

Перинатальна патологія у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі

О. М. Сусідко

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ТОВ «Медичний центр лікаря Ніколаєва», м. Дніпро

Перинатальні аспекти невиношування вагітності, незважаючи на успіхи у вивченні патогенетичних механізмів, продовжують залишатися провідними в сучасному акушерстві. Наявність в анамнезі жінки навіть одного випадку невиношування вагітності негативно позначається на її подальшій репродуктивній функції, впливає на перебіг та результат наступної вагітності, і навіть прегравідарна корекція виявлених порушень не завжди дозволяє досягти бажаного результату – народження здорової дитини.

Питання прогнозування та профілактики перинатальних ускладнень вимагають чіткого розуміння механізму впливу загрози мимовільного викидня та передчасних пологів на плід. Плацентарна дисфункція може мати серйозні наслідки під час вагітності, впливаючи як на матір, так і на дитину. Тому дуже важливо вивчити зв'язок між потенційними групами ризику, такими, як жінки з повторними втратами вагітності в анамнезі та порушеннями функції плаценти. Грунтуючись на схожості патогенезу невиношування вагітності та порушень плацентарної дисфункції, попередні викидні в анамнезі можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком порушень плацентарної дисфункції. Порівняння першородячих жінок, у яких в анамнезі були викидні, з контрольною групою жінок, що народжували, може привести до переоцінки ризиків, оскільки у першородячих жінок порушення плацентарної дисфункції більш поширені, ніж у жінок, що народжували.

Встановлено, що найсильніший зв'язок із прееклампсією спостерігався у пацієнтів із передчасними пологами <37 тиж гестації, а не у тих, хто народив у термін. Виявлено підвищений ризик прееклампсії при повторних втратах вагітності, але лише за наявності в анамнезі допоміжних репродуктивних технологій. В інших дослідженнях не вдалося виявити вищий ризик прееклампсії у жінок з повторною втратою вагітності, що можна пояснити невеликою популярністю і відсутністю чіткого визначення послідовності викиднів.

Повторна втрата вагітності є недостатньо вивченою проблемою, що викликає серйозне занепокоєння пар, які намагаються створити сім'ю. Окремі пацієнтки можуть мати ізольоване безпліддя, повторні спонтанні аборти або повторні втрати у II і III триместрах. Однак епідеміологічні дані свідчать про сильний взаємозв'язок між цими несприятливими результатами. Встановлені причини повторної втрати

вагітності включають гормональний дисбаланс, аномалії органів репродуктивної системи, генетичні або хромосомні аномалії, психосоціальні фактори, аутоімунні захворювання та, можливо, імунологічну несумісність матері та плоду.

Ключові слова: перинатальна патологія, невиношування, передчасні пологи, плацентарна дисфункція.

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) визначається як дві або більше клінічних втрат вагітності до 20 тиж гестації [28], від яких страждають 1–2% жінок репродуктивного віку [18].

Вважають, що ЗНВ має деякі з тих самих патогенних факторів, що і порушення, пов'язані з плацентою. Було припущено, що дефект імплантації спричиняє втрату вагітності, тоді як частково порушена імплантація може призвести до пізніх ускладнень вагітності [8], таких, як прееклампсія, мертвонародження, затримка розвитку плода (ЗРП), передчасні пологи (ПП) та відшарування плаценти [7, 11, 30, 31]. Оскільки викидень і плацентарні дисфункціональні розлади мають одну й ту саму патофізіологію, анамнез повторних втрат вагітності (ПВВ) може бути пов'язаний із підвищеним ризиком плацентарно-асоційованих розладів.

Судинна адаптація матки, включаючи ангиогенез та ремоделювання спіральних артерій, є ключовою особливістю раннього розвитку плаценти [26]. За даними літератури, численні дослідження продемонстрували, що як невиношування вагітності, так і порушення плацентарної дисфункції пов'язані з дисбалансом ангиогенної активності, порушенням маткового кровопостачання та плацентарним окислювальним стресом [5, 8, 23].

Було висловлено припущення, що повна невдача імплантації/плаценталії може призвести до викидня, тоді як часткова невдача може призвести до ускладнень на пізніх термінах вагітності, пов'язаних із плацентарною дисфункцією [8, 30].

Грунтуючись на схожості патогенезу невиношування вагітності та порушень плацентарної дисфункції, попередні викидні в анамнезі можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком порушень плацентарної дисфункції. Порівняння першородячих жінок, у яких в анамнезі були викидні, з контрольною групою жінок, що народжували, може призвести до переоцінки ризиків, оскільки у першородячих жінок порушення плацентарної дисфункції більш поширені, ніж у жінок, що народжували [43].

Плацентарна дисфункція може мати серйозні наслідки під час вагітності, впливаючи як на матір, так і на дитину. Тому дуже важливо вивчити зв'язок між потенційними групами ризику, такими, як жінки з ПВВ в анамнезі та порушеннями функції плаценти. Gunnarsdottir et al. [21] досліджували ПВВ і прееклампсію. Вони виявили, що найсильніший зв'язок із прееклампсією спостерігався у пацієнтів із ПП <37 тиж гестації, а не у тих, хто народив у термін. Trogstad та ін. [42] виявили підвищений ризик прееклампсії при ПВВ, але лише за наявності в анамнезі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [42]. У двох інших дослідженнях [12, 17] не вдалося виявити вищий ризик прееклампсії у жінок із ПВВ, що можна пояснити невеликою популяцією (42 жінки з ПВВ) і відсутністю чіткого визначення послідовності викиднів [17].

Повторна втрата вагітності (ПВВ) є недостатньо вивченою проблемою, що викликає серйозне занепокоєння пар, які намагаються створити сім'ю. Окремі пацієнтки можуть мати ізольоване безпліддя, повторні спонтанні аборти або повторні втрати у II і III триместрах [36, 37]. Однак епідеміологічні дані свідчать про сильний взаємозв'язок між цими несприятливими результатами. Встановлені причини повторної втрати вагітності включають гормональний дисбаланс, аномалії репродуктивного тракту, генетичні або хромосомні аномалії, психосоціальні фактори, ауто-

імунні захворювання та, можливо, імунологічну несумісність матері та плода [10]. Більшість випадків які описані в літературі, є недостатньо вивченими.

Наявність в анамнезі жінки навіть одного випадку невиношування вагітності негативно позначається на її подальшій репродуктивній функції, впливає на перебіг та результат наступної вагітності. Навіть прегравідарна корекція виявлених порушень не завжди дозволяє досягти бажаного результату – народження здорової дитини.

Велика кількість досліджень, присвячених етіології мимовільних абортів, свідчить про мультифакторний генез невиношування вагітності. Протягом останнього десятиліття активний розвиток та впровадження в практику молекулярної генетики привело до розуміння значення в генезі мимовільного переривання вагітності поліморфізму генів, відповідальних за синтез низки факторів згортання крові, проте причинно-наслідковий взаємозв'язок між дефектами генів гемостазу і несприятливими результатами вагітності підтверджується не у всіх дослідженнях. Не згасає інтерес дослідників щодо питання про причетність до невиношування вагітності поліморфізмів генів, детермінуючих обмін фолатів [6].

ПВБ є гетерогенною репродуктивною проблемою з множинною етіологією, і факторами, що спричинюють її виникнення, зокрема вік, індекс маси тіла (ІМТ), паритет, куріння тощо [14, 27].

Встановлені причини ПВБ включають антифосфоліпідний синдром (АФС), аномалії матки і хромосомні аномалії батьків та ембріона [14, 15, 27, 39–41].

Впровадження ДРТ у широку медичну практику та високий рівень кваліфікації фахівців у всьому світі привели не лише до збільшення числа циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), а й до підвищення їх ефективності до 40–45% та частоти пологів живим плодом до 33,3% [16].

Проте багатьом парам все ще не вдається завагітніти з незрозумілих причин навіть після кількох спроб пересадки ембріонів, що, безсумнівно, накладає величезний психологічний тиск і економічний тягар на пацієнток та їхні родини.

На сьогодні добре відомо, що фактором, який обмежує підвищення ефективності програм ЕКЗ, є невдачі та дефекти імплантації [14, 16]. Однак досі чітко не визначено ефективну лікарську тактику, що дозволяє запобігати невдачам і неповноцінним гестаціям при індукуванні вагітності в програмах ЕКЗ.

Невдачі імплантації спричиняють відсутність вагітності або ранні ембріонічні втрати (біохімічні вагітності) після програми ЕКЗ. Дефекти імплантації визначають ембріонічні втрати (втрати з моменту візуалізації плодового яйця з серцебиттям до закінчення ембріонального періоду, тобто до 10 тиж) або первинну плацентарну дисфункцію з наступними можливими акушерськими ускладненнями.

Було висловлено припущення, що невдача імплантації пов'язана не тільки з патогенезом викидня, але й з ускладненнями вагітності, пов'язаними з плацентарною дисфункцією (наприклад, преєклампсією, мертвонародженням, затримкою внутрішньоутробного розвитку, відшаруванням плаценти та спонтанними ПП) [4, 7, 9].

Імплантацію та плацентацію можна представити як безперервний процес, що регулюється складною передачею сигналів між децидуальною оболонкою, імунними клітинами та тканинами плода [9].

Імплантація є складним процесом взаємодії ембріона й ендометрія, своєрідний ензиматичний обмін, за якого ембріон руйнує клітини ендометрія і занурюється у порожнину, що утворилася. Процес імплантації характеризується вивільненням великої кількості ендометріальних цитокінів, простагландинів та лейкоцитів. Високі рівні цитокінів, таких як IL-6, IL-8, LIF, необхідні для нормального розвитку трофо-

бласту, а потім хоріону та плаценти. Інвазія клітин трофобласту регулюється рівнем металопротеїнази, зниження рівня деяких із них є одним із факторів порушення формування плодового яйця [24].

Великі проблеми для імплантації створює хронічний ендометрит із формуванням тонкого ендометрія. Наявність ауто- та аліоімунних процесів погіршує ситуацію, змінюючи передімплантаційну характеристику як плодового яйця, так і ендометрія. У всіх випадках відсутності або неповноцінності імплантації з подальшою втратою вагітності включаються механізми порушення реакцій клітинного імунітету, йде реакція з активацією Т-хелперів 1-го типу, які асоційовані з активацією прозапальних цитокінів. Надмірна кількість прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ, ІФН) призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласту і його відшарування та зрештою викидень у І триместрі. При збереженні вагітності надалі часто формується первинна плацентарна недостатність [16, 24, 38].

Вагітність перетворює систему гемостазу на стан гіперкоагуляції, що зростає протягом усієї вагітності та максимально – перед пологамі. Ці зміни в системі гемостазу можуть діяти як фізіологічна «сітка безпеки» для перинатального періоду, але може призвести до ускладнень під час вагітності [25, 33, 35, 38].

Загалом успіх вагітності (самостійно виникла або після ЕКЗ) багато в чому залежить від адекватної імплантації, трансформації спіральних артерій (внаслідок інвазії трофобласту) та плацентації із встановленням повноцінного кровотоку в системі «мати–плацента–плід», які порушуються за наявності тромботичних розладів. Провідними причинами тромботичних розладів є спадкова та набута тромбофілії [32].

Відомо, що у жінок, які мали викидні до 12 тиж вагітності, частіше ніж в інших трапляються такі акушерські ускладнення, як прееклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі ЗНВ становить 40–70% і є несприятливим фактором репродуктивних втрат, тромботичних ускладнень, низької якості життя.

Плацентарна дисфункція (ПД) залишається однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності, що призводить до несприятливих наслідків у подальшому житті дитини. За даними літератури, вагітності після ДРТ порівняно з тими, що настали природнім шляхом, супроводжуються високим ризиком невиношування, а також формуванням плацентарної недостатності, що впливає на перинатальне благополуччя. Гостра та декомпенсована ПД загрожує життю матері та дитини. Частота ПП перебуває на рівні 20–30% випадків, а для багатоплідної вагітності – на рівні від 46,1% до 100,0% при двійнях і трійнях відповідно, що характеризується супутніми патологічними станами у дітей (асфіксія, гіпотрофія, синдром дихальних розладів, церебральні розлади тощо).

ПП – важлива акушерська ситуація, яка супроводжує від 5% до 10% вагітностей. До відомих факторів етіології ПП належать виникнення ПП при попередніх вагітностях, багатоплідна вагітність, багатоводдя, вагінальні кровотечі під час вагітності, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) та бактеріальний вагіноз. Незважаючи на прогрес, досягнутий у неонатології, захворюваність і смертність у результаті високих показників ПП залишаються постійними протягом останніх кількох десятиліть.

ПП, що відбуваються до 37 повних тижнів вагітності, визнані у всьому світі основною причиною неонатальної смертності та захворюваності [1, 19, 22].

Плацента відіграє ключову роль у створенні оптимального середовища, необхідного для підтримання вагітності до терміну, що має вирішальне значення для оптимальних наслідків у новонароджених. Зміни мікроанатомії плаценти можуть призвести до тяжких наслідків (наприклад, ПП); отже, історично гістопатологічне дослідження було важливим методом розуміння можливої причини ПП [15].

Запальні зміни плаценти, що виявляються при гістопатологічному дослідженні, зазвичай класифікують як гострі або хронічні запальні реакції плаценти, які можна розділити на запальну реакцію з боку матері (хоріоамніоніт) і запальну реакцію з боку плода (пупочний васкуліт) [2, 29].

Ризик спонтанних ПП залежить також від місцевої мікрофлори піхви. Дослідження мікробіома показали, що підвищений рівень уреоплазми або гарднерелли збільшує ризик спонтанних ПП [3, 20, 34], у той час як вагінальна флора, багата лактобактеріями, пов'язана зі зниженим ризиком спонтанних ПП [13].

Плацентарна дисфункція – це синдром, зумовлений морфофункціональними змінами, що виникає внаслідок складної реакції плаценти та плода у відповідь на різні патологічні стани материнського організму. За даними літератури, майже у половини жінок із безпліддям в анамнезі фіксують позаматкову вагітність, а у кожної четвертої – спонтанні аборти. При цьому штучний аборт зустрічається у кожній третій пацієнтки.

Багато досліджень повідомляють про очевидне підвищення акушерського ризику та перинатальних ускладнень при ДРТ, особливо при гіпертензивних розладах вагітності (ГРВ), від гестаційної гіпертензії до еклампсії. Достовірно задокументовано, що ДРТ може бути пов'язана зі змінами морфології та структури плаценти, динаміки росту, імпринтованих і неімпринтованих генів та інших аспектів, що регулюють плацентацию [44]. Кілька досліджень демонструють, що частота передлежання плаценти була значно вищою при ДРТ, ніж при спонтанному зачатті.

За даними літератури, близько 30–35% вагітностей, що настали в результаті програм ДРТ, закінчуються пологами. При цьому в структурі пологів 11,5% є передчасними, що на відміну від вагітності, яка спонтанно настала, зустрічається практично вдвічі частіше.

Перинатальні наслідки вагітності (як при індукованій, так і мимовільній) визнаються вихідним соматичним, акушерсько-гінекологічним статусом. Лікарям-репродуктологам та акушерам дуже важливо ретельно прогнозувати вплив лікування методами ДРТ на ускладнення з боку матері та перинатальні результати для здоров'я і продовжувати оцінювати довгостроковий вплив ДРТ на здоров'я матері та дитини.

Perinatal pathology for women with reproductive losses in anamnesis

O. M. Susidko

Perinatal aspects of miscarriage, despite progress in the study of pathogenetic mechanisms, continue to be leading in modern obstetrics. The presence of even one case of miscarriage in a woman's anamnesis negatively affects her further reproductive function, affects the course and outcome of the next pregnancy, and even pre-pregnancy correction of detected disorders does not always allow to achieve the desired result - the birth of a healthy child.

The issues of prediction, prevention and prevention of perinatal complications require a clear understanding of the mechanism of influence of the threat of spontaneous abortion and premature birth on the fetus. Placental dysfunction can have serious consequences during pregnancy, affecting both mother and baby. Therefore, it is very important to study the relationship between potential risk groups, such as women with a history of recurrent pregnancy loss, and placental

dysfunction. Perinatal pathology for women with reproductive losses in anamnesis. Based on the germination of pathogeny of unmaturing of pregnancy and violations of placenta disfunction, previous abortions in anamnesis can be related to the enhanceable risk of violations of placenta disfunction. Comparing over of primiparous women, in which there were abortions in anamnesis, to the control group of women giving birth, can bring to the overvalue of risks, as for the primiparous women of violation of placenta disfunction more widespread, than for women giving birth..

It is set that the most closely-coupled interface from preeclampsia was observed for patients with premature births of <37 weeks of gestation, but not in those, who gave in a term. Found out the enhanceable risk of preeclampsia at the repeated losses of pregnancy, but only at presence of in anamnesis of auxiliary genesial technologies. In other researches it was not succeeded to find out the higher risk of preeclampsia for women with the repeated loss of pregnancy, that it is possible to explain small population and absence of clear determination of sequence of abortions.

The repeated loss of pregnancy is the studied not enough problem, which causes the serious disturbance of pair which try to create family. Separate patients can have the isolated infertility, repeated spontaneous abortions or repeated losses in the II and III trimesters. However much epidemiology information testify to strong intercommunication between these unfavorable results. The set reasons of the repeated loss of pregnancy include a hormonal disbalance, anomalies of genesial highway, genetic or chromosomal anomalies, psychosocial, autoimmune diseases and, possibly, immunological incompatibility of mother and fetus.

Keywords: *perinatal pathology, miscarriage, premature birth, placental dysfunction*

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – д-р філософії, пошукач, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; ТОВ «Медичний центр доктора Ніколаєва», м. Дніпро.
E-mail: Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

Information about author

Susidko Olena M. – Ph.D., Department of obstetric, gynecology and perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv; Company limited liability the «Medical center of doctor Nikolaev», Dnipro. *E-mail: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мосендз, О. (2021). Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки, (6), 44-49. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244377>
2. Турянця, С., Корчинська, О., Сабова, А., Балага, О., Петров, В. (2021). Вплив гострого респіраторного вірусного захворювання SARS-CoV2-19 на перебіг вагітності та пологів. Репродуктивне здоров'я жінки, (2), 15-18. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515>
3. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. Am J Perinatol. 2000;17(7):357-65. doi: 10.1055/s-2000-13448. PMID: 12141522.
4. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol. 1993 Feb;168(2):585-91. doi: 10.1016/0002-9378(93)90499-9. PMID: 8438933.
5. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. J Pathol. 2006 Mar;208(4):535-42. doi: 10.1002/path.1927. PMID: 16402350.
6. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. BJOG. 2012 May;119(6):739-51. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03321.x. PMID: 22489763.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

7. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094932; PMCID: PMC3369813.
8. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2004 Sep;11(6):342-52. doi: 10.1016/j.jsjg.2004.03.003. PMID: 15350246.
9. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*. 2010 Dec;140(6):803-13. doi: 10.1530/REP-10-0294. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837731.
10. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1991 Aug;26(1):23-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1991.tb00697.x. PMID: 1741935.
11. Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J, editors. Pre- eclampsia. London: RCOG Press; 2003
12. Dempsey MA, Flood K, Burke N, Fletcher P, Kirkham C, Geary MP, Malone FD. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Mar;28(5):522-5. doi: 10.3109/14767058.2014.923394. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24824106.
13. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltzman DS, Wong RJ, Shaw G, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 1;112(35):11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26283357; PMCID: PMC4568272.
14. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004. PMID: 31486805; PMCID: PMC6276652.
15. Feist H, von Kaisenberg C, Hussein K. Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der Plazenta bei Fr hgebur [Pathoanatomical and clinical aspects of the placenta in preterm birth]. *Pathologe*. 2017 Jul;38(4):248-259. German. doi: 10.1007/s00292-016-0156-x. PMID: 27255227.
16. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, de Mouzon J, Kupka M, Calhaz-Jorge C, Wyns C, Gianaroli L, Goossens V; European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017 Aug 29;2017(2):hox012. doi: 10.1093/hropen/hox012. PMID: 31486803; PMCID: PMC6276702.
17. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 2015 May;30(5):1239-45. doi: 10.1093/humrep/dev044. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25759495.
18. Ford, Holly B.; Schust, Danny J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 2009, 2:2: 76
19. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):68-73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26794420.
20. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.
21. Gunnarsdottir J, Stephansson O, Cnattingius S, Akerud H, Wikström AK. Risk of placental dysfunction disorders after prior miscarriages: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):34.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.041. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495667.
22. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26740166.
23. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*. 2003 Jan;162(1):115-25. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5. PMID: 12507895; PMCID: PMC1851128.
24. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, Lodigiani C, Mannucci PM. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*. 2003 Jul;88(7):789-93. PMID: 12857558.
25. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):135–e1-135.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.027.
26. Plaisier M. Decidualisation and angiogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun;25(3):259-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.011. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21144801.

27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22835448.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23095139.
29. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C; Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2003 Sep-Oct;6(5):435-48. doi: 10.1007/s10024-003-7070-y. PMID: 14708737.
30. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):534-43. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20331588.
31. Reginald P.W., Beard R.W., Chapple J., Forbes P.B., Mowbray J.F., Underwood J.L. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. *Br. J. Obs. Gynaecol*. 1987;94:643-648.
32. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar 15;361(9361):901-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7. PMID: 12648968.
33. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:173-80. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.173. PMID: 21239789.
34. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x. Erratum in: *BJOG*. 2008 Apr;115(5):674-5. PMID: 17206962; PMCID: PMC17062298.
35. Sarig G, Kil-Drori AJ, Chap-Marshak D, Brenner B, Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy. *Thromb Res*. 2011 Nov;128(5):490-5. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.023. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21504838.
36. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990 Sep 15;336(8716):673-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)92159-f. PMID: 1975862.
37. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. II: Clinical associations, causes, and management. *Lancet*. 1990 Sep 22;336(8717):728-33. doi: 10.1016/0140-6736(90)92215-4. PMID: 1975901.
38. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(04):718-727. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
39. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2297-303. doi: 10.1093/humrep/des179. Epub 2012 May 31. PMID: 22661547.
40. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):1983-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.097. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19249757.
41. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril*. 2004 Feb;81(2):367-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.014. PMID: 14967375.
42. Trostad L, Magnus P, Moffett A, Stoltenberg C. The effect of recurrent miscarriage and infertility on the risk of pre-eclampsia. *BJOG*. 2009 Jan;116(1):108-13. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01978.x. PMID: 19087081.
43. Wikström AK, Gunnarsdóttir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012 Aug 30;2(4):e001178. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001178. PMID: 22936817; PMCID: PMC3432846.
44. Xiang, M.; Chen, S.; Zhang, X.; Ma, Y. Placental diseases associated with assisted reproductive technology. *Reprod. Biol*. 2021, 21, 100505.