

УДК 618.3:616.1-092:575.174:616-076.5

Н.М. Гичка^{1,2}, В.О. Бенюк¹, О.А. Диндар¹, А.С. Чеботарьова¹, Н.С. Назарова¹,
С.В. Бенюк¹, Т.Р. Никонюк¹

Преконцепційне оцінювання маркерів ендотеліальної дисфункції в жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 3(178): 59-66; doi: 10.15574/HW.2025.3(178).5966

For citation: Hychka NM, Beniuk VO, Dyndar OA, Chebotarova AS, Nazarova NS, Beniuk SV, Nykoniuk TR. (2025). Preconceptional assessment of endothelial dysfunction markers in women with antenatal fetal death in anamnesis. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(178): 59-66. doi: 10.15574/HW.2025.3(178).5966

Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції на етапі планування вагітності дає змогу стратифікувати ризики претромботичних станів, оптимізувати тактику preconceptional підготовки та запобігти розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода (АЗП) в анамнезі.

Мета – визначити маркери ендотеліальної дисфункції та особливості поліморфізму генів, що їх кодують, у жінок з АЗП в анамнезі на етапі preconceptional підготовки.

Матеріали і методи. На етапі планування вагітності обстежено 38 жінок з АЗП в анамнезі (основна група) і 35 жінок, пологи яких завершилися народженням живої дитини (контрольна група). Визначено наявність поліморфізму генів V фактора (FVLeiden), 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, наявність специфічних антифосфоліпідних антитіл та їхніх кофакторів, рівнів ендотеліального фактора росту (VEGF), ендотеліну-1 (ET-1) і концентрації гомоцистеїну методом імуноферментного аналізу.

Результати. У жінок основної групи поліморфізм генів вродженої тромбофілії діагностували в 2,3 рази частіше порівняно з контрольною: FVLeiden – у 3 рази, MTHFR – у 3,4 рази, протромбіну – у 5,5 рази, інгібітора активаторів плазміногена – у 8,5 рази. Рівень гомоцистеїну в жінок основної групи в 2,4 рази перевищував показники контрольної групи. Антифосфоліпідні антитіла в основній групі визначали в 3 рази частіше, а у комплексі з поліморфізмом генів вродженої гемофілії – у 21,1% випадках. Виявили достовірне зниження в 3,1 рази вмісту VEGF та збільшення у 2,1 рази концентрації ET-1 у жінок основної групи порівняно з контрольною групою – $6,4 \pm 0,4$ пг/мл проти $3,1 \pm 0,2$ пг/мл.

Висновки. Визначення мутацій генів, асоційованих із тромбофілією, антифосфоліпідних антитіл та маркерів ендотеліальної дисфункції в жінок з АЗП в анамнезі дасть змогу своєчасно корегувати тактику ведення наступної вагітності та профілактики рецидиву плодово-малюкових втрат.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, preconceptional підготовка, ендотеліальна дисфункція, тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, ендотелін-1.

Preconceptional assessment of endothelial dysfunction markers in women with antenatal fetal death in anamnesis

N.M. Hychka^{1,2}, V.O. Beniuk¹, O.A. Dyndar¹, A.S. Chebotarova¹, N.S. Nazarova¹, S.V. Beniuk¹, T.R. Nykoniuk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Maternity and Childhood Center of the Municipal Non-Profit Enterprise «Kyiv City Clinical Hospital No. 5», Ukraine

Identification of endothelial dysfunction markers at stage of pregnancy planning enables risk stratification for prethrombotic conditions, optimization of preconception management strategies, and prevention of complications of pregnancy and childbirth in women with a history of antenatal fetal death (AFD).

Aim – to identify markers of endothelial dysfunction and the features of polymorphism of the encoding them genes, in women with a history of AFD at the stage of preconception preparation.

Materials and methods. At the stage of pregnancy planning, 38 women with a history of AFD (main group) and 35 women whose previous pregnancies resulted in live births (control group) were examined. Gene polymorphisms of coagulation factor V (FV Leiden) and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) were determined using an allele-specific polymerase chain reaction. The presence of specific antiphospholipid antibodies and their cofactors, as well as the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1), and homocysteine were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In women of the main group, gene polymorphisms associated with inherited thrombophilia were diagnosed 2.3 times more frequently overall. Specifically, the frequency of FV Leiden was threefold higher, MTHFR polymorphism – 3.4 times higher, prothrombin gene mutation – 5.5 times higher, and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) polymorphism – 8.5 times higher compared to the control group. The homocysteine level in the

main group exceeded that of the control group by 2.4 times. Antiphospholipid antibodies were detected three times more often in the main group and, in combination with inherited thrombophilia gene polymorphisms, were present in 21.1% of cases. A significant 3.1-fold decrease in VEGF levels and a 2.1-fold increase in ET-1 concentration were observed in women of the main group compared with the control group (6.4 ± 0.4 pg/mL respectively 3.1 ± 0.2 pg/mL).

Conclusions. Determination of gene mutations associated with thrombophilia, antiphospholipid antibodies, and markers of endothelial dysfunction in women with a history of antenatal fetal death will enable timely adjustment of pregnancy management strategies and prevention of recurrent fetal and neonatal losses.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Bogomolets National Medical University. Informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: antenatal fetal death, preconceptional preparation, endothelial dysfunction, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, endothelin-1.

Вступ

Враховуючи несприятливу демографічну ситуацію, яка склалась останніми роками в Україні, проблема зниження репродуктивного потенціалу населення набуває особливої ваги як у клінічній практиці акушера-гінеколога, так і в аспекті охорони здоров'я в цілому. Плодово-малюкові втрати, зокрема, антенатальна загибель плода (АЗП) в анамнезі, значно підвищують ризик негативного репродуктивного прогнозу, акушерських і перинатальних ускладнень під час наступних вагітностей [13].

У колі наукової дискусії залишаються питання щодо ризику виникнення АЗП на тлі вроджених тромбофілій та антифосфоліпідного синдрому (АФС) [4,11,30], що пов'язано з порушеннями в системі матково-плацентарного кровообігу за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції, вазоспазму, а в подальшому – тромбозів та інфарктів плаценти [25,27]. Виявлено взаємозв'язок між АЗП і спадковими тромбофіліями з розвитком претромботичного акушерського стану вагітних. На особливу увагу заслуговують мутації гена протромбіну *G20210A* і гена *GPIIIa*, дефіцит гомозиготи фактора V Лейдена (FVLeiden), білків S і C, антитромбіну III, гіпергомоцистемія з наявністю антикардіоліпінових антитіл [3,9,15,19,22,27].

Найпоширенішою формою вродженої тромбофілії є дефект FVLeiden, гетерозиготна мутація (1–15%), також відома як стійкість до активованого білка C [25]. Від 20% до 50% жінок, у яких розвивається венозний тромбоз під час вагітності або після пологів, мають ідентифікований основний генетичний розлад [27,28].

На сьогодні, за рекомендацією Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) за наявності обтяженого венозним тромбоемболізмом спадкового/соматичного анамнезу або в разі випадків втрати вагітності (2 і більше викиднів або мертвонародження) рекомендоване обстеження на вроджену тромбофілію [23].

На особливу увагу заслуговує набута форма тромбофілії – АФС, при якому значно збільшується ризик розвитку тромботичних ускладнень за недостатності антитромбінової системи та виникнення супутнього провокуючого фактора, що призводить до дисбалансу в системі гемостазу [5,16,17,26,29]. Антифосфоліпідні антитіла (АФА) зв'язуються з тромбіном, блокуючи взаємодію з АТ III, білками C і S, інгібуючи їхню антикоагуляційну функцію, а також шляхом впливу на тромбоцити, підвищуючи потенціал тромбоксану A2, глікопротеїну 2b–3a. У разі впливу на ендотеліальну стінку провокують утворення молекул адгезії [20,24].

За даними літератури, при АФА в ділянці матково-плацентарного кровообігу розвивається ендотеліальна дисфункція, мікротромбоз і вазоспазм, що призводить до розвитку ішемії плацентарного комплексу з ініціацією дисбалансу прозапальних і протизапальних цитокінів, активацією колагенази, структурними змінами шийки матки, передчасними пологам й АЗП [4,10,14].

Однією з причин розвитку тромботичних ускладнень у післяпологовому періоді є варикозне розширення вен нижніх кінцівок і малого таза, що обумовлено змінами в ендотеліальній стінці, сповільненням кровоплину і фізіологічною гіперкоагуляцією [4,7]. Частота варикозного розширення вен у вагітних становить у популяції 7–70%, зокрема, у 55,5–68,3% вагітних розвиток варикозної хвороби пов'язаний зі спадковою схильністю [8].

За літературними даними, у 82% вагітних із хронічною венозною недостатністю виявлено тромбофілію, обумовлену дефіцитом протеїну S [21]. Тригером фізіологічної гіперкоагуляції у вагітних є підвищення секреції інгібіторів активатора плазміногена (PAI-1, PAI-2), зниження концентрації природних антикоагулянтів, за винятком білка C [2,4].

Останніми роками все більше уваги приділяють ролі порушень мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції в патогенезі багатьох патоло-

гічних станів і захворювань. Важливе значення приділяють ендотеліальному фактору росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) та ендотеліальним медіаторам, зокрема ендотеліну-1 (ET-1), який є найпотужнішим вазоконстриктором в організмі людини [6,18].

Дослідження останніх років свідчать про мультифакторність виникнення АЗП, серед яких основними предикторами є екстрагенітальна патологія, інфекційно-запальні захворювання бактеріальної й вірусної етіології, вроджені й набуті форми тромбофілії [1,17,27]. Патогенетично одним з основних ускладнень при АЗП залишаються порушення в системі гемостазу, що зазвичай не діагностуються в післяпологовому періоді та не дають змоги спрогнозувати виникнення ускладнень під час наступної вагітності. Тому в разі планування наступної вагітності питання прогнозування й профілактики розвитку порушень у системі гемостазу в жінок з АЗП в анамнезі мають пріоритетне значення.

Отже, визначенню основних прогностичних факторів, що можуть спровокувати розвиток претромботичного стану і порушень у системі гемостазу в пацієнток з АЗП в анамнезі, присвячено цю роботу.

Мета дослідження – визначити маркери ендотеліальної дисфункції та особливості поліморфізму генів, що їх кодують, у жінок з АЗП в анамнезі на етапі преконцепційної підготовки.

Матеріали і методи дослідження

До проспективного клініко-лабораторного дослідження залучено 73 жінки репродуктивного віку, які проходили обстеження з приводу планування наступної вагітності на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця впродовж 2023–2024 рр. Серед них основну групу становили 38 пацієнток з АЗП в анамнезі і 35 жінок, пологи яких завершилися народженням живої дитини, що увійшли до контрольної групи. Проаналізовано соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнези, визначено тривалість інтергенетичного інтервалу.

За віковим складом пацієнтки статистично не різнилися між групами: середній вік у жінок основної групи становив $32,2 \pm 2,8$ року, контрольної – $30,1 \pm 2,6$ року.

Критерії залучення до дослідження: жінки з АЗП в анамнезі на етапі преконцепційної підготовки.

Критерії виключення: жінки, які не народжували, з цукровим діабетом і онкологічними захворюваннями в анамнезі, з вродженими аномаліями і вадами розвитку плода в попередніх пологах.

Усіх пацієнток обстежено на наявність мутацій генів вродженої тромбофілії: FVLeiden (*G1691A*), протромбіну (*G20210A*), інгібітора активатора плазміногена (*G6754*), 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR (*C677T*) з використанням методу алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції в режимі Real-time (Xi'an TianLong Science and Technology Co, Китай).

Наявність специфічних антитіл до набутої форми тромбофілії досліджено шляхом визначення титру АФА та їхніх кофакторів (протромбіну (IgG/M), $\beta 2$ -глікопротеїну I (IgG/M), анексину V (IgG/M), кардіоліпіну (IgG/M)) із застосуванням імуноферментного аналізу – ІФА (ELISA) за допомогою приладу Image «Stat Fax 2100» (США).

Рівні VEGF і ET-1 визначено методом ІФА із застосуванням тест-системи компанії «Biomedica» на автоматичному аналізаторі «Stat Fax 2100» (США). Дослідження проведено в лабораторії імунології Інституту нефрології НАМН України на базі кафедри клінічної, лабораторної імунології, алергології та медичної генетики НМУ ім. О.О. Богомольця.

Концентрацію гомоцистеїну (маркера порушення фолатного обміну) визначено методом ІФА з використанням набору реактивів «AXIS-SHILD» (Велика Британія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA).

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного забезпечення «Statistica 13 for Windows» з урахуванням відповідних обчислювальних методик і критеріїв. Критичний рівень значущості в статистичному аналізі встановлено на рівні $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Дослідження погоджено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ ім. О.О. Богомольця. Від пацієнток отримано добровільну згоду на участь у дослідженні з можливістю відмови від участі в ньому на будь-якому з етапів.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу даних соматичного анамнезу виявили нейроциркуляторну дистонію за змішаним типом у 18 (47,4%) пацієнток осно-

Таблиця 1

Інтергенетичний інтервал в обстежуваних групах жінок, абс. (%)

Показник	Група	
	основна (n=38)	контрольна (n=35)
1–3 роки	4 (10,5)*	8 (22,8)
4–5 років	22 (57,9)	24 (68,6)
≥6 років	12 (31,6)*	3 (8,6)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

вної групи проти 6 (17,1%) у контрольній групі. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок діагностували в третини пацієток основної групи, що майже в 2,4 раза частіше порівняно з контрольною групою (13 (34,2%) випадків – основна група; 5 (14,3%) – контрольна; $p < 0,05$). Звертав на себе увагу великий відсоток жінок основної групи з патологією щитоподібної залози – 14 (36,8%), що в 3,2 раза перевищував показники контрольної групи – 4 (11,4%) жінки ($p < 0,05$). Порушення обміну речовин, зокрема метаболічний синдром, діагностували в 6 (15,8%) пацієток основної групи проти 2 (5,7%) жінок контрольної; ожиріння II–III ступенів з індексом маси тіла $\geq 35,0$ кг/м² – у 3 (7,9%) жінок основної групи. Про хронічні інфекційні захворювання дихальних шляхів повідомили 12 (31,6%) жінок основної групи, що в 2,7 раза частіше порівняно з контрольною – 4 (11,4%) пацієтки ($p < 0,05$). Варто зазначити, що до настання вагітності, під час пандемії COVID-19, в основній групі 13 (34,%) пацієток перенесли коронавірусну інфекцію, у 4 (10,5%) випадках середнього і тяжкого ступенів, що потребувало стаціонарного спостереження і лікування, на відміну від 6 (17,1%) жінок контрольної групи, у яких перебіг коронавірусної інфекції не мав тяжкого перебігу і ускладнень. Отже, обтяжений соматичний анамнез був у 30 (78,9%) жінок основної групи, що в 2,8 раза перебільшувало показники контрольної групи – 10 (28,6%) пацієток ($p < 0,05$).

Гінекологічний анамнез, обтяжений лейоміомою матки і аденоміозом, визначали в 3 рази частіше в жінок основної групи порівняно з контрольною – у 10 (26,3%) і 3 (8,6%) випадках, відповідно, що не виключає можливості негативного впливу на процеси імплантації, формування фетоплацентарного комплексу і виношування вагітності. Наявність хронічних урогенітальних захворювань констатували в третини пацієток

основної групи – 13 (34,2%) жінок, що вдвічі частіше порівняно з контрольною групою – 6 (17,1%) пацієток ($p < 0,05$).

Аналіз репродуктивного анамнезу і паритету пологів засвідчив, що у 22 (57,9%) пацієток основної групи антенатальною загибеллю плода завершилася перша вагітність. Мимовільне переривання вагітності в різних термінах зафіксували у 9 (23,7%) жінок основної групи, повторні випадки мертвонародження в анамнезі – у 2 (5,3%) пацієток зазначеної групи. У 13 (37,1%) пацієток контрольної групи народженням живої дитини завершилася перша вагітність, у 22 (62,9%) – у результаті повторних пологів. Про самовільне переривання вагітності в анамнезі зазначили 4 (11,4%) пацієтки контрольної групи, що вдвічі рідше порівняно з жінками основної групи. Статистично достовірно в групах дослідження не відрізнялися показники щодо проведення артифіційних абортів – у 7 (18,4%) жінок основної групи та в 6 (17,1%) пацієток контрольної групи ($p > 0,05$). Слід зазначити, що випадки абортів, які не здійснилися (завмерлі вагітності), зафіксували в 5 (13,2%) жінок основної групи, що в 2,3 раза перевищувало аналогічний показник контрольної групи – 2 (5,7%) пацієтки ($p < 0,05$).

Аналіз інтергенетичного інтервалу між пологами в пацієток, які проходили обстеження на етапі прекоцепційної підготовки, показав, що більшість жінок обстежуваних груп планували майбутню вагітність за 4–5 років після попередніх пологів. Кількість жінок основної групи, які планували наступну вагітність упродовж 1–3 років після антенатальної втрати дитини, була в 2,2 раза меншою порівняно з пацієтками контрольної групи – 10,5% проти 22,8%, відповідно, що можна пояснити психоемоційною нестабільністю, зниженням стресостійкості, деформацією родинних стосунків і взаємовідносин. Зрозумілою є значна кількість жінок основної групи, що майже в 4 рази перебільшувала таку в контрольній групі, які відновили власні репродуктивні плани за 6 років і більше, зокрема, 5,3% пацієток із повторними випадками мертвонародження в анамнезі, що пов'язано із занепокоєнням і стресом щодо можливих повторних перинатальних ускладнень і репродуктивних втрат (табл. 1).

На прекоцепційному етапі для прогнозування ризиків виникнення акушерської та перинатальної патології, зокрема АЗП, визначено наявність

маркерів вродженої тромбофілії: поліморфізму протромбіну (*G20210A*), мутації гена *FVLeiden* (*G1691A*), інгібітора активатора плазміногена (*G6754*), а також *MTHFR* (*C677T*) (табл. 2).

За результатами дослідження, серед маркерів вродженої тромбофілії в жінок основної групи найчастіше визначали *FVLeiden* (*G1691A*), що діагностували в 16 (42,2%) жінок (у 3 рази частіше порівняно з контрольною групою).

Поліморфізм протромбіну (*G20210A*), що ініціює процеси тромбоутворення, діагностували в 12 (31,6%) жінок основної групи, на відміну від пацієнток контрольної групи, у яких цей показник виявили лише у 2 (5,7%) випадках. Мутації інгібітора активаторів плазміногена, який впливає на пригнічення фібринолізу і сприяє гальмуванню розчинення тромбів, визначали у 8,5 рази частіше в жінок основної групи порівняно з контрольною – 9 (23,7%) проти 2 (6,7%) випадків ($p < 0,05$).

За результатами визначення поліморфізму генів ферментів фолатного циклу, в основній групі кількість жінок із поліморфізмом гена *MTHFR* (*C677T*) в 3,4 рази перевищувала показник контрольної групи – 11 (28,9%) проти 3 (8,6%) випадків, відповідно ($p < 0,05$). Слід наголосити, що в жінок основної групи переважала гомозиготна за мутантною алеллю форма мутації гена *MTHFR* (*C677T*) – 7 (18,4%) жінок, яка відображає значне зниження активності ферменту, що призводить до порушення метаболічного шляху перетворення гомоцистеїну, гіпергомоцистеїнемії та вірогідності розвитку патологічних станів. Так, в основній групі рівень гомоцистеїну в плазмі крові жінок у 2,4 рази перевищував показники контрольної групи, що були в межах нормативних значень (основна група – $18,2 \pm 0,8$ мкмоль/л; контрольна – $7,6 \pm 0,6$ мкмоль/л; $p < 0,05$).

За результатами визначення наявності мутацій у генах системи гемостазу, у більшості пацієнток контрольної групи (24 (68,6%) випадки) не виявили мутацій генів вродженої тромбофілії порівняно з основною групою, у якій цей показник був майже втричі меншим і становив 10 (26,3%) випадків, що може свідчити про поліетиологічність впливу на патогенетичні аспекти АЗП (табл. 3).

За результатами порівняння наявності мутації 1 гена вродженої тромбофілії, яку діагностували в кожній третій пацієнтки, статистично достовірної різниці між жінками основної

Таблиця 2

Частота мутації генів вродженої тромбофілії в обстежуваних групах жінок, абс. (%)

Показник	Група	
	основна (n=38)	контрольна (n=35)
<i>FVLeiden G1691A</i>	16 (42,2)*	5 (14,3)
<i>G20210A</i>	12 (31,6)*	2 (5,7)
<i>G6754</i>	9 (23,7)*	1 (2,8)
<i>MTHFR C677T</i>	11 (28,9)*	3 (8,6)

Примітка: * – відмінності статистично достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Характеристика форм поліморфізму генів вродженої тромбофілії в обстежуваних групах жінок, абс. (%)

Кратність мутацій генів	Група	
	основна (n=38)	контрольна (n=35)
Немає мутації	10 (26,3)*	24 (68,6)
Мутація 1 гена	12 (31,6)	10 (28,6)
Мутація 2 генів	7 (18,4)*	1 (2,8)
Мутація 3 генів	6 (15,8)	0 (0)
Мутація ≥ 4 генів	3 (7,9)	0 (0)

Примітка: * – відмінності статистично достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

і контрольної груп не виявили ($p > 0,05$). Проте серед виявлених варіантів поліморфізму генів вродженої тромбофілії в пацієнток основної групи переважали поєднання мутацій декількох генів – у 16 (42,1%) випадках. Поєднання 2 форм поліморфізму алелів генів виявили лише в 1 (2,8%) пацієнтки контрольної групи, на відміну від основної групи, у якій цей показник у 6,5 рази перевищував аналогічний у контрольній групі і становив 7 (18,4%) випадків ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що мутації 3 і більше генів у пацієнток контрольної групи не виявили в жодному випадку, тоді як в основній групі комбінацію трьох видів поліморфізму діагностували в кожній шостій пацієнтки, а чотирьох – у 2 (5,3%) випадках.

Визначаючи показники набутої форми тромбофілії (АФС), оцінювали наявність специфічних АФА та їхніх кофакторів (антитіла до протромбіну (IgG/M), $\beta 2$ -глікопротеїну (IgG/M), анексину V (IgG/M), кардіоліпіну (IgG/M)) (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що в жінок основної групи АФА відзначали в 3 рази

Таблиця 4

Частота виявлення антифосфоліпідних антитіл та їхніх кофакторів в обстежуваних групах жінок, абс. (%)

Показник	Група обстежених	
	основна (n=38)	контрольна (n=35)
АФА (усього виявлено):	11 (28,9)*	3 (10,0)
антитіла до протромбіну (IgG/M)	6 (15,8)	1 (2,9)
антитіла до β 2-глікопротеїну (IgG/M)	4 (10,5)	1 (2,9)
антитіла до анексіну V (IgG/M)	8 (21,1)*	2 (5,7)
антитіла до кардіоліпіну (IgG/M)	3 (7,9)	1 (2,9)
у комплексі з вродженою тромбофілією	8 (21,1)	1 (2,9)

Примітка: * – відмінності статистично достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Концентрація ендотеліального фактора росту та ендотеліну-1 в обстежуваних групах жінок ($M \pm m$)

Показник	Група	
	основна (n=38)	контрольна (n=35)
VEGF, пг/мл	54,2 $\pm$ 3,6*	164,3 $\pm$ 2,1
ET-1, пг/мл	6,4 $\pm$ 2,4*	3,1 $\pm$ 1,2

Примітка: * – відмінності статистично достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

частіше порівняно з контрольною групою – у 28,9% проти 10,0%, серед яких в комплексі з поліморфізмом генів вродженої гемофілії у 8 (21,%) випадках в основній групі та лише в 1 (2,9) випадку в контрольній групі. Виявлення антитіл до анексіну V фіксували в кожній п'ятій пацієнтки основної групи, що майже в 4 рази частіше порівняно з контрольною. Наявність антитіл до протромбіну діагностували в кожній четвертій, до β 2-глікопротеїну – у кожній дев'ятій пацієнтки основної групи, на відміну від контрольної, у якій зазначені показники визначалися в поодиноких випадках. Антитіла до кардіоліпіну в пацієнток основної групи виявляли в 2,7 рази частіше порівняно з контрольною ($p < 0,05$).

Для дослідження функціонального стану ендотелію та ангіогенезу визначено вміст VEGF та ET-1 (табл. 5).

За результатами визначення вмісту VEGF у жінок основної групи виявили його достовірне

зниження в 3,1 раза порівняно з контрольною групою, який був у межах референтних значень ($p < 0,05$), що може зумовлюватися порушеннями процесів ангіогенезу в жінок із мутацією генів вродженої тромбофілії та набутою тромбофілією в жінок з АЗП в анамнезі.

Концентрація ET-1 (потужного вазоконстриктора) мала зворотну тенденцію: у жінок основної групи діагностували достовірне збільшення вмісту ET-1, що в 2,1 раза перевищувало показники контрольної групи – $6,4 \pm 0,4$ пг/мл проти $3,1 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Підвищення концентрації ET-1 у сироватці крові є індикатором системної ендотеліальної дисфункції, що за рахунок постійної вазоконстрикції може зумовлювати розвиток поліорганных уражень і тромбогенних порушень, зокрема, у жінок з АЗП в анамнезі на тлі поліморфізму генів вродженої тромбофілії [18].

Отже, визначення поліморфізму генів тромбофілії, АФА і маркерів ендотеліальної дисфункції на прекоцепційному етапі в жінок з АЗП в анамнезі показали значну відмінність між основною і контрольною групами, що доводить їхню діагностичну цінність у прогнозуванні ендотеліальних порушень під час наступних вагітностей. Науково обґрунтоване дослідження цих маркерів сприяє визначенню патогенетичних механізмів гестаційних ускладнень, обумовлених тромботичними, імунними й судинними дисфункціями. Виявлення патогенетичних предикторів претромботичних станів на етапі планування вагітності дає змогу своєчасно ідентифікувати жінок групи високого ризику, оптимізувати тактику прекоцепційної підготовки, сприяти зниженню ризику перинатальної патології та підвищенню ефективності профілактичних і лікувальних заходів у жінок з АЗП в анамнезі.

Отримані нами результати узгоджуються із сучасними даними літератури щодо вродженої тромбофілії як прогностичного фактора АЗП [12]. Визначені поліморфізми генів FVLeiden (*G1691A*), інгібітора активатора плазміногена (*G6754*), а також MTHFR (*C677T*) показують статистично значущі асоціації з випадками АЗП в анамнезі, що підтверджує найвищу прогностичну цінність для цієї категорії пацієнток [24]. Визначення поліморфізму цих факторів є обґрунтованим підходом в обстеженні на прекоцепційному етапі і дає змогу реалізувати персоналізований підхід до ведення наступної вагітності, раннє призначення антитромботичної

терапії та індивідуалізований антенатальний моніторинг.

У жінок з АЗП в анамнезі на прекоцепційному етапі доцільно визначати наявність антитіл до протромбіну, $\beta 2$ -глікопротеїн, кардіоліпін та анексин V для стратифікації ризиків і раннього початку профілактичної терапії (низькомолекулярні гепарини, ацетилсаліцилова кислота) [20].

Висновки

У жінок основної групи поліморфізм генів вродженої тромбофілії діагностовано у 73,7% випадках, що в 2,3 раза частіше порівняно з контрольною групою, з переважанням у 42,1% поєднання мутацій декількох генів.

Наявність FVLeiden (*G1691A*) діагностовано в 3 рази частіше в пацієток основної групи порівняно з контрольною, MTHFR (*C677T*) – у 3,4 раза, протромбіну (*G20210A*) – у 5,5 раза, інгібітора активаторів плазміногена (*G6754*) – у 8,5 раза ($p < 0,05$).

Рівень гомоцистеїну В встановлено у 2,4 раза вищий у плазмі крові жінок основної групи порівняно з показниками контрольної групи, що відповідали референтним значенням ($p < 0,05$).

За результатами аналізу показників набутої тромбофілії, у жінок основної групи АФА визначено в 3 рази частіше порівняно з контрольною, у комплексі з поліморфізмом генів вродженої гемофілії – у 8 (21,%) випадках. Наявність антитіл

до анексину V зафіксовано у кожної п'ятої пацієнтки, до протромбіну – у кожної четвертої, до $\beta 2$ -глікопротеїну – у кожної дев'ятої пацієнтки основної групи, на відміну від контрольної, у якій зазначені показники визначалися в поодиноких випадках.

Виявлено достовірне зниження в 3,1 раза вмісту VEGF і збільшення у 2,1 раза концентрації ET-1 у жінок основної групи порівняно з контрольною – $6,4 \pm 0,4$ пг/мл проти $3,1 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Визначення на прекоцепційному етапі мутацій генів, асоційованих із тромбофілією, АФА і маркерів ендотеліальної дисфункції (індикаторів порушення ангиогенезу) у жінок з АЗП в анамнезі свідчить про значну прогностичну цінність цього дослідження, яка полягає в можливості раннього виявлення ризику тромботичних порушень і перинатальних ускладнень, що дає змогу своєчасно скорегувати тактику ведення вагітності і запобігти рецидиву плодово-малюкових втрат.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення основних прогностичних факторів, що призвели до можливої причини АЗП в анамнезі, дають підставу для проведення коректної профілактики перинатальної патології при АЗП в анамнезі на прекоцепційному етапі та визначення ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alecsandru D, Klimczak AM, Velasco JAG, Pirtea P, Franasia JM. (2021). Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 115(3): 561-566. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.017>.
- Arslanoğlu T, Bilirer KK, Demirkiran Cİ, Ceylan Y, Veliyeva S et al. (2025). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and coagulation: a dual risk of hypercoagulability and bleeding. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 25(1): 498. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07623-y>.
- Bahraini M, Fazeli A, Dorgalaleh A. (2024). Laboratory diagnosis of activated protein c resistance and factor V Leiden. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers. 50(08): 1067-1083. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776324>.
- Benyuk V, Chebotarova A, Hychka N, Kovalyuk T, Beniuk S, Usevych I et al. (2023). Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death. *Reproductive Health of Woman*. (4): 50-58. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285765>.
- Bucci T, Menichelli D, Palumbo IM, Pastori D, Ames PR et al. (2025). Statins as an Adjunctive Antithrombotic Agent in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Mechanisms and Clinical Implications. *Cells*. 14(5): 353. <https://doi.org/10.3390/cells14050353>.
- Camarda N, Travers R, Yang VK, London C, Jaffe IZ. (2022). VEGF receptor inhibitor-induced hypertension: emerging mechanisms and clinical implications. *Current oncology reports*. 24(4): 463-474. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01224-0>.
- Chandran Latha K, Sreekumar A, Beena V, S S BR, Lakkappa RB et al. (2021). Shear stress alterations activate BMP4/pSMAD5 signaling and induce endothelial mesenchymal transition in varicose veins. *Cells*. 10(12): 3563. <https://doi.org/10.3390/cells10123563>.
- Chen T, Liu P, Zhang C, Jin S, Kong Y et al. (2025). Pathophysiology and genetic associations of varicose veins: a narrative review. *Angiology*. 76(7): 615-628. Epub 2024 Jan 16. doi: 10.1177/00033197241227598. PMID: 38226614.
- Chighizola CB, Pregnolato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L et al. (2018). Beyond thrombosis: Anti- $\beta 2$ GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *Journal of autoimmunity*. 90: 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.02.002>.
- Czwalinna A, Bergmann F. (2020). Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hämostaseologie*. 40(02): 174-183. <https://doi.org/10.1055/a-1113-0689>.
- D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. (2023). Antiphospholipid syndrome in pregnancy: new and

- old pathogenetic mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 24(4): 3195. <https://doi.org/10.3390/ijms24043195>.
12. Delis M, Emmanouilidou-Fotoulaki E, Chatzakis C, Theodoridis T, Sotiriadis A. (2025). Inherited thrombophilias and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 312: 37-50. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-07989-6>.
 13. Deng X, Pan B, Lai H, Sun Q, Lin X et al. (2024). Association of previous stillbirth with subsequent perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 231(2): 211-222. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.304>.
 14. Dubyk LV, Chernetska NV. (2022). Characteristics of blood flow in uterine, radial and spiral arteries in early spontaneous abortions on the background of endothelial dysfunction. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2(2022): 53–57. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13342>.
 15. Finan RR, Beydoun N, Racoubian E, Bahia W, Ferchichi S, Almawi WY. (2024). High Prevalence of Anti-Prothrombin IgM and IgG Autoantibodies in Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive Sciences*. 31(12): 3851-3857. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01725-2>.
 16. Gao R, Zeng R, Qing P, Meng C, Cheng K et al. (2021). Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome of assisted reproductive treatment: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 86(4): e13470. <https://doi.org/10.1111/aji.13470>.
 17. Gibbins KJ, Mumford SL, Sjaarda LA, Branch DW, Perkins NJ et al. (2018). Preconception antiphospholipid antibodies and risk of subsequent early pregnancy loss. *Lupus*. 27(9): 1437-1445. <https://doi.org/10.1177/0961203318776089>.
 18. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. (2021). Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications. *Biomolecules*. 11(2): 253. <https://doi.org/10.3390/biom11020253>.
 19. Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. (2020). Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle–Ottawa meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 302: 345-354. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05610-6>.
 20. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. (2023, Feb 27). Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 380: e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717. PMID: 36849186.
 21. Li X, Wu J, Fang F, Liu Y, Jiang W, Li G, Song J. (2024). Isolated gastric varices associated with antiphospholipid syndrome and protein S deficiency: a case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*. 52(4): 03000605241240579. <https://doi.org/10.1177/03000605241240579>.
 22. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Wang T. (2021). Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 36(5): 1213-1229. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>.
 23. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA et al. (2020). Obstetric care consensus 10: management of stillbirth:(replaces practice bulletin number 102, March 2009). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 222(3): B2-B20. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.017>.
 24. Sayal HB, Beksac MS. (2024). The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 24(1): 719. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06926-w>.
 25. Tsikouras P, Deftereou T, Anthoulaki X, Bothou A, Chalkidou A et al. (2019). Thrombophilia and pregnancy: diagnosis and management. In *Embolic diseases-evolving diagnostic and management approaches*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85005>
 26. Tumian NR, Hunt BJ. (2022). Clinical management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 11(3): 735. <https://doi.org/10.3390/jcm11030735>.
 27. Wingeyer SP, Aranda F, Udry S, Latino J, de Larrañaga G. (2019). Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Medicina Clínica (English Edition)*. 152(7): 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2017.12.044>.
 28. Wu X, Wei C, Chen R, Yang L, Huang W et al. (2022). Fetal umbilical artery thrombosis: prenatal diagnosis, treatment and follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 17(1): 414. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02563-8>.
 29. Yaremchuk OZ, Posokhova KA, Klishch IM, Korda MM. (2022). Antyfosfolipidnyi syndrom. Monohrafiia. TNMU. Ukrmedknyha. 240(69). URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17878>.
 30. Zhuk S, Us I. (2021). Antiphospholipid antibodies and their role in the development of placental dysfunction. *Reproductive Health of Woman*. (9-10): 61-66. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252593>.

Відомості про авторів:

Гичка Назарій Михайлович – к.мед.н, доц. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5».

Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0001-9863-6207>.

Бенюк Василь Олексійович – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>.

Диндар Олена Анатоліївна – д.мед.н., проф., проф. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>.

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – PhD, асистент каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0003-4365-2685>.

Назарова Надія Сергіївна – здобувачка вищої медичної освіти V курсу НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0009-0005-3420-2414>.

Бенюк Світлана Василівна – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0003-4273-3934>.

Никонюк Тетяна Робертівна – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Кучера, 7. <https://orcid.org/0000-0001-5813-3808>.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2025 р.; прийнята до друку 21.05.2025 р.