Protein C Resistance/Factor V-Leiden and performance characteristics of a new quantitative assay. *Transfusion and Apheresis Science*, 56(6), 906–913. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.11.021>
8. Arachchillage, D., & Makris, M. (2019). Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(01), 050–060. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782>
9. Aracic, N., Roje, D., Drmic Hofman, I., Capkun, V., & Stefanovic, V. (2015). Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(3), 306–310. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.916268>
10. Areia, A. L., 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. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(1), 81–86. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3782-2>
11. Ashraf, N., Visweshwar, N., Jaglal, M., Sokol, L., & Laber, D. (2019). Evolving paradigm in thrombophilia screening. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 30(5), 249–252. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000809>
12. Ata, B., & Urman, B. (2016). Thrombophilia and assisted reproduction technology—any detrimental impact or unnecessary overuse? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(10), 1305–1310. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0771-8>

13. Baglin, T., Gray, E., Greaves, M., Hunt, B. J., Keeling, D., MacHIn, S., MacKie, I., Makris, M., Nokes, T., Perry, D., Tait, R. C., Walker, I., & Watson, H. (2010). Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British Journal of Haematology*, *149*(2), 209–220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>
14. Bahrami, R., Schwartz, D. A., Asadian, F., Karimi-Zarchi, M., Dastgheib, S. A., Tabatabaie, R. S., Meibodi, B., & Neamatzadeh, H. (2021). Association of MTHFR 677C>T polymorphism with IUGR and placental abruption risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *256*, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.016>
15. Bao, S. H., Chigirin, N., Hoch, V., Ahmed, H., Frempong, S. T., Zhang, M., Ruan, J. L., & Kwak-Kim, J. (2019). Uterine radial artery resistance index predicts reproductive outcome in women with recurrent pregnancy losses and thrombophilia. *BioMed Research International*, *2019*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/8787010>
16. Baptista, F. S., Bortolotto, M. R. de F. L., Bianchini, F. R. M., Krebs, V. L. J., Zugaib, M., & Francisco, R. P. V. (2018). Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertension*, *11*, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.012>
17. Barroca, B., Clemente, M. F., & Yang, Z. (2023). Application of “Behind the Barriers” Model at Neighbourhood Scale to Improve Water Management under Multi-Risks Scenarios: A Case Study in Lyon, France. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(3), 2587. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032587>
18. Bates, S. M., Middeldorp, S., Rodger, M., James, A. H., & Greer, I. (2016). Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *41*(1), 92–128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>

19. BenderAtik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Nelen, W., Peramo, B., Quenby, S., Vermeulen, N., &Goddijn, M. (2018). ESHRE guideline: recurrentpregnancyloss. *Human Reproduction Open*, 2018(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
20. Bigdeli, R., Younesi, M. R., Panahnejad, E., Asgary, V., Heidarzadeh, S., Mazaheri, H., &Aligoudarzi, S. L. (2018). Association between thrombophilia genepolymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 64(4), 274–282. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1456576>
21. Bistervels, I. M., Scheres, L. J. J., Hamulyák, E. N., &Middeldorp, S. (2019). Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(9), 1417–1429. <https://doi.org/10.1111/jth.14549>
22. Bleker, S. M., Buchmüller, A., Chauleur, C., Áinle, F. N., Donnelly, J., Verhamme, P., Jacobsen, A. F., Ganzevoort, W., Prins, M., Beyer-Westendorf, J., Desancho, M., Konstantinides, S., Pabinger, I., Rodger, M., Decousus, H., &Middeldorp, S. (2016). Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thrombosis Research*, 144, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.001>
23. Blue, N. R., Page, J. M., & Silver, R. M. (2021). Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 48(2), 419–436. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.03.002>
24. Bohîlțea, R. E., Dima, V., Ducu, I., Iordache, A. M., Mihai, B. M., Munteanu, O., Grigoriu, C., Veduță, A., Pelinescu-Onciul, D., &Vlădăreanu, R. (2022). Clinically Relevant Prenatal Ultrasound Diagnosis of Umbilical Cord Pathology. *Diagnostics*, 12(2), 236. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020236>

25. Bohiltea, R. E., Varlas, V.-N., Dima, V., Iordache, A.-M., Salmen, T., Mihai, B.-M., Bohiltea, A. T., Vladareanu, E. M., Ducu, I., & Grigoriu, C. (2022). The Strategy against Iatrogenic Prematurity Due to True Umbilical Knot: From Prenatal Diagnosis Challenges to the Favorable Fetal Outcome. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 818. <https://doi.org/10.3390/jcm11030818>
26. Borsi, S., Shoushtari, M., MalAmir, M., Angali, K., & Mavalizadeh, M. (2020). Comparison of the D-dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *9*(8), 4343. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1070\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1070_19)
27. Burns, J. J. R., Shealy, B. T., Greer, M. S., Hadish, J. A., McGowan, M. T., Biggs, T., Smith, M. C., Feltus, F. A., & Ficklin, S. P. (2022). Addressing noise in co-expression network construction. *Briefings in Bioinformatics*, *23*(1). <https://doi.org/10.1093/bib/bbab495>
28. Cai, Y., Zeng, C., Su, Q., Zhou, J., Li, P., Dai, M., Wang, D., & Long, F. (2017). Association of RTEL1 gene polymorphisms with stroke risk in a Chinese Han population. *Oncotarget*, *8*(70), 114995–115001. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22980>
29. Caja, L., Dituri, F., Mancarella, S., Caballero-Diaz, D., Moustakas, A., Giannelli, G., & Fabregat, I. (2018). TGF- $\beta$  and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(5), 1294. <https://doi.org/10.3390/ijms19051294>
30. Campello, E., Spiezia, L., & Simioni, P. (2016). Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Review of Hematology*, *9*(12), 1139–1149. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1249364>
31. Campello, E., Spiezia, L., Adamo, A., & Simioni, P. (2019). Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematology*, *12*(3), 147–158. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1583555>
32. Campello, E., Spiezia, L., Radu, C. M., Bulato, C., Gavasso, S., Tormene, D., Woodhams, B., Valle, F. D., & Simioni, P. (2016).

Circulating microparticles and the risk of thrombosis in inherited deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thrombosis and Haemostasis*, 115(1), 81–88. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0286>

33. Capriotti, E., & Fariselli, P. (2017). PhD-SNPg: a web server and lightweight tool for scoring single nucleotide variants. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W247–W252. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx369>

34. Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*, 326(1), 65. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>

35. Castillo, M. M., Yang, Q., Sigala, A. S., McKinney, D. T., Zhan, M., Chen, K. L., Jarzembowski, J. A., & Sood, R. (2020). The endothelial protein C receptor plays an essential role in the maintenance of pregnancy. *Science Advances*, 6(45). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ABB6196>

36. Cavalcante, M. B., Sarno, M., Cavalcante, C. T. D. M. B., Araujo Júnior, E., & Barini, R. (2019). Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 79(7), 697–704. <https://doi.org/10.1055/a-0884-3212>

37. Colucci, G., & Tsakiris, D. A. (2017). Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(8), 893–899. <https://doi.org/10.1177/1076029616683803>

38. Colucci, G., & Tsakiris, D. A. (2020). Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 49(4), 618–629. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02090-y>

39. Connors, J. M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1177–1187. <https://doi.org/10.1056/nejmra1700365>

40. Connors, J. M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1177–1187. <https://doi.org/10.1056/nejmra1700365>

41. Connors, J. M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1177–1187. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700365>
42. Croles, F. N., Nasserinejad, K., Duvekot, J. J., Kruij, M. J., Meijer, K., & Leebeek, F. W. (2017). Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359, j4452. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4452>
43. Crous-Bou, M., Harrington, L., & Kabrhel, C. (2016). Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(08), 808–820. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592333>
44. Crous-Bou, M., Vivo, I. De, Camargo, C. A., Varraso, R., Grodstein, F., Jensen, M. K., Kraft, P., Goldhaber, S. Z., Lindström, S., & Kabrhel, C. (2016). Interaction of established risk factors and a GWAS-based genetic risk score on the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 116(10), 705–713. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0172>
45. Dargaud, Y., Rugeri, L., Fleury, C., Battie, C., Gaucherand, P., Huissoud, C., Rudigoz, R. C., Desmurs-Clavel, H., Ninet, J., & Trzeciak, M. C. (2017). Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(5), 897–906. <https://doi.org/10.1111/jth.13660>
46. Dautaj, A., Krasi, G., Bushati, V., Precone, V., Gheza, M., Fioretti, F., Sartori, M., Costantini, A., Benedetti, S., Bertelli, M., & Paolacci, S. (2019). Hereditary thrombophilia. *Acta Biomedica*, 90, 44–46. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8758>
47. Davenport, W. B., & Kutteh, W. H. (2014). Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes.

*Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 41(1), 133–144.  
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.005>

48. deJong, P. G., Goddijn, M., & Middeldorp, S. (2013). Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Human Reproduction Update*, 19(6), 656–673. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt019>

49. deJong, P. G., Kaandorp, S., DiNisio, M., Goddijn, M., & Middeldorp, S. (2014). Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004734.pub4>

50. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. (2020). *Fertility and Sterility*, 113(3), 533–535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>

51. Delluc, A., Antic, D., Lecumberri, R., Ay, C., Meyer, G., & Carrier, M. (2017). Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(10), 2076–2079. <https://doi.org/10.1111/jth.13791>

52. Didiasova, M., Wujak, L., Schaefer, L., & Wygrecka, M. (2018). Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cellular Signalling*, 51, 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.08.006>

53. Dinarvand, P., & Moser, K. A. (2019). Protein C deficiency. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 143(10), 1281–1285. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0403-RS>

54. Dłuski, D., Mierzyński, R., Poniedziałek-Czajkowska, E., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2018). Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(4), 411–417. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0059>

55. Downes, K., Megy, K., Duarte, D., Vries, M., Gebhart, J., Hofer, S., Shamardina, O., Deevi, S. V. V., Stephens, J., Mapeta, R., Tuna, S., Hasso, N. Al, Besser, M. W., Cooper, N., Daugherty, L., Gleadall, N., Greene, D., Haimel, M.,

Martin, H., ... Freson, K. (2019). Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*, *134*(23), 2082–2091. <https://doi.org/10.1182/blood.2018891192>

56. Dugalić, S., Petronijević, M., Stefanović, A., Jeremić, K., Petronijević, S. V., Soldatović, I., Pantić, I., Djunić, I., Jokić, Z., Djoković, F., Dotlić, J., Zarić, M., & Todorović, J. (2018). The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias. *Medicine*, *97*(41), e12799. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012799>

57. Dżimińska, P., Drzewiecki, S., Ruman, M., Kosek, K., Mikołajewski, K., & Licznar, P. (2021). The Use of Cluster Analysis to Evaluate the Impact of COVID-19 Pandemic on Daily Water Demand Patterns. *Sustainability*, *13*(11), 5772. <https://doi.org/10.3390/su13115772>

58. Elias, A., Hamoudi, R., Schwartz, N., Ron, G., & Elias, M. (2019). Calibrated automated thrombogram during pregnancy in unexplained recurrent miscarriages: A pilot study. *Israel Medical Association Journal*, *21*(10), 681–685. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(19\)30133-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(19)30133-1)

59. Ensor, J., Riley, R. D., Moore, D., Snell, K. I. E., Bayliss, S., & Fitzmaurice, D. (2016). Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*, *6*(5), e011190. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011190>

60. Fabregat, A., Jupe, S., Matthews, L., Sidiropoulos, K., Gillespie, M., Garapati, P., Haw, R., Jassal, B., Korninger, F., May, B., Milacic, M., Roca, C. D., Rothfels, K., Sevilla, C., Shamovsky, V., Shorser, S., Varusai, T., Viteri, G., Weiser, J., ... D'Eustachio, P. (2018). The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D649–D655. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1132>

61. Fabregues, F., Antonio García-Velasco, J., Llácer, J., Requena, A., Ángel Checa, M., Bellver, J., & José Espinós, J. (2023). The role of thrombophilias in reproduction: A swot analysis. *European Journal*

*of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 280, 12–21.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.10.024>

62. Favaloro, E. J. (2019). Danger of false negative (exclusion) or false positive (diagnosis) for “congenital thrombophilia” in the age of anticoagulants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(6), 873–882. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1041>

63. Favaloro, E. J., Bonar, R., Sioufi, J., Wheeler, M., Low, J., Aboud, M., Duncan, E., Smith, J., Exner, T., Lloyd, J., & Marsden, K. (2005). Multi-laboratory testing of thrombophilia: Current and past practice in Australasia as assessed through the Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Program for Hematology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 31(1), 49–58. <https://doi.org/10.1055/s-2005-863805>

64. Favaloro, E. J., Kershaw, G., Mohammed, S., & Lippi, G. (2019). How to Optimize Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Testing: Solutions to Establishing and Verifying Normal Reference Intervals and Assessing APTT Reagents for Sensitivity to Heparin, Lupus Anticoagulant, and Clotting Factors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(1), 22–35. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677018>

65. Fernández-Alba, J. J., González-Macías, C., Vilar Sánchez, A., Tajada Cepero, P., Garrido Teruel, R., García-Cabanillas, M. J., Moreno-Corral, L. J., & Torrejón Cardoso, R. (2017). Birthweight in pregnant women with protein S deficiency treated with low-molecular-weight heparin: a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(18), 2193–2197. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1242126>

66. Franco-Moreno, A. I., García-Navarro, M. J., Ortiz-Sánchez, J., Martín-Díaz, R. M., Madroñal-Cerezo, E., De Ancos-Aracil, C. L., Cabello-Clotet, N., Perales-Fraile, I., Gimeno-García, S., Montero-Hernández, C., Zapatero-Gaviria, A., & Ruiz-Giardín, J. M. (2016). A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboemboli

sm (DAMOVES). *European Journal of Internal Medicine*, 29, 59–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.010>

67. Galan, H., & Grobman, W. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*, 133(2), E297–E109.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003070>

68. Garcia-Horton, A., Kovacs, M. J., Abdulrehman, J., Taylor, J. E., Sharma, S., & Lazo-Langner, A. (2017). Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices. *Thrombosis Research*, 149, 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.023>

69. Gavriş, C. M., Nedelcu, L. D., & Pascu, A. M. (2021). Thrombotic risk in antiphospholipidic syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 287.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.9718>

70. Gerhardt, A., Scharf, R. E., Greer, I. A., & Zotz, R. B. (2016). Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*, 128(19), 2343–2349.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728>

71. Germain, M., Chasman, D. I., De Haan, H., Tang, W., Lindström, S., Weng, L. C., De Andrade, M., De Visser, M. C. H., Wiggins, K. L., Suchon, P., Saut, N., Smadja, D. M., Le Gal, G., Van Hylckama Vlieg, A., Di Narzo, A., Hao, K., Nelson, C. P., Rocanin-Arjo, A., Folkersen, L., ... Morange, P. E. (2015). Meta-analysis of 65,734 individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 532–542. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.01.019>

72. Giordano, N. J., Jansson, P. S., Young, M. N., Hagan, K. A., & Kabrhel, C. (2017). Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 20(3), 135–140.  
<https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>

73. Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *48*(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
74. Guo, X., Xiao, H., Guo, S., Dong, L., & Chen, J. (2017). Identification of breast cancer mechanism based on weighted gene co-expression network analysis. *Cancer Gene Therapy*, *24*(8), 333–341. <https://doi.org/10.1038/cgt.2017.23>
75. Hansen, R. S., & Nybo, M. (2019). The association between activated protein C ratio and Factor V Leiden are gender-dependent. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *57*(8), 1229–1234. <https://doi.org/10.1515/ccm-2018-1382>
76. Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *41*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
77. Hemsworth, E. M., O'Reilly, A. M., Allen, V. M., Kuhle, S., Brock, J.-A. K., Shah, P., Ohlsson, A., Shah, V., Murphy, K. E., McDonald, S. D., Hutton, E., Frick, C., Scott, F., Allen, V., & Beyene, J. (2016). Association Between Factor V Leiden Mutation, Small for Gestational Age, and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *38*(10), 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.08.001>
78. Hicks, L. K., Rajasekhar, A., Bering, H., Carson, K. R., Kleinerman, J., Kukreti, V., Ma, A., Mueller, B. U., O'Brien, S. H., Panepinto, J. A., Pasquini, M. C., Sarode, R., & Wood, W. A. (2016). Identifying existing Choosing Wisely recommendations of high relevance and importance to hematology. *American Journal of Hematology*, *91*(8), 787–792. <https://doi.org/10.1002/ajh.24412>

79. Hollenhorst, M. A., & Battinelli, E. M. (2016). Thrombosis, Hypercoagulable States, and Anticoagulants. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 43(4), 619–635. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.001>
80. Homer, H. A. (2019). Modern management of recurrent miscarriage. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59(1), 36–44. <https://doi.org/10.1111/ajo.12920>
81. Hotoleanu, C. (2017). Genetic risk factors in venous thromboembolism. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 906, pp. 253–272). [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_120](https://doi.org/10.1007/5584_2016_120)
82. Hyde, K. J., & Schust, D. J. (2015). Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(3), a023119–a023119. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023119>
83. Iltar, U. (2018). More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 46(4), 571. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1734-y>
84. Jeelani, H., Fatima, Q., Abass, S., Dar, K. B., Farooq, M., Tabasum, N., & Rashid, F. (2023). Thrombophilia and Its Markers: A Comprehensive Insight. In *Toxicology and Human Health* (pp. 135–158). Springer Nature Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-99-2193-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-99-2193-5_6)
85. Johnson, E. D., Schell, J. C., & Rodgers, G. M. (2019). The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, 94(7), 833–839. <https://doi.org/10.1002/ajh.25482>
86. Kalbusch, A., Henning, E., Brikalski, M. P., Luca, F. V. de, & Konrath, A. C. (2020). Impact of coronavirus (COVID-19) spread-prevention actions on urban water consumption. *Resources, Conservation and Recycling*, 163, 105098. <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.105098>

87. Karadağ, C., Yoldemir, T., Karadağ, S. D., İnan, C., Dolgun, Z. N., &Aslanova, L. (2017). Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Irish Journal of Medical Science*, 186(3), 707–713. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1569-0>
88. Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
89. Klai, S., Fekih-Mrissa, N., Sassi, R. B., Mrissa, R., Rachdi, R., & Gritli, N. (2012). Effects of prothrombotic markers and non-O blood group in maternal venous thromboembolism during pregnancy and postpartum. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 23(7), 649–652. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283574f05>
90. Kochmareva, E., Kokorin, V., Kondrashova, E., Khokhlova, N., Vardanyan, A., Kokorin, I., & Doroshenko, D. (2016). Left Ventricle Non-Compaction Myocardium and Thrombophilia in a Pregnant Woman. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 3(5). [https://doi.org/10.12890/2016\\_000432](https://doi.org/10.12890/2016_000432)
91. Kovac, M., Mitic, G., Mikovic, Z., Mandic, V., Miljic, P., Mitrovic, M., Tomic, B., & Bereczky, Z. (2019). The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thrombosis Research*, 173, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.006>
92. Kristoffersen, A. H., Petersen, P. H., Bjørge, L., Røraas, T., & Sandberg, S. (2018). Within-subject biological variation of activated partial thromboplastin time, prothrombin time, fibrinogen, factor VIII and von Willebrand factor in pregnant women. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(8), 1297–1308. <https://doi.org/10.1515/cc1m-2017-1220>

93. Kristoffersen, A. H., Petersen, P. H., Røraas, T., & Sandberg, S. (2017). Estimates of within-subject biological variation of protein c, antithrombin, protein s free, protein s activity, and activated protein c resistance in pregnant women. *Clinical Chemistry*, *63*(4), 898–907. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.265900>
94. Laursen, M. A., Larsen, J. B., & Hvas, A. M. (2018). Platelet function in disseminated intravascular coagulation: A systematic review. *Platelets*, *29*(3), 238–248. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1442567>
95. Lenz, B., Samardzija, M., Drenjancevic, D., Zibar, D., Samardzija, M., & Milostic-Srb, A. (2016). The investigation of hereditary and acquired thrombophilic risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *29*(2), 264–269. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.998189>
96. Letertre, L. R., Gudmundsdottir, B. R., Francis, C. W., Gosselin, R. C., Skeppholm, M., Malmstrom, R. E., Moll, S., Hawes, E., Francart, S., & Onundarson, P. T. (2016). A single test to assay warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, unfractionated heparin, and enoxaparin in plasma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *14*(5), 1043–1053. <https://doi.org/10.1111/jth.13300>
97. Lin, X., & Boutros, P. C. (2020). Optimization and expansion of non-negative matrix factorization. *BMC Bioinformatics*, *21*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3312-5>
98. Lindhoff-Last, E., & Luxembourg, B. (2008). Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*, *37*(1), 19–30. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.37.1.19>
99. Linnemann, B., & Hart, C. (2019). Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hämostaseologie*, *39*(01), 049–061. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677840>

100. Linnikov, V., & Linnikov, S. (2019). Trombophilia As the Main Link of Pathogenesis of Complications in Obstetrics and Gynecology. *Science and Education, 2019(3)*, 31–36. <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2019-3-5>
101. Liu, H., Tang, J., Du, Y., Saadane, A., Samuels, I., Veenstra, A., Kiser, J. Z., Palczewski, K., & Kern, T. S. (2019). Transducin1, Phototransduction and the Development of Early Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 60(5)*, 1538. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26433>
102. Longstaff, C. (2018). Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16(4)*, 652–662. <https://doi.org/10.1111/jth.13957>
103. Lucena, F. C., Lage, E. M., Teixeira, P. G., Barbosa, A. S., Diniz, R., Lwaleed, B., Talvani, A., Alpoim, P. N., Perucci, L. O., & Dusse, L. M. S. A. (2019). Longitudinal assessment of D-dimer and plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy, 38(1)*, 58–63. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1577435>
104. Lüdtke, D. U., Luetkemeier, R., Schneemann, M., & Liehr, S. (2021). Increase in Daily Household Water Demand during the First Wave of the Covid-19 Pandemic in Germany. *Water, 13(3)*, 260. <https://doi.org/10.3390/w13030260>
105. Lykke, J. A., Bare, L. A., Olsen, J., Lagier, R., Arellano, A. R., Tong, C., Paidas, M. J., & Langhoff-Roos, J. (2012). Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10(7)*, 1320–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x>
106. Maddirevula, S., Awartani, K., Coskun, S., AlNaim, L. F., Ibrahim, N., Abdulwahab, F., Hashem, M., Alhassan, S., & Alkuraya, F. S. (2020). A genomics approach to females with infertility and recurrent pregnancy loss. *Human Genetics, 139(5)*, 605–613. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02143-5>

107. Malinowski, A. K. (2021). The Pathophysiology of Hypercoagulability and Infertility. *Seminars in Reproductive Medicine*, 39(01/02), 034–061. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729763>
108. Malod-Dognin, N., Ceddia, G., Gvozdenov, M., Tomić, B., Dunjić Manevski, S., Djordjević, V., & Pržulj, N. (2023). A phenotypic driven integrative framework uncovers molecular mechanisms of a rare hereditary thrombophilia. *PLOS ONE*, 18(4), e0284084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284084>
109. Malod-Dognin, N., Petschnigg, J., Windels, S. F. L., Povh, J., Hemingway, H., Ketteler, R., & Pržulj, N. (2019). Towards a data-integrated cell. *Nature Communications*, 10(1), 805. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08797-8>
110. Mannucci, P. M., & Franchini, M. (2014). The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Review of Hematology*, 7(6), 757–765. <https://doi.org/10.1586/17474086.2014.960385>
111. Marlar, R. A., Clement, B., & Gausman, J. (2017). Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 43(3), 253–260. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581128>
112. Martins, J. G., Biggio, J. R., & Abuhamad, A. (2020). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(4), B2–B17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
113. Mascarenhas, M., Jevé, Y., Polanski, L., Sharpe, A., Yasmin, E., & Bhandari, H. M. (2022). Management of recurrent implantation failure: British Fertility Society policy and practice guideline. *Human Fertility*, 25(5), 813–837. <https://doi.org/10.1080/14647273.2021.1905886>

114. Méan, M., Limacher, A., Stalder, O., Angelillo-Scherrer, A., Alberio, L., Fontana, P., Beer, H.-J., Rodondi, N., Lämmle, B., & Aujesky, D. (2017). Do Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations Predict Recurrent Venous Thromboembolism in Older Patients? *The American Journal of Medicine*, *130*(10), 1220.e17-1220.e22. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.026>
115. Melis, F., Vandenbrouke, J. P., Büller, H. R., Colly, L. P., & Bloemenkamp, K. W. M. (2004). Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *191*(3), 825–829. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.004>
116. Middeldorp, S. (2016). Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology*, *2016*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>
117. Middeldorp, S. (2023). Indicators of hypercoagulability and recurrent venous thromboembolism in the elderly: rethinking age and thrombophilia. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *7*(1), 100056. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100056>
118. Mihai, B. M., Salmen, T., Cioca, A. M., & Bohîltea, R. E. (2023). The Proper Diagnosis of Thrombophilic Status in Preventing Fetal Growth Restriction. *Diagnostics*, *13*(3). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030512>
119. Mihai, B.-M., Salmen, T., Cioca, A.-M., & Bohîltea, R.-E. (2023). The Proper Diagnosis of Thrombophilic Status in Preventing Fetal Growth Restriction. *Diagnostics*, *13*(3), 512. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030512>
120. Miljic, P., Gvozdenov, M., Takagi, Y., Takagi, A., Pruner, I., Dragojevic, M., Tomic, B., Bodrozic, J., Kojima, T., Radojkovic, D., & Djordjevic, V. (2017). Clinical and biochemical characterization of the prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into the antithrombin resistance mechanism.

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(4), 670–677.

<https://doi.org/10.1111/jth.13618>

121. Miyata, T., Maruyama, K., Banno, F., & Neki, R. (2016). Thrombophilia in East Asian countries: are there any genetic differences in these countries? *Thrombosis Journal*, 14(S1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0109-x>

122. Montagnana, M., Lippi, G., & Danese, E. (2017). An overview of thrombophilia and associated laboratory testing. *Methods in Molecular Biology*, 1646, 113–135. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_9)

123. Moore, G. W., Van Cott, E. M., Cutler, J. A., Mitchell, M. J., & Adcock, D. M. (2019). Recommendations for clinical laboratory testing of activated protein C resistance; communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(9), 1555–1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14532>

124. Morelli, V. M., Lijfering, W. M., Bos, M. H. A., Rosendaal, F. R., & Cannegieter, S. C. (2017). Lipid levels and risk of venous thrombosis: results from the MEGA-study. *European Journal of Epidemiology*, 32(8), 669–681. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0251-1>

125. Mutlu, I., Mutlu, M. F., Biri, A., Bulut, B., Erdem, M., & Erdem, A. (2015). Effect of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 26(3), 267–273. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000219>

126. Nacea, J. G., Rotaru, I., Patrascu, A. M., & Cernea, N. (2018). Therapeutic Options in Pregnant Women with Thrombophilia Depending on the Genetic Mutations- a Prospective Study. *Current Health Sciences Journal*, 44(3), 288–293. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.03.13>

127. Nahas, R., Saliba, W., Elias, A., & Elias, M. (2018). The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation.

ationtherapyforthePreventionofMiscarriages.

*ClinicalandAppliedThrombosis/Hemostasis*, 24(1), 122–128.  
<https://doi.org/10.1177/1076029616675967>

128. Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., Lobo, T. F., Peixoto, A. B., & Araujo Júnior, E. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1061–1077.  
<https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>

129. Negrini, S., Pappalardo, F., Murdaca, G., Indiveri, F., & Puppo, F. (2017). The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clinical and Experimental Medicine*, 17(3), 257–267.  
<https://doi.org/10.1007/s10238-016-0430-5>

130. Ng, V. L. (2009). Prothrombin Time and Partial Thromboplastin Time Assay Considerations. *Clinics in Laboratory Medicine*, 29(2), 253–263.  
<https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.05.002>

131. Nowak-Göttl, U., van Ommen, H., & Kenet, G. (2018). Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thrombosis Research*, 164, 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.136>

132. Obayashi, T., Kagaya, Y., Aoki, Y., Tadaka, S., & Kinoshita, K. (2019). COXPRESdb v7: a gene coexpression database for 11 animal species supported by 23 coexpression platforms for technical evaluation and evolutionary inference. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D55–D62. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1155>

133. Olson, J. D. (2015). D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. In *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 69, pp. 1–46).  
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.12.001>

134. Ormsher, L., Simcox, L. E., Tower, C., & Greer, I. A. (2017). ‘To test or not to test’, the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstetric Medicine*, 10(2), 61–66. <https://doi.org/10.1177/1753495X17695696>

135. Oughtred, R., Stark, C., Breitkreutz, B.-J., Rust, J., Boucher, L., Chang, C., Kolas, N., O'Donnell, L., Leung, G., McAdam, R., Zhang, F., Dolma, S., Willems, A., Coulombe-Huntington, J., Chatr-aryamontri, A., Dolinski, K., & Tyers, M. (2019). The BioGRID interaction database: 2019 update. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D529–D541. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1079>

136. Palareti, G., Legnani, C., Antonucci, E., Cosmi, B., Poli, D., Testa, S., Tosetto, A., Ageno, W., Falanga, A., Ferrini, P. M., Pengo, V., Prandoni, P., Prisco, D., Ghirarduzzi, A., Veropalumbo, M. R., Ugolotti, M. C., Erba, N., De Micheli, V., Paoletti, O., ... Silingardi, M. (2020). D-dimer testing, with gender-specific cutoff levels, is of value to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly patients of both genders: a post hoc analysis of the DULCIS study. *Internal and Emergency Medicine*, *15*(3), 453–462. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02216-y>

137. Parakh, R. S., & Sabath, D. E. (2019). Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, *3*(5), 870–882. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.025734>

138. Park, S. H., Jang, S., Park, C. J., & Chi, H. S. (2016). Clinical Application of Revised Laboratory Classification Criteria for Antiphospholipid Antibody Syndrome: Is the Follow-Up Interval of 12 Weeks Instead of 6 Weeks Significantly Useful? *BioMed Research International*, *2016*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/2641526>

139. Perés Wingeyer, S., Aranda, F., Udry, S., Latino, J., & de Larrañaga, G. (2019). Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Medicina Clinica*, *152*(7), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.019>

140. Pesantez, J. E., Alghamdi, F., Sabu, S., Mahinthakumar, G., & Berglund, E. Z. (2022). Using a digital twin to explore water infrastructure impacts during the COVID-19 pandemic. *Sustainable Cities and Society*, *77*, 103520. <https://doi.org/10.1016/j.scs.2021.103520>

141. Piñero, J., Bravo, À., Queralt-Rosinach, N., Gutiérrez-Sacristán, A., Deu-Pons, J., Centeno, E., García-García, J., Sanz, F., & Furlong, L. I. (2017). DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Research*, *45*(D1), D833–D839. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
142. Polat, M., Biberoglu, E. H., Güler, İ., & Biberoglu, Ö. K. (2016). Coexistence of preeclampsia and inherited thrombophilia in Turkish pregnant women. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *46*(4), 1094–1100. <https://doi.org/10.3906/sag-1502-132>
143. Pritchard, A. M., Hendrix, P. W., & Paidas, M. J. (2016). Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, *59*(3), 487–497. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226>
144. Rauscher, B., Heigwer, F., Henkel, L., Hielscher, T., Voloshanenko, O., & Boutros, M. (2018). Toward an integrated map of genetic interactions in cancer cells. *Molecular Systems Biology*, *14*(2). <https://doi.org/10.15252/msb.20177656>
145. Reshetnikov, E., Zarudskaya, O., Polonikov, A., Bushueva, O., Orlova, V., Krikun, E., Dvornyk, V., & Churnosov, M. (2017). Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *43*(7), 1139–1144. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
146. Rhéaume, M., Weber, F., Durand, M., & Mahone, M. (2016). Pregnancy-related venous thromboembolism risk in asymptomatic women with antithrombin deficiency. *Obstetrics and Gynecology*, *127*(4), 649–656. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001347>
147. Roberge, S., Demers, S., Nicolaidis, K. H., Bureau, M., Côté, S., & Bujold, E. (2016). Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis.

- Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47(5), 548–553.  
<https://doi.org/10.1002/uog.15789>
148. Rodger, M. A., Walker, M. C., Smith, G. N., Wells, P. S., Ramsay, T., Langlois, N. J., Carson, N., Carrier, M., Rennicks White, R., Shachkina, S., & Wen, S. W. (2014). Isthrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(4), 469–478. <https://doi.org/10.1111/jth.12509>
149. Roeters Van Lennep, J. E., Meijer, E., Klumper, F. J. C. M., Middeldorp, J. M., Bloemenkamp, K. W. M., & Middeldorp, S. (2011). Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(3), 473–480. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04186.x>
150. Saccone, G., Berghella, V., Maruotti, G. M., Ghi, T., Rizzo, G., Simonazzi, G., Rizzo, N., Facchinetti, F., Dall'Asta, A., Visentin, S., Sarno, L., Xodo, S., Bernabini, D., Monari, F., Roman, A., Eke, A. C., Hoxha, A., Ruffatti, A., Schuit, E., & Martinelli, P. (2017). Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(5), 525.e1-525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
151. Said, J. M., Higgins, J. R., Moses, E. K., Walker, S. P., Monagle, P. T., & Brennecke, S. P. (2012). Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: A case-control study in an Australian population. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(2), 250–255. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x>
152. Samuel, S., Allison, T. A., Sharaf, S., Yau, G., Ranjbar, G., Mckaig, N., Nguyen, A., Escobar, M., & Choi, H. A. (2016). Antifactor Xa levels vs. activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. A

pilot study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(5), 499–502.  
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12415>

153. Scheres, L. J. J., Bistervels, I. M., & Middeldorp, S. (2019). Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Reviews*, 33, 82–97.  
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001>

154. Sebesvari, Z., Renaud, F. G., Haas, S., Tessler, Z., Hagenlocher, M., Kloos, J., Szabo, S., Tejedor, A., & Kuenzer, C. (2016). A review of vulnerability indicators for delta social–ecological systems. *Sustainability Science*, 11(4), 575–590. <https://doi.org/10.1007/s11625-016-0366-4>

155. Senegas, S., Furno, A., Palmas, P., & Simon, J. (2023). Framework for the Analysis and Enhancement of the Accessibility of Large-Scale Urban Transit Networks: A Data-Driven Study for the City of Lyon, France. *Transportation Research Record: Journal of the Transportation Research Board*, 036119812311729. <https://doi.org/10.1177/03611981231172939>

156. Shen, Y. M., Tsai, J., Taiwo, E., Gavva, C., Yates, S. G., Patel, V., Frenkel, E., & Sarode, R. (2016). Analysis of thrombophilia testing practices at an academic center: A proposal for appropriate testing to reduce harm and cost. *PLoS ONE*, 11(5), e0155326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155326>

157. Silver, R. M., & Warren, J. E. (2006). Preconception counseling for women with thrombophilia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 49(4), 906–919. <https://doi.org/10.1097/01.grf.0000211959.53498.a4>

158. Simcox, L., Ormesher, L., Tower, C., & Greer, I. (2015). Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 28418–28428. <https://doi.org/10.3390/ijms161226104>

159. Simeone, R., Giacomello, R., Bruno, G., Parco, S., Maximova, N., Martinelli, M., Zito, G., Luppi, S., Cervi, G., & Ricci, G. (2017). Thrombogenesis in Thrombophilic Pregnancy: Evaluation of Low-Molecular-

- WeightHeparinProphylaxis. *ActaHaematologica*, 137(4), 201–206.  
<https://doi.org/10.1159/000467385>
160. Singh, S., Houg, A. K., & Reed, G. L. (2019). Venousstasis-inducedfibrinolysispreventsthrombosisinmice: Roleof A2-antiplasmin. *Blood*, 134(12), 970–978. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000049>
161. Skeith, L., & Rodger, M. (2017). Anticoagulantstopreventrecurrentplacenta-mediatedpregnancycomplications: Isittimetoputtheneedlesaway? *ThrombosisResearch*, 151, S38–S42. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30065-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30065-8)
162. Skeith, L., Carrier, M., Kaaja, R., Martinelli, I., Petroff, D., Schleußner, E., Laskin, C. A., & Rodger, M. A. (2016). A meta-analysisoflow-molecular-weightheparintopreventpregnancylossinwomenwithinheritedthrombophilia. *Blood*, 127(13), 1650–1655. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-626739>
163. Skelley, J. W., White, C. W., & Thomason, A. R. (2017). The useofdirector al anticoagulantsin inheritedthrombophilia. *Journal ofThrombosisandThrombolysis*, 43(1), 24–30. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1428-2>
164. Spychalska-Zwolińska, M., Zwoliński, T., Mieczkowski, A., & Budzyński, J. (2015). Thrombophiliadiagnosis: A retrospectiveanalysisof a single-centerexperience. *BloodCoagulationandFibrinolysis*, 26(6), 649–654. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000332>
165. Stevens, S. M., Woller, S. C., Bauer, K. A., Kasthuri, R., Cushman, M., Streiff, M., Lim, W., & Douketis, J. D. (2016). Guidancefortheevaluationandtreatmentofhereditaryandacquiredthrombophilia. *Journal ofThrombosisandThrombolysis*, 41(1), 154–164. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1>
166. Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefitsandlimitationsofgenome-wideassociationstudies. *Nature ReviewsGenetics*, 20(8), 467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>

167. Tam, W. H., Ng, M. H. L., Yiu, A. K. W., Lau, K. M., Cheng, G. Y. M., & Li, C. Y. (2012). Thrombophilia among Chinese women with venous thromboembolism during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 73(3), 183–188. <https://doi.org/10.1159/000331648>
168. Tan, M. Y., Poon, L. C., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Greco, E., Papaioannou, G., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2018). Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(1), 52–59. <https://doi.org/10.1002/uog.19077>
169. Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Cuadrado, M. J., Dörner, T., Ferrer-Oliveras, R., Hambly, K., Khamashta, M. A., King, J., Marchiori, F., Meroni, P. L., Mosca, M., Pengo, V., Raio, L., Ruiz-Irastorza, G., Shoenfeld, Y., ... Ward, M. M. (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(10), 1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
170. Trasca, L. F., Patrascu, N., Bruja, R., Munteanu, O., Cirstoiu, M., & Vinereanu, D. (2019). Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *American Journal of Therapeutics*, 26(3), E364–E374. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000985>
171. Trasca, L. F., Poenaru, E., Patrascu, N., Bruja, R., Munteanu, O., Cirstoiu, M., & Vinereanu, D. (2019). Left Ventricular Systolic Function in Pregnant Women with Inherited Thrombophilia. *Maedica*, 14(3), 196–202.
172. Trégouët, D. A., & Morange, P. E. (2018). What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next gene

rationsequencingtechnologies. *British Journal ofHaematology*, 180(3), 335–345.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.15004>

173. Tremblay, D., Naymagon, L., Troy, K., Cromwell, C., Edwards, C., Schiano, T., Kremyanskaya, M., & Mascarenhas, J. (2020). The utilityofthrombophilic testing in patients with newly diagnosed portal vein thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 31(3), 213–218.  
<https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000901>

174. Turnbull, C., Scott, R. H., Thomas, E., Jones, L., Murugaesu, N., Pretty, F. B., Halai, D., Baple, E., Craig, C., Hamblin, A., Henderson, S., Patch, C., O’Neill, A., Devereaux, A., Smith, K., Martin, A. R., Sosinsky, A., McDonagh, E. M., Sultana, R., ... Caulfield, M. J. (2018). The 100 000 Genomes Project: Bringing whole genome sequencing to the NHS. *BMJ (Online)*, 361, k1687.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.k1687>

175. Undas, A., & Góralczyk, T. (2016). Direct Oral Anticoagulants in Patients with Thrombophilia: Challenges in Diagnostic Evaluation and Treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(6), 1321–1330.  
<https://doi.org/10.17219/acem/65853>

176. Undas, A., Windyga, J., Podolak-Dawidziak, M., Klukowska, A., Zdziarska, J., Chojnowski, K., Łętowska, M., Łaguna, P., Treliński, J., Musiał, J., Urański, T., Mital, A., & Młynarski, W. (2022). Congenital/inherited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022. *Journal of Transfusion Medicine*, 15(3), 171–182. <https://doi.org/10.5603/JTM.2022.0014>

177. Van Cott, E. M., Khor, B., & Zehnder, J. L. (2016). Factor V Leiden. *American Journal of Hematology*, 91(1), 46–49. <https://doi.org/10.1002/ajh.24222>

178. Vargas, J., & Paneque, P. (2019). Challenges for the Integration of Water Resource and Drought-Risk Management in Spain. *Sustainability*, 11(2), 308.  
<https://doi.org/10.3390/su11020308>

179. Voicu, D., Munteanu, O., Gherghiceanu, F., Arsene, L., Bohiltea, R., Gradinaru, D., & Cirstoiu, M. (2020). Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8747>
180. Wang, H., Rosendaal, F. R., Cushman, M., & van Hylckama Vlieg, A. (2021). Procoagulant factor levels and risk of venous thrombosis in the elderly. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(1), 186–193. <https://doi.org/10.1111/jth.15127>
181. Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Krętowski, A. J., & Posmyk, R. (2020). Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. *BMC Medical Genetics*, 21(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01136-5>
182. Whitman-Purves, E., Coons, J. C., Miller, T., DiNella, J. V., Althouse, A., Schmidhofer, M., & Smith, R. E. (2018). Performance of Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring Using Multiple Nomograms. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(2), 310–316. <https://doi.org/10.1177/1076029617741363>
183. Winter, W. E., Flax, S. D., & Harris, N. S. (2017). Coagulation testing in the core laboratory. *Lab Medicine*, 48(4), 295–313. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx050>
184. Wolski, H., Barlik, M., Drews, K., Klejewski, A., Kurzawińska, G., Ożarowski, M., Łowicki, Z., & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2017). Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population. *Ginekologia Polska*, 88(7), 385–392. <https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0072>
185. Wu, P., An, M., Zou, H.-R., Zhong, C.-Y., Wang, W., & Wu, C.-P. (2020). A robust semi-supervised NMF model for single cell RNA-seq data. *PeerJ*, 8, e10091. <https://doi.org/10.7717/peerj.10091>
186. Xu, J., Chen, D., Tian, Y., Wang, X., & Peng, B. (2022). Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/4308470>

187. Yang, Z., Barroca, B., Bony-Dandrieux, A., & Dolidon, H. (2022). Resilience Indicator of Urban Transport Infrastructure: A Review on Current Approaches. *Infrastructures*, 7(3), 33. <https://doi.org/10.3390/infrastructures7030033>
188. Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E. E. L. O., Goddijn, M., & van der Hoorn, M. L. P. (2019). Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(3), 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.008>
189. Yu, Y., & Feng, X.-H. (2019). TGF- $\beta$  signaling in cell fate control and cancer. *Current Opinion in Cell Biology*, 61, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.07.007>
190. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2021). Analysis of the State of Platelet Aggregation in Pregnant Women With Thrombophilia and Burdened Obstetric History. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 9(4), 416–422. [https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9\(4\):416-422](https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9(4):416-422)
191. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2022). Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia. *Ukrains'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu*, 7(1), 91–97. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.091>
192. Zemet, R., Dulitzki, M., Baum, M., Ofer Friedman, H., Morag, I., & Simchen, M. J. (2021). Early-onset preeclampsia – The impact of antiphospholipid antibodies on disease severity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 263, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.006>
193. Zhang, Y., He, X., Xiong, X., Chuan, J., Zhong, L., Chen, G., & Yu, D. (2019). The association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and birth defects and adverse pregnancy outcomes. *Prenatal Diagnosis*, 39(1), 3–9. <https://doi.org/10.1002/pd.5396>
194. Ziakas, P. D., Poulou, L. S., Pavlou, M., & Zintzaras, E. (2015). Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: A meta-

analysisofgeneticrisk. *European Journal of ObstetricsandGynecologyandReproductiveBiology*, 191, 106–111.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.005>

195. Zitnik, M., Nguyen, F., Wang, B., Leskovec, J., Goldenberg, A., &Hoffman, M. M. (2019). Machine learningforintegratingdatainbiologyandmedicine: Principles, practice, andopportunities. *Information Fusion*, 50, 71–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.inffus.2018.09.012>

196. Грищенко В.В., Залюбовська О.І., Тюпка Т.І. Визначення гомоцистеїну у вагітних на першому триместрі як маркера ризику тромбофілії. Збірник матеріалів науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лабораторної медицини» IV міжвузівська науково-практична конференція для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів. «Сучасні проблеми лабораторної медицини» м. Харків 2020 р. С. 42-43.

197. Дука, Ю. М. (2018). Maternalthrombophiliaas a predictoroftheonsetofobstetriccomplicationsandperinatallossesinwomenwithlossofregnancy, dependingonbodyweight. *ReproductiveEndocrinology*, 0(42), 68–74.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>

198. Залюбовська, О. І., & Грищенко, В. В. (2022). Стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. *Міжнародний медичний журнал*, 1, 35–38.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-7>

**ДОДАТКИ**

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2021). Analysis of the State of Platelet Aggregation in Pregnant Women With Thrombophilia and Burdened Obstetric History. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 9(4), 416–422. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):416-422](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):416-422) (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Залюбовська, О. І., & Грищенко, В. В. (2022). Стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. *Міжнародний медичний журнал*, 1, 35–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-7> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. Zalyubovska, O. I., & Hryshchenko, V. V. (2022). Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia. *Ukrains'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu*, 7(1), 91–97. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.091> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

4. Грищенко В.В., Залюбовська О.І., Тюпка Т.І. Визначення гомоцистеїну у вагітних на першому триместрі як маркера ризику тромбофілії. Збірник матеріалів науково-практичної онлайн конференції з

міжнародною участю «Актуальні питання лабораторної медицини» ІV міжвузівська науково-практична конференція для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів. «Сучасні проблеми лабораторної медицини» м. Харків 2020 р. С. 42-43 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:32:36 28.12.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація Грищенко В.В..pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 965.0 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація Грищенко В.В..pdf

Розмір файлу без підпису: 1.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ГРИЩЕНКО ВАЛЕРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

П.І.Б.: ГРИЩЕНКО ВАЛЕРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3378609987

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:32:35 28.12.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000002CBE3A0133F6AC04

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований