

Abstract

**Olha I. Zalyubovska,
Valeriya V. Hryshchenko,**

*Department of Clinical Laboratory
Diagnostics, Kharkiv National
Medical University, Kharkiv,
Ukraine*

**ANALYSIS OF THE STATE OF PLATELET AGGREGATION IN
PREGNANT WOMEN WITH THROMBOPHILIA AND
BURDENED OBSTETRIC HISTORY**

The analysis of platelet aggregation in pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history was performed. It has been determined that the development of adverse effects of pregnancy is significantly influenced by conditions such as placental abruption, fetal growth retardation, preeclampsia and fetal death, which are provoked by an abnormal vascular network of the placenta and hemostasis disorders caused by various thromboembolic disorders due to thrombophilia. Therefore, in recent years, the problem of thrombophilia has attracted much attention as a risk factor for pregnancy complications caused by various thromboembolic disorders, which are responsible for preeclampsia, fetoplacental insufficiency, fetal growth retardation and fetal loss, and others.

Given the above, the aim of the work was to analyze the state of platelet aggregation of pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history.

To achieve this goal, a study of pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history was conducted: 137 pregnant women, which were divided into two study groups – the main group, which included 101 pregnant women with a burdened obstetric history and thrombophilia, and the control group, which included 36 pregnant women with a burdened obstetric history without thrombophilia.

The analysis of platelet aggregation of pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history was performed. It was found that the degree of platelet aggregation with the addition of an inducer of adenosine diphosphate at a concentration of 0.0625 prevailed in the control group as compared with pregnant women with thrombophilia (26.3 [24.3; 28.4] % and 21,4 [14,6; 31,1] % in contrast to the aggregation time and its speed (which were lower in the controls (58.0 [54.0; 72.0] s and 22.9 [20.4; 24.9] min) as compared with the main group (71.0 [48.0; 530.5] s) (and 26.5 [14.5; 38.3] min)). It was found that at a concentration of adenosine diphosphate of 0.125, all indicators of platelet aggregation prevailed in the main group (degree of aggregation (35.4 [25.6; 52.5] %; $U = 1236.0$; $p = 0.004$), its time (115.0 [47.0; 324.0] s; $U = 1623.5$; $p = 0.341$) and speed (45.2 [32.1; 57.5] min; $U = 968.5$; $p < 0.001$) compared to the controls (30.1 [26.7; 31.2] %, 84,0 [78.0; 103.5] s and 26.4 [30.4; 35.8] min). It was determined that the concentration of adenosine diphosphate of 0.250 caused an increase in the aggregation time

in the control group as compared to the main group (225.5 [196.5; 269.3] s and 181.0 [57.0; 347.0] s; $U = 1554.5$; $p = 0,198$) in contrast to the degree [43,3 [39,6; 48.8] % and 51.1 [35.4; 63.8] %; $U = 1417.0$; $p = 0.050$) and aggregation rates (57.8 [42.8; 67.0] min and 40.1 [34.4; 47.9] min; $U = 786.5$; $p < 0.001$). It was also found that the maximum concentration of adenosine diphosphate (0.500) caused a significant ($U = 11178.0$; $p = 0.002$) increase in the aggregation time in the controls (329.0 [269.5; 390.0] s) compared to the main group (211.0 [72.5; 381.0] s) in contrast to the degree and rate of aggregation [51.9 [50.1; 54.3] %; $U = 1606.5$; $p = 0.300$ and 42.7 (38.8; 49.4) min; $U = 923.5$; $p < 0.001$ and 55.1 [38.6; 69.0] % and 63.6 [44.7; 72.6] min).

Keywords: pregnant women, burdened obstetric history, thrombophilia, platelet aggregation, ADP inducer.

Corresponding author:

Valeriya V. Hryshchenko, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
e-mail: alex_mischenko1976@ukr.net

Резюме

Ольга І. Залюбовська,
Валерія В. Грищенко,

Кафедра клінічної лабораторної діагностики, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

АНАЛІЗ СТАНУ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ВАГІТНИХ ІЗ ТРОМБОФІЛІЯМИ ТА ОБТЯЖЕНИМ АКУШЕРСЬКИМ АНАМНЕЗОМ

В роботі проведено аналіз стану агрегації тромбоцитів вагітних жінок із тромбофіліями та обтяженим акушерським анамнезом. Було визначено, що на розвиток негативних наслідків вагітності значно впливають такі стани, як відшарування плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, прееклампсія та внутрішньоутробна загибель плода; які цілковито провокуються аномальною судинною мережею плаценти і порушеннями гемостазу, що викликані різноманітними тромбоемболічними розладами через тромбофілію. Тому, останніми роками проблема тромбофілій привертає велику увагу фахівців як фактор ризику розвитку ускладнень вагітності, що спровоковані різноманітними тромбоемболічними розладами, які відповідальні за прееклампсію, фетоплацентарну недостатність, затримку внутрішньоутробного розвитку плоду та його втрату й інше.

З огляду на вищевказане, метою роботи постало проведення аналізу стану агрегації тромбоцитів вагітних жінок із тромбофілією та обтяженим акушерським анамнезом.

Для досягнення мети роботи було проведено дослідження вагітних жінок із тромбофілією та обтяженим акушерським анамнезом: 137 вагітних жінок, яких було розподілено на дві досліджувані групи: основну, у яку увійшла 101 вагітна жінка з обтяженим акушерським анамнезом і тромбофілією і контрольну, до якої було віднесено 36 вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом без тромбофілії.

За результатами роботи вірогідно ($U = 1429,5$; $p = 0,057$) було встановлено, що ступінь агрегації тромбоцитів за додавання індуктору аденозиндифосфату концентрацією 0,0625 переважав в контролі порівняно з вагітними з тромбофілією (26,3 [24,3; 28,4] % та 21,4 [14,6; 31,1] % на відміну від часу агрегації та її швидкості (нижчі в контролі (58,0 [54,0; 72,0] с та 22,9 [20,4; 24,9] хв.) порівняно з основною групою (71,0 [48,0; 530,5] с та 26,5 [14,5; 38,3] хв.)). Було

констатовано, що при концентрації аденозиндифосфату 0,125 всі показники агрегації тромбоцитів переважали в основній групі (ступінь агрегації (35,4 [25,6; 52,5] %; $U = 1236,0$; $p = 0,004$), її час (115,0 [47,0; 324,0] с; $U = 1623,5$; $p = 0,341$) та швидкість (45,2 [32,1; 57,5] хв.; $U = 968,5$; $p < 0,001$) порівняно з контролем (30,1 [26,7; 31,2] %, 84,0 [78,0; 103,5] с і 26,4 [30,4; 35,8] хв.). Було визначено, що концентрація аденозиндифосфату 0,250 викликала перевагу часу агрегації в групі контролю порівняно з основною (225,5 [196,5; 269,3] с і 181,0 [57,0; 347,0] с; $U = 1554,5$; $p = 0,198$) на відміну від ступеня (43,3 [39,6; 48,8] % і 51,1 [35,4; 63,8] %; $U = 1417,0$; $p = 0,050$) та швидкості (57,8 [42,8; 67,0] хв. й 40,1 [34,4; 47,9] хв.; $U = 786,5$; $p < 0,001$) агрегації. Також було з'ясовано, що максимальна концентрація аденозиндифосфату (0,500) викликала вірогідне ($U = 11178,0$; $p = 0,002$) переважання часу агрегації в контролі (329,0 [269,5; 390,0] с) порівняно з основною (211,0 [72,5; 381,0] с) групою на відміну від ступеня та швидкості агрегації (відповідно 51,9 [50,1; 54,3] %; $U = 1606,5$; $p = 0,300$ та 42,7 [38,8; 49,4] хв.; $U = 923,5$; $p < 0,001$ й 55,1 [38,6; 69,0] % і 63,6 [44,7; 72,6] хв.).

Ключові слова: вагітні жінки, обтяжений акушерський анамнез, тромбофілії, агрегація тромбоцитів, індуктор АДФ.

Автор, відповідальний за листування:

Валерія В. Грищенко, кафедра клінічної лабораторної діагностики, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
e-mail: alex_mischenko1976@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Zalyubovska OI, Hryshchenko VV. [Analysis of the state of platelet aggregation in pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history]. *EUMJ*. 2021;9(4):416-422
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):416-422](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):416-422)

Introduction/Вступ

Проблема невиношування вагітності є досить нагальною для багатьох світових науковців. На негативні наслідки вагітності значно впливають такі стани, як відшарування плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, прееклампсія та внутрішньоутробна загибель плода; які цілковито провокуються аномальною судинною мережею плаценти і порушеннями гемостазу [1], що викликані різноманітними тромбоемболічними розладами через тромбофілію (ТФ). Тому, останніми роками ТФ привертає велику увагу фахівців як фактор ризику розвитку ускладнень вагітності. [2–5], що спровоковані різноманітними тромбоемболічними розладами, які відповідальні за прееклампсію, фетоплацентарну недостатність, затримку внутрішньоутробного розвитку плоду та його втрату й інш. [6–9]. На сьогодні вже доведено вірогідний взаємозв'язок між антифосфоліпідними антитілами та втратою вагітності, але, переконливих даних щодо інших факторів ризику розвитку тромбозу менш достатньо. Вчені при-

пускають взаємозв'язок тромбозу з дефіцитом антитромбіну, гіпергомоцистеїнемією та фактором V Лейдена й варіаціями протромбіну G20210A і дефіцитом білка S [1]. За припущеннями науковців, близько 65,0 % усіх випадків негативних наслідків вагітності у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, прееклампсії і відшарувань плаценти провокуються ТФ [4, 10], а 60,0 % таких наслідків спровоковані спадковою ТФ і викликаними нею ідеопатичними тромбоемболічними випадками [6], через що при наявності у вагітних ТФ їх відносять до групи підвищеного ризику [11].

Усі ТФ спровоковані спадковими та набутими станами, що викликають різноманітні тромбоемболічні розлади. Набуті стани мають незначну поширеність (по 3,0 % хворих із дефіцитом SC білку та анти тромбіну); а спадкові частіш за все визначаються трьома основними причинами: стійкість до активованого протеїну С через мутацію аденін-506-гуаніну (A506G) в факторі V Лейдена (20,0–30,0 % усіх випадків венозної тромбоемболії), мутація гуаніну 20210

аденіну (G20210A) в протромбіну, гомозиготність мутації цитозину 677 тиміну (C677T) в метілететрагідрофолатредуктазі (MTHFR) [3, 7, 12–14]. Спадкові тромбофілії в результаті призводять до зниження продукування білків системи гемостазу або їх функцій [15].

Спадкові тромбофілії, викликані генетичними порушеннями пов'язані зі стимуляцією прокоагулянтної або зниженням антикоагулянтної ланок гемостазу [5, 6, 14, 15]. Вищезазначені ТФ відносяться до групи так званих первинних ТФ, а до вторинних відносять ТФ, викликані онкологічною патологією та терапією оральними контрацептивами, гепарин-індуковану тромбоцитопенію, антифосфоліпідний синдром і таке інше [16].

Матеріали та методи дослідження. При проведенні аналізу стану агрегації тромбоцитів (АТ) вагітних жінок із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом усіх обстежених (137 вагітних жінок) було розподілено на дві досліджувані групи: основну (ОГ), у яку увійшла 101 вагітна жінка з обтяженим акушерським анамнезом і ТФ і контрольну (КГ), до якої було віднесено 36 вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом без ТФ.

ОГ склали жінки з анамнестично визначеним синдромом втрати плода (один та більше самовільних викиднів після 10 тижнів вагітності, включаючи вагітність, що не розвивається); антенатальною чи неонатальною смертю плода (як ускладнення передчасних пологів, пізнього гестозу (пreeклампсії) або плацентарних порушень); три чи більше мимовільних викиднів на преембріональній (ранній ембріональній) стадії, при відсутності будь-яких причин невиношування вагітності та наявністю діагностованої генетично детермінованої чи набутої форми ТФ і обтяженого родинного тромботичного анамнезу. Діагноз ТФ визначали за допомогою лабораторних критеріїв (спадкові тромбофілії за дослідженням поліморфізму генів фолатного циклу: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G; діагностичні критерії антифосфоліпідного синдрому: присутність вовчукового антикоагулянта; IgG чи М до кардіоліпіну (більше за 40 MPL/мл чи за 99-й перцентиль порівняно з нормою), до β 2-глікопротеїну I (більше за 99-й перцентиль порівняно з нормою). Для встановлення діагнозу ТФ було достатньо 1-го клінічного та 1-го лабораторного критеріїв.

Ступінь, час та швидкість АТ проводили за допомогою 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 каналний коагулометр-агрегометр SC-40 фірми «Steellex» (Китай). 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 каналному коагулометр-агрегометрі SC-40 фірми «Steellex» (Китай).

Медико-статистичний аналіз отриманих даних було проведено за допомогою пакета прикладних програм: Microsoft Excel 2013, Statsoft Statistica 10.0 для Windows. Розподіл кількісних ознак виконано за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov–Smirnov & Lilliefors test for normality) й Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk's test of normality). За отриманими результатами виявлено значні відмінності від нормального характеру розподілу, тому подальші розрахунки проведено за допомогою непараметричних медико-статистичних методів.

Отримані кількісні характеристики нами представлено у вигляді: медіана та нижня та верхня границі зустрічаємості ознаки (Me [LQ; UQ]). Вірогідність відмінностей отриманих кількісних ознак в двох взаємозалежних групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test). Порогова величина рівня вірогідності усіх розрахованих ознак була прийнята за 0,05 ($p = 0,05$) з визначенням точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми.

Результати дослідження. За отриманими результатами стану АТ вагітних із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом (табл. 1) було визначено, що ступінь АТ за додавання індуктору аденозиндифосфату (АДФ) 0,0625 на межі вірогідності ($U = 1429,5$; $p = 0,057$) мала тенденцію переважання в КГ вагітних жінок порівняно з ОГ: відповідно 26,3 [24,3; 28,4] % та 21,4 [14,6; 31,1] %. При цьому, медіанний час настання агрегації та її швидкість були нижчими в групі контролю ніж серед жінок ОГ: відповідно 58,0 [54,0; 72,0] с та 71,0 [48,0; 530,5] с і 22,9 [20,4; 24,9] хв. та 26,5 [14,5; 38,3] хв. Отриманні значення мали рівень тенденції ($U = 1469,0$; $p = 0,088$ та $U = 1683,0$; $p = 0,564$) – табл. 1.

Таблиця 1– Характеристика показників АТ серед обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (Me [LQ; UQ])

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

При збільшенні концентрації індуктору АДФ в обох групах відмічалось й збільшення показників АТ (ступеня, часу та швидкості) з деякими змінами тенденцій їх різниці між КГ та ОГ. Так, при концентрації АДФ 0,125 усі показники АТ переважали в ОГ: вірогідно (U = 1236,0; p = 0,004) ступінь АТ (35,4 [25,6; 52,5] %) та (U = 968,5; p < 0,001) швидкість (45,2 [32,1; 57,5] хв.) і на рівні тенденцій (U = 1623,5; p = 0,341) час агрегації (115,0 [47,0; 324,0] с) порівняно з КГ: відповідно 30,1 [26,7;31,2] %; 84,0 [78,0; 103,5] с та 26,4 [30,4; 35,8] хв. – табл. 1.

Слід вказати, що зі збільшенням концентрації індуктора АДФ до 0,250 в групі контролю невірогідно (U = 1554,5; p = 0,198) став переважати час АТ (225,5 [196,5; 269,3] с) порівно з групою жінок із ТФ (181,0 [57,0; 347,0] с). Показники ж ступеня та швидкості агрегації вірогідно (відповідно U = 1417,0; p = 0,050 і U = 786,5; p < 0,001) переважали в ОГ (відповідно 51,1 [35,4; 63,8] % та 57,8 [42,8; 67,0] хв.) порівняно з контролем (відповідно 43,3 [39,6; 48,8] % й 40,1 [34,4; 47,9] хв.) – табл. 1.

При максимальній концентрації АДФ у дослідженні (0,500) тенденції щодо переважання часу АТ в КГ повторювали результати, отримані при концентрації індуктора АДФ 0,250. Так, вірогідно (U = 11178,0; p = 0,002) час АТ в КГ

склав 329,0 [269,5; 390,0] с. порівняно з ОГ (211,0 [72,5; 381,0] с); а медіанні рівні ступеня та швидкості в КГ були нижчими (відповідно 51,9 [50,1; 54,3] %; U = 1606,5; p = 0,300 та 42,7 [38,8; 49,4] хв.; U = 923,5; p < 0,001) на відміну від ОГ (відповідно 55,1 [38,6; 69,0] % й 63,6 [44,7; 72,6] хв.) – табл. 1.

Обговорення отриманих результатів. Отримані нами результати цілком підтверджуються й дослідженнями інших вчених, які дослідили вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду та пологів без морфологічних ознак плацентарної дисфункції й групу пацієнток з ускладненим перебігом вагітності з порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин через тромболітичні розлади та встановили переважання рівня АДФ-індукованої АТ в групі з порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин. Причому, в підгрупі з загрозою переривання вагітності та передчасних пологів ці рівні вірогідно (p < 0,05) переважали порівняно з підгрупою вагітних з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості та підгрупою вагітних з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції (відповідно 126,3 ± 14,8 %; 124,9 ± 17,2 % і 94,5 ± 21,4 %) та значно вірогідно (p < 0,05) переважали показники контрольної групи (176,75 ± 32,96 %) [17].

Conclusions/Висновки

Таким чином при проведенні аналізу стану АТ вагітних жінок із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом:

1. Вірогідно ($U = 1429,5$; $p = 0,057$) встановлено, що ступінь агрегації тромбоцитів за додавання індуктору аденозиндифосфату концентрацією 0,0625 переважав в контролі порівняно з вагітними з тромбофілією (26,3 [24,3; 28,4] % та 21,4 [14,6; 31,1] % на відміну від часу агрегації та її швидкості (нижчі в контролі (58,0 [54,0; 72,0] с та 22,9 [20,4; 24,9] хв.) порівняно з основною групою (71,0 [48,0; 530,5] с та 26,5 [14,5; 38,3] хв.)).

2. Констатовано, що при концентрації аденозиндифосфату 0,125 всі показники агрегації тромбоцитів переважали в основній групі (ступінь агрегації (35,4 [25,6; 52,5] %; $U = 1236,0$; $p = 0,004$), її час (115,0 [47,0; 324,0] с; $U = 1623,5$; $p = 0,341$) та швидкість (45,2 [32,1; 57,5] хв.; $U =$

968,5; $p < 0,001$) порівняно з контролем (30,1 [26,7; 31,2] %, 84,0 [78,0; 103,5] с і 26,4 [30,4; 35,8] хв.).

3. Визначено, що концентрація аденозиндифосфату 0,250 викликала перевагу часу агрегації в групі контролю порівняно з основною (225,5 [196,5; 269,3] с і 181,0 [57,0; 347,0] с; $U = 1554,5$; $p = 0,198$) на відміну від ступеня (43,3 [39,6; 48,8] % і 51,1 [35,4; 63,8] %; $U = 1417,0$; $p = 0,050$) та швидкості (57,8 [42,8; 67,0] хв. й 40,1 [34,4; 47,9] хв.; $U = 786,5$; $p < 0,001$) агрегації.

4. З'ясовано, що максимальна концентрація аденозиндифосфату (0,500) викликала вірогідне ($U = 11178,0$; $p = 0,002$) переважання часу агрегації в контролі (329,0 [269,5; 390,0] с) порівняно з основною (211,0 [72,5; 381,0] с) групою на відміну від ступеня та швидкості агрегації (відповідно 51,9 [50,1; 54,3] %; $U = 1606,5$; $p = 0,300$ та 42,7 [38,8; 49,4] хв.; $U = 923,5$; $p < 0,001$ й 55,1 [38,6; 69,0] % і 63,6 [44,7; 72,6] хв.).

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

В подальших дослідженнях планується провести визначення клініко-анамнестичних характеристик та медикаментозного супроводу вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і ТФ.

References/Список літератури

1. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research*. 2009;123(3):S16–S21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70128-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70128-8)
2. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med*. 2018;46(8):893–899. doi: [10.1515/jpm-2017-0329](https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0329)
3. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. doi: [10.1136/bmj.j4452](https://doi.org/10.1136/bmj.j4452)
4. Yang W, Sun Q, Zhou Z et al. Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited thrombophilias: Prospective analytical cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16883. doi: [10.1097/MD.00000000000016883](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016883)
5. Linnikov V, Linnikov S. [Thrombophilia as a key to the pathogenesis of accelerated obstetrics and gynecology]. Science and education. 2019;3:31–36. doi: [10.24195/2414-4665-2019-3-5](https://doi.org/10.24195/2414-4665-2019-3-5) (In Ukrainian).
6. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R et al. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am. J. Ther*. 2019;26(3):e364–e374. doi: [10.1097/MJT.0000000000000985](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000985)
7. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J. Perinat. Med*. 2018;46(4):411–417. doi: [10.1515/jpm-2017-0059](https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0059)
8. Baptista FS, de Figueiredo Lemos Bortolotto MR, Marim Bianchini FR et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:81–86. doi: [10.1016/j.preghy.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.012)
9. Bao SH, Chigirin N, Hoch V et al. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia. *Biomed. Res. Int*. 2019;2019:8787010. doi: [10.1155/2019/8787010](https://doi.org/10.1155/2019/8787010)
10. Dugalić S, Petronijevic M, Stefanovic A et al. The association between IUGR and maternal

- inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. doi: 10.1097/MD.00000000000012799
11. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J. Thromb. Haemost.* 2017;15(5):897–906. doi: 10.1111/jth.13660
 12. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(1):122–128. doi: 10.1177/1076029616675967
 13. Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;906:253–272. doi: 10.1007/5584_2016_120
 14. Yu-Min S, Tsai J, Taiwo E et al. Analysis of Thrombophilia Test Ordering Practices at an Academic Center: A Proposal for Appropriate Testing to Reduce Harm and Cost. *Plos One*. 2016;11(5):e0155326. doi: 10.1371/journal.pone.0155326
 15. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016;41(1):154–164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1
 16. Dautaj A, Krasi G, Bushati V et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019;90(10-S):44–46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
 17. Mel'nik YUM, ZHuk SI, Atamanchuk IM. [Endothelial dysfunction as a marker of placental insufficiency]. *Woman's health*. 2016;9(115):47–51. (In Ukrainian).

(received 02.12.2021, published online 29.12.2021)

(одержано 02.12.2021, опубліковано 29.12.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Залюбовська Ольга Іллівна – завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, доктор медичних наук, професор, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Грищенко Валерія Володимирівна – аспірант кафедри клінічної лабораторної діагностики, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Тел. +380955334024

alex_mischenko1976@ukr.net