

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра акушерства та гінекології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація: 14.01.01 – акушерство та гінекологія

на тему: «Сучасні підходи до діагностики ранніх спонтанних абортів»

Виконав: студент VI курсу, групи 25
медичного факультету, спеціальність
«Медицина», очної форми навчання
Мельничук М.А.

Керівник: к. м. н, доцент кафедри
акушерства та гінекології Дубик Л. В.

Рецензент: завідувач кафедри
інфекційних хвороб та епідеміології
д. мед. н, професор Москалюк В. Д.

Рецензент: завідувач кафедри акушерства
та гінекології д. мед. н, доцент
Бербець А. М.

Чернівці - 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І	
ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. РАННІ ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ: ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА	
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	9
1.1. Ключові причини переривання вагітності на ранніх термінах..	10
1.2. Некеровані чинники ризику невиношування вагітності	11
1.3. Вплив COVID-19 на ризики невиношування вагітності:	
патогенетичні механізми та клінічні аспекти.....	18
1.4. Модифіковані фактори ризику передчасного переривання	
вагітності.....	19
1.5. Вплив алельного поліморфізму генів та цитокінів на	
перинатальні ранні втрати.....	23
1.6. Аналіз сучасних досліджень, які стосуються механізмів, що	
лежать в основі невиношування вагітності.....	26
1.7. Значення сонографії у діагностиці ранніх спонтанних	
абортів.....	27
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
2.1. Дизайн дослідження	31
2.2. Методи оцінки та аналізу	33
2.3. Методи статистичного аналізу результатів.....	33
2.4. Етичні аспекти.....	35
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК.....	36
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЖІНОК З	
НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ.....	45
4.1. Аналіз частоти та структури інфекцій, що передаються	
статевим шляхом, у пацієнток із ранніми втратами вагітності.....	45
4.2. Ультразвукові ознаки у пацієнток різних клінічних груп.....	49

4.3. Визначення кореляційних зв'язків між наявністю ІПСШ та	
УЗ – ознаками.....	54
ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ACOG	–	American College of Obstetricians and Gynecologists
CDC	–	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	–	Cytomegalovirus
COVID-19	–	Coronavirus Disease 2019
CRL	–	Crown-Rump Length
DNA	–	Deoxyribonucleic Acid
HLA	–	Human Leukocyte Antigens
HSV	–	Herpes Simplex Virus
IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15	–	Interleukins
MTHFR	–	Methylenetetrahydrofolate Reductase
NGS	–	Next Generation Sequencing
NICE	–	National Institute for Health and Care Excellence
NK-cells	–	Natural Killer Cells
PAI-1	–	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PCR	–	Polymerase Chain Reaction
PIBF	–	Progesterone-Induced Blocking Factor
SARS-CoV-2	–	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SPSS	–	Statistical Package for the Social Sciences
TNF- α	–	Tumor Necrosis Factor-alpha
TORCH	–	Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes
WMA	–	World Medical Association
WHO	–	World Health Organization
АФА	–	антифосфоліпідні антитіла
АФС	–	антифосфоліпідний синдром
ВІЛ	–	вірус імунodefіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ	–	вірус простого герпесу

ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПСШ	–	інфекції, що передаються статевим шляхом
ІЦН	–	істміко-цервікальна недостатність
КНП	–	комунальне некомерційне підприємство
МКХ-10	–	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
НАМН, НМАПО	–	наукові установи України
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників
СРП / CRP	–	С-реактивний білок
США	–	Сполучені Штати Америки
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХГЛ / ГГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
χ^2	–	критерій хі-квадрат Пірсона

ВСТУП

Актуальність проблеми. За інформацією Міністерства охорони здоров'я України, близько 20 % клінічно підтверджених бажаних вагітностей завершуються передчасно, переважно в першому триместрі гестації. При цьому до 80 % усіх випадків втрат відбуваються на ранніх термінах, часто ще до моменту встановлення факту вагітності. Дослідження американських вчених підтверджують, що майже половина жінок втрачають вагітність до її клінічної діагностики, тобто на рівні біохімічної вагітності або у вигляді субклінічних викиднів (Stephenson & Kutteh, 2021).

Стійкий рівень частоти невиношування навіть за умови вдосконалення методів діагностики свідчить про складність ведення цієї групи пацієнток. Це зумовлено, з одного боку, поліетіологічністю та складною патогенезою, а з іншого – недосконалістю існуючих діагностичних та моніторингових підходів [1].

За узагальненими даними міжнародних досліджень, серед основних причин ранніх репродуктивних втрат домінують хромосомні аномалії, які виявляються приблизно у 50 % викиднів у першому триместрі та становлять до 7 % загальної структури [2]. Ендокринні чинники, зокрема дефіцит лютеїнової фази, гіперпролактинемія, порушення функції щитоподібної залози, відповідають за 8–20 % випадків [3]. Анатомічні аномалії матки (вроджені вади, інфантилізм, істміко-цервікальна недостатність, внутрішньоматкові синехії) діагностуються у 12–15 % жінок з репродуктивними втратами та часто супроводжуються порушенням функціональної здатності ендометрію [4].

Інфекційно-запальні фактори, особливо хронічні латентні інфекції, а також зміни рецепторної активності ендометрію на тлі багаторазових внутрішньоматкових втручань або пологів, також мають вагоме значення в патогенезі [5]. Все більше уваги приділяється імунологічним механізмам, включаючи авто- та алоімунні реакції, що потенційно порушують імплантацію ембріона та ранній розвиток плаценти [6].

Водночас у 20–40 % випадків причину втрати вагітності встановити не вдається, що вказує на необхідність подальших досліджень і вдосконалення підходів до діагностики та лікування [7].

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), є одним із чинників ризику втрат вагітності в ранніх термінах, особливо коли вони мають хронічний або латентний перебіг. Найбільше значення мають *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* та вірусні збудники, зокрема герпесвірусна інфекція (HSV) і цитомегаловірус (CMV) [8].

Хламідійна інфекція асоціюється з підвищеним ризиком хронічного ендометриту, що порушує рецепторну функцію ендометрію і негативно впливає на процес імплантації ембріона, спричиняючи втрати в першому триместрі [9]. За результатами метааналізу, інфекція *C. trachomatis* збільшує ризик раннього самовільного аборту майже вдвічі (Chen et al., 2020). Подібний механізм описано і для *Mycoplasma* та *Ureaplasma* – вони спричиняють хронічну запальну відповідь у слизовій оболонці матки, що супроводжується порушенням локального імунного балансу (Ahmadi et al., 2021).

Окрім бактеріальних, значну роль відіграють вірусні ІПСШ. Цитомегаловірусна інфекція має тератогенний потенціал і може спричинити загибель ембріона, а також розвиток плацентарної недостатності [10]. Також виявлено асоціацію між інфекцією вірусу простого герпесу 2 типу (HSV-2) та ризиком втрат вагітності через індукцію системної та локальної запальної реакції, яка порушує гестаційне середовище [11].

Патогенетичний вплив ІПСШ опосередковується хронічною інфільтрацією ендометрію імунними клітинами, збільшенням продукції прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IL-6), порушенням трофобластної інвазії та спіральної артеріолярної трансформації. Це створює несприятливі умови для прогресування вагітності, особливо в перші тижні [12].

Своєчасна діагностика та санація ІПСШ до зачаття або на ранніх термінах вагітності є одним із ключових заходів у профілактиці репродуктивних втрат.

Мета роботи – удосконалити прогнозування ранніх спонтанних викиднів у жінок із ПСШ, шляхом визначення діагностичних критеріїв на основі ультразвукових показників та клініко-лабораторної оцінки інфекційного процесу.

Для досягнення зазначеної мети поставлені наступні **основні завдання дослідження**:

1. Проаналізувати частоту та структуру інфекцій, що передаються статевим шляхом, у пацієнток із ранніми втратами вагітності.
2. Визначити характерні ультразвукові маркери, пов'язані з ризиком спонтанного викидня на ранніх термінах у пацієнток із ПСШ.
3. Дослідити взаємозв'язок між наявністю ПСШ та змінами у морфофункціональних характеристиках плодового яйця, хоріону й ендометрію за даними УЗД.
4. Оцінити прогностичну цінність поєднаної діагностики (ПСШ + УЗД-критерії) для раннього виявлення загрози викидня.
5. Розробити клініко-діагностичні критерії прогнозування спонтанного викидня у першому триместрі на тлі ПСШ.

Об'єкт дослідження – ранні спонтанні викидні.

Предмет дослідження – сукупність ультразвукових і лабораторно-клінічних характеристик, що дозволяють оцінити ризик раннього спонтанного викидня у жінок із виявленими інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Це включає:

- морфофункціональні параметри ембріона та матки за даними УЗД;
- результати ПЛР- і серологічного дослідження на ПСШ;
- динамічні клінічні зміни стану вагітної;
- прогностичну значущість цих показників у контексті збереження або втрати вагітності в першому триместрі.

Методи дослідження – дослідження проведене в ретроспективному дизайні, на основі аналізу медичної документації пацієнток.

РОЗДІЛ 1

РАННІ ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ: ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Однією з ключових проблем у сферах громадського здоров'я, акушерства, гінекології, неонатології, педіатрії, психології та психіатрії є проблема невиношування вагітності. Невиношуванням називають передчасне переривання вагітності у період від зачаття до 37 тижнів. У структурі цього явища виділяють ранній спонтанний аборт (переривання до 11 тижнів і 6 днів), пізній аборт (від 12 до 21 тижня і 6 днів) та передчасні пологи (від 22 до 36 тижнів і 6 днів) [13].

Актуальність проблеми обумовлена її медичними, соціальними, психологічними й економічними наслідками. Незважаючи на численні дослідження та впровадження нових практичних рішень, частота невиношування вагітності залишається високою у більшості країн світу і має тенденцію до зростання [14, 15, 16, 17]. Передчасні пологи є однією з найвагоміших причин дитячої смертності та серйозних проблем зі здоров'ям, як-от порушення психомоторного розвитку, когнітивні порушення та інвалідність. Щороку на світ з'являється приблизно 15 мільйонів недоношених немовлят, що становить понад 11% усіх пологів у світі [18]. Передчасні пологи є ключовим фактором неонатальної та перинатальної смертності [19], що робить це питання першочерговим у сфері охорони здоров'я [20]. Впродовж кожного року у світі трапляється близько 23 мільйонів мимовільних втрат вагітності – це приблизно одна втрата кожні 6 секунд. (The Lancet у співпраці з ВООЗ, 2021).

За даними Міністерства охорони здоров'я України, невиношування вагітності охоплює від 15 до 27% клінічно підтверджених вагітностей. При цьому 85% випадків припадають на викидні, а 15% – на передчасні пологи. Ризик невиношування підвищується з кожною новою втратою вагітності: після першого викидня він зростає до 23%, після другого – до 29%, а після третього – до 55% [17, 21]. Дослідження показують, що 25% жінок репродуктивного віку в Україні мають в анамнезі хоча б одну втрату вагітності [22]. Частота передчасних

пологів коливається в межах 5-9% у розвинених країнах Європи, 5-12% у США і до 18% у країнах з низьким рівнем розвитку [23, 24].

ВООЗ наголошує, що викидень є не лише медичною подією, але й глибокою психологічною травмою. Попри це, багато жінок залишаються без належної медичної та емоційної підтримки.

На сьогодні рівень переривання вагітності на ранніх термінах залишається високим, що в умовах демографічних змін може впливати на приріст населення. Дослідження показують, що 75–80 % випадків припадають на перші 12 тижнів, а близько 40 % із них відбуваються у період 7–8 тижнів гестації. На думку деяких фахівців, це може бути пов'язано з природними біологічними процесами, які впливають на розвиток ембріона.

1.1. Ключові причини переривання вагітності на ранніх термінах

Невиношування є поліетіологічною проблемою, і досі не існує чіткої універсальної класифікації чинників ризику. Причини часто поділяють за триместрами вагітності або за іншими факторами: медичними, соціальними, демографічними, акушерськими [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Упродовж останнього десятиліття увага науковців була зосереджена на вивченні різноманітних факторів, що сприяють невиношуванню вагітності. Особливо ретельно досліджувався вік матері. Вважається, що найменший ризик самовільного переривання вагітності спостерігається у віці 25-28 років, тоді як після 30 років цей ризик підвищується на 30-40% [32], а у жінок старше 45 років він значно вищий [14, 33]. Також виявлено, що вік батька має вплив на ризик викидня, незалежно від інших факторів. Наприклад, вік батька понад 50 років збільшує ризик самовільного абортів вдвічі порівняно з батьками, яким 25-29 років [34].

Вага тіла майбутньої матері також є вагомим чинником ризику. За даними досліджень, жінки з низьким ІМТ (≤ 20) мають підвищений ризик перинатальних втрат, а надмірна маса тіла ($\text{ІМТ} \geq 25$) та ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30$) збільшують ризик викиднів та передчасних пологів на 30-60% [35, 36].

Однією з основних причин ранніх втрат вагітності є генетичні аномалії, які спричиняють від 50% до 70% спонтанних абортів [37]. Багатоплідна вагітність також підвищує ризик ускладнень, таких як передчасні пологи, зокрема через істміко-цервікальну недостатність (ІЦН) [38, 39].

Останніми роками тривають дискусії щодо впливу інтервалу між вагітностями на ризик невиношування. Деякі дослідження вказують, що короткі інтервали підвищують ризик повторної втрати вагітності [40], тоді як інші дослідження заперечують зв'язок між інтервалом і ризиком [41, 42].

Підсумовуючи, невиношування вагітності є складною і багатфакторною проблемою, що потребує подальших досліджень та розробки нових методів діагностики та профілактики.

1.2. Некеровані чинники ризику невиношування вагітності

Генетичні аномалії є однією з найчастіших причин ранніх мимовільних абортів, особливо у I триместрі. За даними сучасних цитогенетичних досліджень, понад 50% втрат вагітності на ранніх термінах пов'язані з хромосомними абераціями ембріона, найчастіше – числовими.

Найбільш поширеними типами хромосомних аномалій є:

- трисомії (особливо 16, 21, 22, 15),
- моносомія X (45,X),
- триплоїдія.

У великому ретроспективному дослідженні Zhou et al. (2021), яке охоплювало понад 1 000 пацієнток, було виявлено, що 60,3% ембріональних тканин після викидня мали хромосомні аномалії, причому трисомія 16 була найпоширенішою.

Wang et al. (2020) показали, що впровадження новітніх методів молекулярної діагностики – таких як цільова NGS (next-generation sequencing) – дозволяє точніше ідентифікувати як числові, так і структурні перебудови хромосом, навіть у випадках повторних втрат.

Крім ембріональних причин, певну роль відіграють і батьківські хромосомні перебудови. Близько 4–6% пар із повторними викиднями мають збалансовані транслокації або інші хромосомні аномалії, які передаються потомству у вигляді незбалансованих форм [43].

Таким чином, генетичне тестування продукту зачаття та каріотипування батьків є важливими компонентами діагностики при втраті вагітності, особливо в разі повторних викиднів.

Ендокринні захворювання, гормональні порушення та загальний дисбаланс в організмі матері мають надзвичайно важливе значення у патогенезі невиношування вагітності. За даними досліджень, саме ендокринні фактори відповідальні за 21-60% усіх випадків невиношування. Американські дослідники провели цікаве дослідження, яке показало, що порушення гуморальної регуляції ендокринної системи, зокрема зміни в імунозалежних механізмах, порушують імунну толерантність, що необхідна для нормальної імплантації ембріону та подальшого розвитку плода. Це може призводити до викиднів, передчасних пологів та затримки розвитку плода [44].

Одним із гормональних показників ризику переривання вагітності є низький рівень прогестерону в крові (≤ 12 нг/мл), який, за даними когортних досліджень, може бути виявлений ще до початку викидня. Окрім цього, рівень прогестерону використовується у прогностичних моделях для оцінки ризику викидня, особливо на ранніх термінах вагітності (6-10 тижнів) [45].

Інше серйозне порушення – гіперандрогенія, яка виникає через надмірний синтез андрогенів. Це порушення впливає на функцію плаценти, спричиняє істміко-цервікальну недостатність і може стати причиною втрати вагітності [46, 47]. Гіперандрогенія виявляється у 65-75% пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що значно підвищує ризик викиднів [48, 49]. Дослідження також показують, що низький рівень антимюллерового гормону вказує на поганий оваріальний резерв і може збільшувати ризик невиношування вагітності [50].

Щитоподібна залоза також відіграє важливу роль у виношуванні вагітності. Дослідження азійських вчених показали, що навіть субклінічний гіпотиреоїдизм може значно підвищити ризик самовільного абортів на терміні до 20 тижнів [51]. Інші дослідження вказують, що наявність антитіл до щитовидної залози збільшує ризик викиднів та передчасних пологів [52]. Важливо зазначити, що замісна терапія левотироксином сприяє зниженню частоти викиднів і передчасних пологів на 52% та 69% відповідно [53]. Однак, для жінок із еутиреоїдним статусом такі позитивні результати не завжди виявляються [54].

Іншим важливим чинником є порушення вуглеводного обміну. За даними китайських вчених, високий рівень глюкози або цукровий діабет до вагітності підвищують ризик викиднів та передчасних пологів [55]. Дослідження також показали, що рівні глюкози нижчі за рекомендовані ВООЗ також можуть підвищити ризик втрат вагітності [56]. Американські вчені підтвердили, що цукровий діабет збільшує ризик ускладнень вагітності на 30-60%, зокрема таких як викидні та передчасні пологи [57]. Ожиріння та надмірна маса тіла також значно підвищують ризик ускладнень, особливо серед старших жінок [58].

Порушення системи згортання крові є однією з ключових причин репродуктивних втрат, особливо на ранніх термінах вагітності. Тромбофілії – як спадкові, так і набуті – спричиняють підвищену тромботичну активність, що може призводити до формування мікротромбів у судинах хоріону та плаценти, порушення плацентарного кровотоку, гіпоксії та загибелі ембріона. Частота виявлення тромбофілій у жінок із звичним невиношуванням вагітності значно перевищує показники загальної популяції.

Серед найбільш поширених форм генетичних тромбофілій виділяють мутації фактору V Leiden, протромбінову мутацію G20210A, мутації гена MTHFR (C677T і A1298C), а також дефіцити природних антикоагулянтів — протеїну C, протеїну S та антитромбіну III. Ці порушення підвищують ризик тромбоутворення в матково-плацентарному басейні, що є критичним для імплантації та раннього розвитку вагітності [59].

Важливим є також врахування ролі супутніх факторів: ожиріння, гіпергомоцистемії, інсулінорезистентності, аутоімунних порушень, які можуть потенціювати тромбофілічний ризик і ускладнювати перебіг вагітності [60].

Тромбофілічні стани здатні викликати не лише тромботичні ускладнення, а й порушення механізмів трофобластичної інвазії [61]. Зокрема, носійство алеля 4G/4G у гені інгібітора активатора плазміногену типу 1 (PAI-1) в умовах гестаційного гіпофібринолізу асоціюється з надлишковим відкладенням фібрину, що ускладнює процеси нормальної імплантації ембріона. Крім того, дефіцит протеїну С або протеїну S знижує протективний ефект на рівні трофобласту через активацію апоптозу, що також негативно впливає на формування плацентації. Таким чином, наявність генетичних форм тромбофілії вже на ранніх етапах вагітності може призводити до порушення інвазії трофобласту, розвиток ендотеліальної дисфункції та підвищення ризику гестаційних ускладнень, зокрема прееклампсії [62].

Згідно з сучасними клінічними настановами, у жінок з виявленими тромбофіліями та обтяженим акушерським анамнезом доцільне призначення профілактичної терапії низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, далтепарин) у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою, що дозволяє знизити ризик ускладнень та сприяє пролонгації вагітності [63].

Окрему групу становлять набута тромбофілія – антифосфоліпідний синдром (АФС), який характеризується наявністю антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінових, до β 2-глікопротеїну I, вовчакових антикоагулянтів). АФС пов'язаний з частими викиднями, передчасними пологами, затримкою росту плода, відшаруванням плаценти та прееклампсією [64]. Антифосфоліпідний синдром (АФС) є аутоімунним захворюванням, яке спричиняє тромбози та може призводити до втрат вагітності через порушення функції плаценти [65]. Носійство АФС може не проявлятися до вагітності, але під час вагітності імунологічні механізми можуть спровокувати ускладнення. Важливо знати про

наявність АФС до вагітності, щоб підібрати правильну терапію і знизити ризик ускладнень [66, 67].

Інші гінекологічні стани, такі як ендометріоз, також підвищують ризик втрат вагітності. Ендометріоз є хронічним гінекологічним захворюванням, яке характеризується наявністю ендометріїдної тканини поза межами порожнини матки. Окрім вираженого болю та безпліддя, ендометріоз також асоціюється з підвищеним ризиком ранніх мимовільних абортів. Ендометріоз може збільшити ризик самовільного абортів на 80% [68]. Можливі патогенетичні механізми, що пояснюють підвищений ризик мимовільного абортів у жінок з ендометріозом, є багатофакторними. Одним із ключових факторів є порушення рецептивності ендометрію, що проявляється зниженням експресії молекул, необхідних для успішної імплантації ембріона, зокрема лейкемія-інгібуючого фактора (LIF) та інтегринів. Це може ускладнювати прикріплення бластоцисти до ендометрію та перешкоджати подальшому розвитку вагітності [69].

Крім того, у пацієток з ендометріозом спостерігаються імунологічні зміни, які характеризуються надмірною активацією імунної відповіді. Зокрема, виявлено підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, а також зсув у балансі Th1/Th2 у бік проабортивного імунного профілю [70].

Крім того, у жінок з ендометріозом порушується ангіогенез та підвищується рівень оксидативного стресу, що негативно впливає на формування нормального плацентарного ложа. Це призводить до зниження здатності ендометрію підтримувати вагітність на ранніх стадіях (Gupta et al., 2006; Polak et al., 2013).

Лейоміоми матки також асоціюються з високими ризиками, хоча дослідження на цю тему дають суперечливі результати [71]. Сучасні дослідження демонструють статистично значущий зв'язок між міомами, особливо субмукозною та інтрамуральною локалізацією, та ранньою втратою вагітності. За даними дослідження Vitale et al. (2020), наявність лейоміоми асоціюється з підвищеним ризиком мимовільного абортів в першому триместрі, з найбільш несприятливим прогнозом при деформації порожнини матки.

Дослідження Pritts et al. (2021) показало, що жінки з субмукозними міомами мають у 2–3 рази вищий ризик раннього викидня порівняно з тими, хто не має міом, особливо якщо фіброїд спричинює порушення імплантації або деформує ендометрій.

Крім того, Chen et al. (2022) виявили, що розмір міоми >5 см та множинні вузли значно підвищують ризик втрати вагітності, незалежно від віку пацієнтки чи історії репродуктивних втрат.

Вроджені та набуті аномалії жіночих статевих органів, такі як дворога матка чи синехії, є частою причиною повторних викиднів [72]. Хірургічні втручання на шийці матки також підвищують ризик передчасних пологів [73].

Нарешті, інфекції, що передаються статевим шляхом, мають великий вплив на репродуктивне здоров'я жінки. Такі інфекції як хламідії, мікоплазми та цитомегаловірус можуть збільшувати ризик передчасних пологів і викиднів [74].

Інфекційні процеси, що вражають різні органи (наприклад, легені, шкіру, ротову порожнину), також можуть бути вагомими факторами ризику передчасних пологів. Близько 25-40% випадків невиношування вагітності пов'язані саме з інфекційними збудниками [75].

Встановлено, що вагітність як природний фізіологічний стан супроводжується підвищеним ризиком розвитку урогенітальних інфекцій. Це зумовлено низкою анатомо-фізіологічних змін, характерних для гестаційного періоду. Зокрема, збільшена матка чинить тиск на верхні відділи сечовивідних шляхів, а також відбувається розширення яєчникових вен, переважно з правого боку. Імуносупресивний стан, властивий вагітності, сприяє реактивації латентних інфекційних вогнищ. Крім того, під впливом прогестерону відзначається розслаблення гладкої мускулатури сечового міхура та сечоводів, що призводить до зниження тону та моторики сечовивідної системи. Як наслідок — збільшується об'єм залишкової сечі, підвищується ризик виникнення міхурово-сечовідного рефлюксу, що створює сприятливі умови для інфекційного процесу [76].

Інфекційні захворювання становлять серйозну загрозу для фізіологічного перебігу вагітності та нормального розвитку плода. Особливу небезпеку мають так звані TORCH-інфекції (*Toxoplasma gondii*, віруси краснухи, цитомегаловірус, вірус герпесу), які можуть спричинити внутрішньоутробне інфікування, вади розвитку, мимовільне переривання вагітності або перинатальну смерть [77].

Крім того, вірусні інфекції, зокрема грип, вірус гепатиту В і С, ВІЛ, а також нові виклики, пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2, асоціюються з підвищеним ризиком прееклампсії, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку плода та госпіталізацією новонароджених до відділень інтенсивної терапії [78]. Бактеріальні інфекції, такі як *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, Group B *Streptococcus*, також можуть викликати хоріоамніоніт, сепсис плода та неонатальні інфекції [79].

Своєчасне виявлення та лікування інфекцій у вагітних є критично важливими для зниження ризику перинатальних ускладнень і забезпечення здоров'я матері та дитини.

Різноманітні екстрагенітальні патології також впливають на перебіг вагітності. Зокрема, серцево-судинні захворювання ускладнюють вагітність у 1-4% випадків і загрожують нормальному розвитку плода [80]. Найбільшу увагу в дослідженнях приділяють артеріальній гіпертензії, яка потребує постійного контролю та лікування для запобігання ускладненням як під час вагітності, так і після неї [81]. Ускладнення, пов'язані з підвищеним тиском, зокрема прееклампсія та еклампсія, можуть призводити до необхідності переривання вагітності або передчасних пологів для збереження життя матері [82].

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. Лук'янової НАМН України також підкреслює вплив інших серцево-судинних захворювань (кардіоміопатії, ендокардитів, ішемічної хвороби серця тощо) на ризик виникнення ускладнень під час вагітності, особливо в період найбільшого гемодинамічного навантаження на 28-32 тижнях [83].

Захворювання дихальної системи, особливо легенева гіпертензія, також пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів (21,7%), а також низькою

вагою новонароджених (19%) [84]. Обструктивне апное у вівснї, поширене серед вагітних з ожирінням, також сприяє виникненню ускладнень вагітності, таких як гестаційна гіпертензія [85].

Захворювання нирок мають вагомий вплив на перебіг вагітності, підвищуючи ризик передчасних пологів на 52% порівняно з жінками, які не мають ниркової патології [86]. Хронічні хвороби печінки, такі як цироз або жовчнокам'яна хвороба, також становлять серйозну загрозу під час вагітності, що може призвести до передчасних пологів або затримки розвитку плода [87]. Вагітні жінки з автоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак або антифосфоліпідний синдром, мають підвищений ризик перинатальних втрат та ускладнень [88, 89].

Спосіб життя та зовнішні чинники ризику, такі як куріння, робота в нічні зміни або сильне фізичне навантаження, також відіграють важливу роль у виникненні викиднів і передчасних пологів [74, 90].

1.3. Вплив COVID-19 на ризики невиношування вагітності:

патогенетичні механізми та клінічні аспекти

Вагітні жінки мають підвищену сприйнятливість до респіраторних інфекцій через фізіологічні зміни, що відбуваються під час вагітності. До них належать високе розташування діафрагми, збільшена потреба в кисні, набряк слизової оболонки дихальних шляхів і знижена толерантність до гіпоксемії. Додатково імунна система зазнає модифікацій: у першому триместрі переважає прозапальний стан, який сприяє кліренсу клітин, ангіогенезу та розвитку плода, тоді як у другому триместрі імунна відповідь зміщується у бік гуморального імунітету та набуває протизапального характеру, що сприяє подальшому росту плода.

Вплив вірусу SARS-CoV-2 на перебіг вагітності та виникнення можливих ускладнень залишається важливою темою для досліджень. У 2020 році Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) зазначили, що серед жінок, інфікованих COVID-19, рівень госпіталізації у вагітних становив 31,5 %, тоді як

серед невагітних жінок цей показник був значно нижчим – 5,8 % [91]. Так, згідно з результатами одного проспективного аналітичного дослідження, у вагітних жінок з безсимптомним або малосимптоматичним перебігом інфекції SARS-CoV-2 спостерігалися мікроскопічні зміни плаценти, такі як ретроплацентарні гематоми, фібриноїдний некроз і тромбози хоріонічних ворсинок. Однак вплив цих змін на несприятливі результати вагітності поки не був остаточно доведений [73].

Водночас інші дослідження вказують на те, що ураження плаценти у вагітних із SARS-CoV-2 може призводити до серйозних ускладнень, таких як загибель плода, передчасні пологи та затримка його розвитку [92]. Аналогічні результати отримані британськими вченими, які доводять, що інфекція збільшує ризик внутрішньоутробної смерті плода, передчасних пологів та екстрених кесаревих розтинів [93].

Систематичний огляд досліджень, що аналізували наявність вірусного геному в пуповинній крові, виявив його у 2,9 % випадків. Однак подальше масштабніше дослідження, яке включало 64 пологи, не підтвердило ці результати, оскільки вірусний геном не був виявлений у жодного новонародженого [94].

До ключових патогенетичних механізмів розвитку перинатальних ускладнень у вагітних із SARS-CoV-2 можна віднести підвищену активність запальних процесів, що корелює з тяжкістю клінічного перебігу інфекції, імунну дисфункцію у вигляді надмірної відповіді організму (так званий «цитокіновий шторм»), а також протромботичні зміни в системі гемостазу. Додатковими факторами ризику є дефіцит вітаміну D, надмірна маса тіла та підвищення рівня печінкових трансаміназ [95].

Раннє виявлення та лікування COVID-19 у вагітних може допомогти запобігти негативним наслідкам таким як переривання вагітності, передчасні пологи і вади розвитку плода.

1.4. Модифіковані фактори ризику передчасного переривання вагітності

Багато науковців звертають увагу на важливість дослідження керованих чинників ризику, таких як спосіб життя до зачаття і під час вагітності [96]. Розуміння цих факторів дозволяє розробити конкретні рекомендації щодо корекції способу життя під час планування вагітності та на її різних етапах. Це може суттєво знизити ризики невиношування, мінімізувати негативні наслідки та покращити показники народжуваності.

У дослідженні польських вчених вивчалися несоматичні чинники ризику у жінок із ускладненнями під час вагітності. Виявлено, що стрес у родині та недостатня кількість сну негативно впливають на перебіг вагітності, сприяючи самовільним викидням. Цікаво, що професійні шкідливості, дієта, важка фізична праця, куріння та вживання алкоголю в цьому дослідженні не мали значного впливу на ризик втрати вагітності [97].

Інші дослідження, проведені за кордоном, показали, що малорухливий спосіб життя, недосипання (менше 8 годин на добу) та фізичні травми під час вагітності також є вагомими факторами ризику [90].

Дослідження, проведені китайськими вченими, підтвердили негативний вплив довгого робочого дня та роботи у нічні зміни на вагітність. Однак регулярна фізична активність та прийом вітамінів та мікронутрієнтів знижували ризик втрати вагітності [98].

Сьогодні особливу увагу приділяють недостатчості вітаміну D, який відіграє важливу роль у жіночому організмі. Дефіцит даного вітаміну може бути важливим чинником у розвитку звичного невиношування вагітності. Через високий рівень ускладнень дана патологія є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності в багатьох країнах світу [99].

Несприятливі наслідки вагітності мають значний емоційний вплив на батьків та набувають важливого соціального значення. Тому наукові та клінічні дослідження в цій галузі є пріоритетним завданням сучасної медицини. Знижений рівень вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку різних

соматичних захворювань. Аналіз літературних джерел підтверджує існування коморбідності патологій, що асоціюються з його дефіцитом.

Сон є важливою складовою нормального фізіологічного стану здоров'я усіх людей, а особливо вагітних жінок і є одним із найважливіших чинників адаптації до стресових умов. Як відомо, у жінок під час вагітності порушення сну виникають статистично частіше в порівнянні із загальнопопуляційними показниками [100]. За даними J.A. Mindell та співавторів (2015), порушення сну під час вагітності відзначають у 76% пацієнток. Доведено, що є міцний зв'язок між розладами сну і несприятливим перебігом вагітності, таким як преєклампсія, гестаційний діабет, депресія, ускладнення під час пологів, а також загроза переривання вагітності [101]. Існують дослідження, які пов'язують недостатність прогестерону на ранніх термінах вагітності із диссомнію. Такий стан може бути безпосередньою причиною ранніх спонтанних абортів [102]. Мелатонін та його метаболіти відіграють захисну роль, запобігаючи розвитку окислювального стресу та апоптозу, який може мати негативний вплив на перебіг вагітності [103].

Важкі фізичні навантаження (підйом понад 20 кг на день) також виявились значними чинниками ризику, а вживання алкоголю ще більше підвищувало ці ризики [96]. Куріння, як активне, так і пасивне, теж негативно впливає на вагітність. Дослідження показали, що відмова від куріння значно знижує ризик недоношування та втрати вагітності [93, 104]. За даними канадських вчених, пасивне куріння підвищує ризик передчасних пологів на 36% [105].

Дослідники з Данії визначили, що найбільш значущими чинниками ризику є вік матері під час зачаття, вживання алкоголю, низька маса тіла, ожиріння, а також нічна робота та важка фізична праця [106]. У Непалі науковці також визначили, що вік матері, багаторазові пологи, куріння, забрудненість повітря, а також рівень освіти та анемія відіграють важливу роль у підвищенні ризику передчасних пологів [107].

Соціально-економічні фактори, такі як рівень освіти, наявність партнера та етнічна приналежність, також виявились значущими чинниками ризику, як було

продемонстровано у дослідженні норвезьких науковців [108]. Дослідження, проведене в Китаї, підтвердило, що жінки з нижчим рівнем доходу, зайняті у сільському господарстві, мають підвищений ризик втрати вагітності [109].

Останнім часом науковці все частіше досліджують вплив раціону харчування до та під час вагітності. Результати досліджень показують, що прийом полівітамінів, збагачених залізом та фолієвою кислотою, знижує ризик передчасних пологів [110]. Водночас інші дослідження вказують, що вживання мікронутрієнтів та вітамінів не запобігає викидням, проте знижує ризик мертвонароджень [111].

Дослідження впливу стресу на перебіг вагітності свідчать, що як гострий, так і хронічний стрес підвищують ризик передчасних пологів, а також впливають на загальний стан здоров'я вагітної, підвищуючи рівні тривожності та депресії [112].

Умови життя під час пандемії COVID-19 також показали, що недостатній сон, незбалансоване харчування та надмірне використання медіа негативно впливали на результати вагітності, підвищуючи ризик її переривання [113].

Китайське дослідження виявило, що проживання біля базових станцій мобільного зв'язку підвищує ризик самовільного переривання вагітності [114], а інші дослідження показали, що неіонізуюче випромінювання магнітного поля також збільшує цей ризик [115]. Тож негативний вплив електромагнітних полів на вагітність є серйозною проблемою, що потребує подальших досліджень [116].

Не зважаючи на наявність достатньо великого вибору методів контрацепції та доступу до інформації щодо попередження небажаної вагітності, кожна друга вагітність у світі є незапланованою [117].

Основним методом планування сім'ї в Україні залишається артифікаційний аборт. Проте, жінки не знають, який наслідок для їхнього здоров'я, репродуктивних планів і виношування наступної вагітності матимуть, проведені в минулому, аборти. Медикаментозний аборт, як альтернатива хірургічному методу, вважається менш травматичним для репродуктивного здоров'я жінки. Проте дані щодо його впливу на перебіг наступних вагітностей

залишаються суперечливими. У науковій літературі зустрічаються як твердження про відсутність негативного впливу, так і повідомлення про підвищення ймовірності мимовільного абортів, позаматкової вагітності, передчасних пологів або народження дитини з недостатньою масою тіла. Крім того, деякі джерела вказують на ризик вагінальних кровотеч та потреби в подальших хірургічних втручаннях під час медикаментозного переривання вагітності до 12 тижнів [118].

1.5. Вплив алельного поліморфізму генів та цитокінів на перинатальні ранні втрати

Вивчаючи етіологію та патогенез викиднів за останній час все частіше звертають увагу на роль алельного поліморфізму. Ці генетичні поліморфізми показують не виражені прояви у фенотипі. Часто вони призводять до появи продуктів білкової структури з атиповими характеристиками як хіміко-фізичними так і з порушеннями функціональної активності.

Нормальна реалізація репродуктивної функції у жінок можлива завдяки збалансованій роботі імунної системи. Сам процес запліднення має імунологічний характер, оскільки ґрунтується на взаємодії антигенів та антитіл. Плід є алотрансплантатом, що містить 50% чужорідних антигенів, отриманих від батька. Для нормального перебігу вагітності необхідна злагоджена робота імунної системи матері, яка, з одного боку, підтримує толерантність до плода, а з іншого – забезпечує захист від потенційних загроз зовнішнього середовища [119].

Одним із ключових механізмів підтримання вагітності є імуносупресія, яка здійснюється через дію цитокінів. Цитокіни – це низькомолекулярні білкові сполуки, що координують комунікацію між різними складовими імунної відповіді: як специфічною, так і неспецифічною. Вони забезпечують взаємодію між гуморальним (лімфоцитарним) та клітинним (фагоцитарним) імунітетом, а також регулюють функціонування різних типів лімфоцитів. Основним джерелом

синтезу цитокінів є лімфоцити, які виступають своєрідними «диригентами» імунної відповіді.

Завдяки цитокінам Т-хелпери (лімфоцити, що розпізнають чужорідні білки) передають сигнали Т-кілерам – клітинам, які виконують функцію знищення чужорідних структур. У свою чергу, Т-супресори контролюють діяльність Т-кілерів і регулюють момент припинення їхньої активності. У випадку порушення цього процесу можливий неконтрольований процес загибелі власних клітин організму. Якщо клітинно-опосередкована імунна відповідь стає надмірно активною, може розвинути патологічна реакція.

За умови, коли місцеві механізми імунного захисту виявляються недостатніми, цитокіни починають діяти на системному рівні. Вони впливають на діяльність органів та систем, що забезпечують підтримку гомеостазу. Під їхнім впливом змінюється функціонування центральної нервової системи, що, у свою чергу, впливає на поведінкові реакції, гормональний баланс, білковий обмін та склад плазми крові. Усі ці процеси спрямовані на посилення захисних механізмів організму або мобілізацію його ресурсів для боротьби з потенційною загрозою.

Цитокіни є ключовими регуляторами взаємодії між імунною, ендокринною, нервовою та кровоносною системами, координуючи формування комплексної захисної відповіді організму [119].

Цитокіни відіграють ключову роль у всіх фазах гестаційного процесу, включаючи імплантацію бластоцисти, плацентацію, розвиток плода, регуляцію гормональної активності плаценти, програмовану загибель клітин, дозрівання шийки матки та ініціацію пологів. Фізіологічний перебіг вагітності значною мірою залежить від домінування Th2-цитокінів (інтерлейкінів IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які характеризуються протизапальними та нецитотоксичними властивостями. Вони сприяють розвитку трофобласта, підтримують ангіогенез, стимулюють продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та забезпечують імуносупресію.

На противагу їм, Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлин альфа – TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) мають прозапальні та цитотоксичні властивості. Вони можуть негативно впливати на клітини трофобласта, активувати природні кілери (NK-клітини) та стимулювати коагуляційний каскад. Надлишок прозапальних цитокінів призводить до гіперактивації системи згортання крові, що спричиняє тромбоутворення, розвиток інфарктів трофобласта, його відшарування та, зрештою, може викликати викидень у першому триместрі. Якщо вагітність зберігається, зростає ризик розвитку первинної плацентарної недостатності.

Протягом усієї вагітності баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами змінюється. На ранніх етапах імплантації бластоцисти домінують прозапальні медіатори, які забезпечують локальну активацію імунної відповіді у відповідь на вторгнення ембріона. Далі у міру прогресування вагітності відбувається зміщення у бік протизапальних Th2-цитокінів, що сприяє збереженню гестації. Перед пологами співвідношення знову змінюється на користь прозапальних цитокінів, що стимулюють родову діяльність. Вже з 37-го тижня відзначається зниження імуносупресивної активності Т-клітин та посилення їхньої хелперної функції, що є передвісником пологів [119, 120, 121].

Інфекційні збудники провокують збільшення продукції прозапальних цитокінів, що пригнічує Th2-відповідь. Інфекції під час вагітності можуть спричинити мимовільний аборт, завмирання плода, передчасні пологи, плацентарну недостатність та затримку внутрішньоутробного розвитку плода. Найбільш небезпечними з точки зору ризику переривання вагітності є уrogenітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз) та TORCH-інфекції. Дострокові пологи часто асоціюються з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6, які стимулюють синтез простагландинів у плаценті, що, своєю чергою, запускає механізм передчасних пологів [120, 121, 122].

Процес інвазії трофобласта в децидуальну оболонку матки та внутрішній шар міометрія є критичним для нормального розвитку плаценти. Одним із ключових цитокінів, що відповідає за цей процес, є IL-8, який відіграє значну

роль в ангіогенезі в місці прикріплення ембріона. Висока секреція IL-8 у системі мати–плацента–плід свідчить про його важливість у підтриманні імунологічної толерантності протягом вагітності. Окрім цього, IL-8 сприяє мобілізації та адгезії клітин, що робить його ключовим учасником імунного захисту фетоплацентарного комплексу від бактеріальних інфекцій [121, 122].

На сьогодні доведено, що ендогенний прогестерон відіграє важливу роль у попередженні відторгнення плода. Він пригнічує синтез Th1-цитокінів, що сприяє збереженню балансу Th1/Th2 на користь протизапальної відповіді. Прогестерон готує ендометрій до імплантації, сприяє розвитку та васкуляризації міометрія, зменшує чутливість до окситоцину та гальмує синтез простагландинів. Завдяки взаємодії прогестерону з рецепторами T-клітин відбувається синтез прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF), який знижує активність NK-клітин, спрямовуючи імунну відповідь матері у бік толерантності до плода.

Недостатній рівень прогестерону або порушення його рецепторного зв'язку призводить до дефіциту PIBF, що, у свою чергу, спричиняє переважання Th1-цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6) і може спровокувати патологічну імунну відповідь на трофобласт. Також прогестерон сприяє локальній продукції білків, що зв'язують NK-клітини, викликаючи їх апоптоз.

Таким чином, порушення механізму збереження вагітності пов'язане не лише з рівнем прогестерону, але й зі станом ендометрію, його недостатньою секреторною трансформацією та порушенням процесів ангіогенезу. Внаслідок цього відбувається дефіцит білків, глікогену, факторів росту, а також зростає рівень прозапальних цитокінів, що може спричинити порушення імплантації, плацентарну недостатність та мимовільне переривання вагітності [120, 122].

1.6. Аналіз сучасних досліджень, які стосуються механізмів, що лежать в основі невиношування вагітності

1. Біологічні механізми невиношування.

Дослідження Rynda-Dziuryi та Govsieiev (2023) акцентує увагу на ключових механізмах невиношування вагітності, зокрема на ролі імунних, генетичних та гормональних факторів. Авторами проаналізовано різні патофізіологічні шляхи, що впливають на стабільність вагітності [123].

2. Прогестеронова терапія та її ефективність.

Декілька досліджень (Adu, 2020; Yao et al., 2021) підтверджують ефективність вагінального прогестерону у профілактиці невиношування. У них зазначається, що прогестерон сприяє стабілізації ендометрію та пригніченню запальних процесів, що можуть викликати передчасні скорочення матки [124, 125].

3. Генетичні фактори.

Значна увага приділяється ролі генетичних аномалій у розвитку патологічної вагітності. За даними дослідження Smith et al. (2022), близько 50% випадків невиношування пов'язані з хромосомними порушеннями, що вказує на необхідність генетичного тестування при повторних втратах вагітності [126].

4. Імунологічні аспекти.

Згідно з роботами Wang et al. (2021), автоімунні порушення та алоімунна несумісність між материнським імунітетом і плодом є важливими факторами ризику невиношування. Вплив антифосфоліпідного синдрому та інших імунних відхилень досліджувався у контексті можливих терапевтичних втручань [127].

1.7. Прогалини у дослідженнях.

Не зважаючи на значну кількість досліджень, залишається недостатньо даних щодо комплексного впливу екологічних факторів, харчування та стресу на ризик невиношування. Подальші дослідження мають зосереджуватись на інтеграції мультифакторного аналізу для розробки ефективних превентивних заходів.

Попри високу поширеність і вплив на розвиток різних ускладнень, розлади сну та безсоння під час вагітності залишаються недостатньо діагностованими та нерідко залишаються без належного лікування. Це зумовлено обмеженою кількістю досліджень, проведених серед вагітних.

1.7. Значення сонографії у діагностиці ранніх спонтанних абортів

Ультразвукове дослідження є основним інструментом неінвазивної оцінки ранньої вагітності. Його рутинне застосування дозволяє точно визначити термін вагітності, підтвердити наявність внутрішньоматкової імплантації, оцінити стан гестаційного мішка, жовточного мішка, ембріона та визначити наявність серцевої діяльності. Саме ці показники є ключовими у верифікації нормального перебігу гестації або встановленні факту не прогресуючої вагітності [128].

Ранній викидень визначають як спонтанне переривання вагітності до 12 тижнів. Частота таких випадків варіює від 10 до 20%, причому значна частина з них трапляється до клінічного підтвердження вагітності [129]. Сучасні діагностичні підходи спрямовані на якомога раніше виявлення порушень для мінімізації ускладнень та покращення репродуктивного прогнозу пацієнтки.

Ключовими УЗД-критеріями раннього викидня є: відсутність ембріона при середньому діаметрі гестаційного мішка ≥ 25 мм або відсутність серцебиття при довжині ембріона ≥ 7 мм (CRL). У таких випадках діагностується анембріонія або завмерла вагітність відповідно. Ці критерії закріплені у клінічних настановах NICE (2019) та ACOG (2018) [130, 131].

До додаткових ознак, які вказують на ймовірне порушення гестації, відносять: аномальну форму гестаційного мішка (асиметрія, сплющення), неправильні параметри жовточного мішка (більше 6 мм, кальцинованість), брадикардію ембріона (<100 уд./хв.), наявність субхоріального гематому. Виявлення одного або кількох із цих факторів потребує повторного дослідження через 7–10 днів [132].

Українські клінічні протоколи (МОЗ України, 2016) також передбачають комбінацію трансвагінального УЗД та лабораторних маркерів, зокрема рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ). Невідповідність між клінічно очікуваними рівнями ХГЛ та УЗД-ознаками викликає підозру на патологічний перебіг вагітності, включаючи її завмирання або позаматкову локалізацію [133].

Згідно з даними сучасних метааналізів, чутливість трансвагінального УЗД у виявленні не прогресуючої вагітності перевищує 95%, тоді як специфічність

сягає 98% [134]. Проте зазначено, що інтерпретація результатів залежить від рівня підготовки спеціаліста. Важливу роль відіграє також дотримання протоколів: у разі сумнівів завжди рекомендовано динамічне спостереження, а не поспішна інвазивна тактика.

Важливо враховувати, що пізня овуляція або імплантація можуть призвести до хибно негативного результату при надто ранньому УЗД. Саме тому вказівка на мінімальні розміри, при яких можна зробити висновок про відсутність життєздатної вагітності, є критичною для уникнення помилкової діагностики [130, 131]. Окрему увагу приділяють субхоріальним гематомам – вони можуть не викликати клінічних симптомів, але при візуалізації на УЗД вказують на підвищений ризик самовільного аборту. Об'єм гематоми та її розташування також мають прогностичне значення: великі гематоми, що охоплюють більше ніж 30% хоріону, асоціюються з підвищеною частотою викиднів [132].

УЗД є незамінним і для диференціальної діагностики між раннім викиднем та позаматковою вагітністю. При останній не виявляється внутрішньоматкової гестації, тоді як можуть бути присутні псевдогестаційний мішок, вільна рідина у малому тазі або утворення в області придатків. Такі випадки вимагають особливої клінічної настороженості [131, 135].

Зрештою, роль УЗД в алгоритмі діагностики ранніх викиднів є надзвичайно важливою. Воно забезпечує як морфологічну, так і функціональну оцінку ембріонального розвитку, дозволяє приймати обґрунтовані клінічні рішення та зменшує ризик хибної діагностики. Рутинне застосування УЗД відповідно до сучасних протоколів повинно залишатися стандартом ведення пацієнток на ранніх термінах вагітності [130, 133, 134].

Резюме

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить про те, що невиношування вагітності є складним і багатофакторним процесом, у якому задіяні генетичні, імунологічні, ендокринні та інші біологічні механізми. Серед ключових чинників

виділяють порушення у функціонуванні імунної системи матері, генетичні аномалії ембріона, дисбаланс статевих гормонів (зокрема прогестерону), а також несприятливі зовнішні та соціальні умови. Результати останніх досліджень акцентують увагу на ефективності прогестеронової терапії як одного з перспективних напрямів у профілактиці самовільних викиднів, особливо в групі ризику.

Крім того, актуальним залишається подальше вивчення молекулярно-генетичних і імунологічних механізмів, що лежать в основі патологічних процесів, з метою розробки персоналізованих підходів до ведення вагітності та попередження її ускладнень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Соціально-медичне обґрунтування впровадження персоналізованої ризик-орієнтованої моделі профілактики невиношування вагітності є складною та багатоаспектною проблемою, розв'язання якої потребує чітко структурованого підходу. Для її ефективного вирішення необхідно послідовно визначити наукові завдання, окреслити об'єкти та предмети дослідження, а також розробити комплексну програму, яка б дозволила зібрати повну та достовірну інформацію щодо кожного з досліджуваних аспектів.

Такий підхід дає змогу не лише глибше проаналізувати етіопатогенетичні чинники мимовільної втрати вагітності, а й розробити адресні профілактичні заходи з урахуванням індивідуального ризик-профілю пацієнтки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 10–15% клінічно підтверджених вагітностей завершуються викиднем (WHO, 2021). Якщо враховувати дуже ранні втрати, що відбуваються ще до встановлення факту вагітності, частота втрат може сягати 30–50% усіх зачаттів. Крім того, щороку у світі трапляється близько 23 мільйонів випадків мимовільного абортів, що еквівалентно одній втраті кожні 6 секунд (The Lancet, 2021, у партнерстві з ВООЗ).

Запровадження персоналізованого ризик-орієнтованого підходу в акушерську практику дозволить не лише зменшити частоту ранніх гестаційних втрат, але й підвищити ефективність надання допомоги, оптимізувати використання медичних ресурсів, знизити рівень психоемоційної травматизації жінок та поліпшити репродуктивні результати в цілому.

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження мало характер ретроспективного одноцентрового аналізу, що дозволяє отримати цінну інформацію щодо частоти та особливостей перебігу ранніх гестаційних ускладнень. Аналіз здійснено на основі даних медичної документації пацієнток, госпіталізованих із діагнозами «Загроза спонтанного

аборту» (МКХ-10: O20.0), «Мимовільний аборт» (МКХ-10: O03), «Завмерла вагітність» (МКХ-10: O02.1) на базі КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Контрольну групу дослідження склали "Обмінні карти вагітної" форма 113/о, жінок, які перебували на обліку в Жіночій консультації КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр». Період дослідження охоплює часовий проміжок із 01 червня 2024 року по 30 листопада 2024 року, що забезпечує репрезентативність вибірки в межах регіонального стаціонару.

У дослідження включено 60 історій хвороб пацієнток репродуктивного віку (від 18 до 45 років), у яких була підтверджена вагітність терміном до 12 тижнів. Вибірка є репрезентативною щодо частоти ускладнень у ранній гестації. Верифікація факту вагітності здійснювалася шляхом ультразвукового дослідження або визначення рівня хоріонічного гонадотропіну.

Всього було обстежено 60 вагітних, з них: 20 – з неускладненою вагітністю в терміни 6-12 тиж. (І група), 20 – із загрозою мимовільного аборту (ІІ група), 13 – зі спонтанним абортом (ІІІ група) і 7 – з вагітністю, що не розвивається (ІV група).

Критерії включення:

- наявність клінічного діагнозу відповідно до МКХ-10;
- підтверджена вагітність (ультразвукове дослідження та/або біохімічні маркери);
- повна медична документація, яка містить дані анамнезу, обстежень та лікування.

Критерії виключення:

- встановлений діагноз антифосфоліпідного синдрому;
- тяжкі супутні захворювання (цукровий діабет 1 типу, системні автоімунні захворювання тощо);
- відсутність повної інформації в історіях хвороб.

Подібні критерії дослідження були використані в роботах міжнародного рівня (Wang et al., 2020; Rull et al., 2022), що дозволяє порівнювати отримані дані з іншими когортними дослідженнями.

Джерела даних

Інформація отримана шляхом аналізу первинної медичної документації, включаючи історії хвороб, результати лабораторних досліджень (загальноклінічні, гормональні, імунологічні показники), інструментальні обстеження (ультразвукова діагностика органів малого таза), а також призначення лікарів. Дані було знеособлено відповідно до принципів конфіденційності.

2.2. Методи оцінки та аналізу

У дослідженні оцінювалися наступні змінні:

- Демографічні характеристики (вік, місце проживання, професійний статус);
- Акушерсько-гінекологічний анамнез (кількість вагітностей, пологів, абортів, наявність ускладнень у попередніх вагітностях);
- Клінічні прояви (характер скарг, загальний стан, особливості перебігу теперішньої вагітності);
- Результати лабораторних та інструментальних обстежень (УЗД, ХГЛ, загальний аналіз крові, коагулограма, CRP, визначення АФА);
- Наявність супутньої соматичної та гінекологічної патології;
- Призначене лікування, його ефективність, тривалість госпіталізації, подальший перебіг вагітності (за наявності даних);
- Частота ускладнень або переривання вагітності.

Значущість даних змінних для прогнозування результатів гестації підтверджена у дослідженнях (Zhou et al., 2021; Li et al., 2022).

2.3. Методи статистичного аналізу результатів

Для статистичної обробки використовувалася програма Google Sheets. Було застосовано методи описової статистики (середні значення, стандартне відхилення, частоти). Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували t-критерій Стьюдента (для кількісних змінних) та χ^2 -критерій (для якісних змінних). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Для підвищення

достовірності результатів виконано аналіз впливу супутньої патології за допомогою стратифікованого аналізу. χ^2 -аналіз Пірсона (chi-square test) є одним із найчастіше застосовуваних статистичних методів для оцінки зв'язку між якісними (категоріальними) змінними у біомедичних дослідженнях. Його використовують для аналізу таблиць спряженості (contingency tables), щоб перевірити, чи існує статистично значущий взаємозв'язок між ознаками, наприклад – наявністю захворювання та впливом певного чинника.

У дослідженні Lee et al. (2021) χ^2 -аналіз застосовано для вивчення асоціації між інфекціями сечостатевого тракту та ускладненнями під час вагітності. Автори продемонстрували статистично значущі відмінності у частоті таких інфекцій у групах із нормальною та ускладненою гестацією, що підкреслює доцільність використання χ^2 у клінічній практиці [Lee et al., BMC Pregnancy and Childbirth, 2021].

У гінекологічному контексті, χ^2 -тест було використано Sharma et al. (2023) для вивчення зв'язку між статевими інфекціями та ризиком передчасних пологів. Автори підкреслюють важливість врахування як клінічних, так і мікробіологічних змінних при побудові таблиць спряженості [Sharma et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2023].

Також слід зазначити, що χ^2 -аналіз активно застосовується у сучасних систематичних оглядах та метааналізах. Наприклад, у роботі Liu et al. (2020), присвяченій впливу хламідійної інфекції на вагітність, χ^2 було використано для перевірки гетерогенності даних, що дозволило уточнити висновки про клінічне значення патогену [Liu et al., PLOS ONE, 2020].

Загалом, χ^2 -аналіз залишається універсальним інструментом для аналізу асоціацій у медичних дослідженнях, проте дослідники наголошують на необхідності дотримання умов його застосування (достатній обсяг вибірки, очікувані частоти >5 тощо).

Всі статистичні розрахунки проводилися за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 9 та IBM SPSS Statistics [136].

Підходи до статистичної оцінки були адаптовані згідно з сучасними рекомендаціями щодо медичних досліджень (Wang et al., 2020; Rull et al., 2022).

2.4. Етичні аспекти

Дослідження виконане відповідно до етичних норм, визначених Гельсінською декларацією (WMA, 2013). Усі дані пацієнток були деперсоналізовані з метою збереження конфіденційності. Дослідження не передбачало жодного впливу на медичні рішення або лікування. Попередній дозвіл на використання архівних матеріалів було отримано від адміністрації закладу охорони здоров'я. Етичний підхід до використання персональних даних узгоджується з сучасними стандартами біоетики (Zhou et al., 2021).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК, ВКЛЮЧЕНИХ У ДОСЛІДЖЕННЯ

У контексті поставлених завдань нами проаналізовано медичну документацію пацієнток з неускладненою вагітністю (І група), із загрозою викидня (ІІ група), із самовільним абортom (ІІІ група), також із вагітністю, що не розвивається (ІV група).

Вивчили клініко-анамнестичні дані жінок з неускладненим перебігом вагітності й невиношуванням у першому триместрі.

Переважає кількість жінок перебувала в активному репродуктивному віці (середній вік – $27,2 \pm 2,9$ роки). У таблиці 3.1 представлено розподіл обстежених жінок за віковими категоріями та варіантами перебігу вагітності. Серед жінок із неускладненою вагітністю найбільшу частку становили пацієнтки віком 21–30 років – по $40,0 \pm 10,95\%$, тоді як у старших вікових групах цей показник поступово знижувався.

У групі з загрозою переривання вагітності спостерігалася тенденція до збільшення частки жінок у віці 26–30 років ($50,0 \pm 11,8\%$), тоді як у віковій категорії до 20 років цей показник становив лише $5,0 \pm 4,87\%$.

Найвища частка самовільних абортів відзначалася також у віці 26–30 років ($46,2 \pm 13,83\%$), дещо менше – у категорії 21–25 років ($38,5 \pm 13,49\%$). Частка жінок віком до 20 років у цій групі не представлена, що може свідчити про низьку частоту таких випадків у молодому віці.

Щодо вагітностей, що не розвиваються, переважаючою віковою групою була 21–25 років ($71,4 \pm 17,07\%$), що може свідчити про підвищений ризик патологічного перебігу вагітності саме в цьому віковому діапазоні. У категорії старше 35 років цей показник становив $14,3 \pm 13,23\%$ і мав статистично достовірну відмінність у порівнянні з групою неускладненої вагітності ($P < 0,05$ – $0,01$).

Таким чином, найвищі ризики патологічного перебігу вагітності спостерігалися у жінок віком 21–30 років, що підкреслює важливість медико-соціального моніторингу цієї категорії пацієнток.

Таблиця 3.1

Вік обстежених жінок (у роках)

Група	n	До 20		21-25		26-30		31-35		Старше 35	
		абс. число	M%±m %	абс. число	M%±m %	абс. число	M%±m %	абс. число	M%±m %	абс. число	M%±m %
Неускладнена вагітність	20	1	5,0 ± 4,87	8	40,0 ± 10,95	8	40,0 ± 10,95	2	10,0±6,71	1	5,0 ± 4,87
Загроза аборт	20	1	5,0 ± 4,87	4	20,0± 8,94	10	50,0± 11,8	3	15,0± 7,98	2	10,0±6,71
Самовільний аборт	13	-	-	5	38,5± 13,49	5	38,5± 13,49	2	15,4 ± 10,01	1	7,7± 7,39
Вагітність, що не розвивається	7	1	14,3 ± 13,23	5	±	-	-	-	-	1	14,3 ± 13,23*

Примітка (тут і далі). * – достовірна відмінність порівняно з неускладненою вагітністю (P<0,05-0,01).

При аналізі соціального статусу вагітних II–IV груп виявлено, що 11 осіб (18,3%) є працівницями медичної сфери, що може мати як позитивне значення щодо обізнаності про перебіг вагітності, так і потенційний вплив професійних шкідливих факторів. Найбільшу частку становили безробітні жінки – 32 особи (53,3%), що свідчить про недостатню соціальну захищеність і може опосередковано впливати на перебіг гестаційного процесу. Крім того, 3 жінки (5,0%) працювали у сфері освіти (рис. 3.1) – вчительками або виховательками, що передбачає помірне психоемоційне навантаження, але, водночас, наявність вищого рівня освіченості.

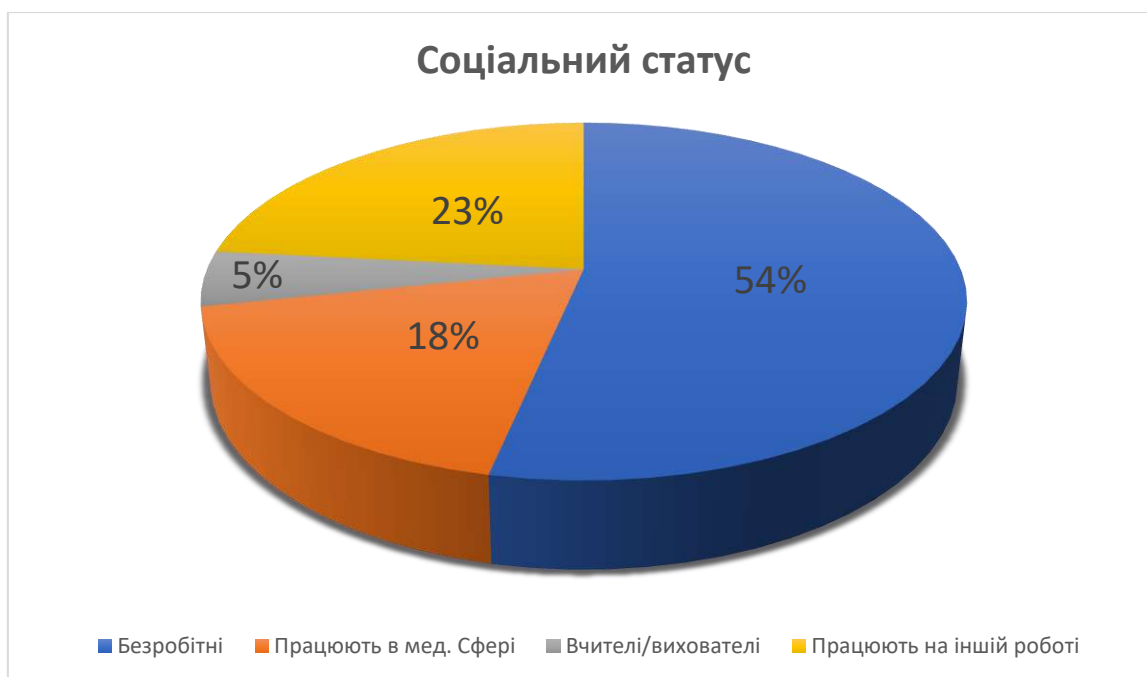


Рис. 3.1. Соціальний статус жінок із патологічним перебігом вагітності.

При детальному вивченні характеру менструального циклу ми здійснювали оцінку наступних показників: тривалість менструального циклу й менструацій, обсяг менструальних виділень, а також характер і особливості наявних порушень.

У всіх чотирьох дослідницьких групах тривалість менструального циклу залишалася в межах фізіологічної норми, тобто від 21 до 35 днів; при цьому статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Тривалість менструації не відрізнялася суттєво у групах і коливалася в середньому від 4 до 5 діб (табл. 3.2).

Проте, більш ніж половина – 7 пацієнток – $(53,8 \pm 7) \%$ із самовільним викиднем і 5 жінок – $(71,4 \pm 9,3) \%$ з вагітністю, що не розвивається, скаржилися на болючі менструації. У двох інших дослідницьких групах частота альгодисменореї була в 2,5–3 рази нижчою. Найменше скарг на виражений менструальний біль зафіксовано серед пацієнток з неускладненим перебігом вагітності – 2 особи $(20,0 \pm 7,3) \%$, що є статистично достовірно нижчим в порівнянні з III і IV групами.

Таблиця 3.2

Тривалість менструації (у добах)

Група	n	3-4		5-7		8-10	
		абс.	M%±m%	абс.	M%±m%	абс.	M%±m%
Неускладнена вагітність	20	8	40,0±8,9	12	60,0±8,9	0	0,0±0,0
Загроза аборт	20	7	35,0±6,2	11	58,3±6,4	2	6,7±3,2
Самовільний аборт	13	3	23,5±7,3	10	76,5±7,3	0	0,0±0,0
Вагітність, що не розвивається	7	2	31,0±8,6	5	65,5±8,8	0	3,4±3,4

В аналізованій когорті жінок порушення менструального циклу в анамнезі мали переважно характер олігоменореї та менорагії. Найчастіше відзначалася олігоменорея, тоді як менорагії були характерні для пацієнток із самовільними викиднями в анамнезі (n=3). Отже, наявність різних форм менструальної дисфункції асоціювалася переважно з ускладненим перебігом вагітності, що може свідчити про певні гормональні або структурно-функціональні порушення репродуктивної системи в цих жінок.

Оцінюючи акушерський анамнез, ми отримали такі результати: перша вагітність спостерігалася у 13 (65 %) жінок I групи, у 7 (35 %) пацієнток II групи, у 5 (36,5 %) пацієнток III групи та у 5 (72 %) жінок IV групи. Натомість дві й більше вагітностей в анамнезі мали 7 (35 %) жінок I групи, 13 (65 %) пацієнток II групи, 8 (63,5 %) жінок III групи та 2 (28 %) пацієнток IV групи (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кількість вагітностей у досліджуваних жінок

Група	n	Перша вагітність		Дві і більше вагітностей	
		абс.	M%±m%	абс.	M%±m%
Неускладнена вагітність	20	13	(65,0 % ± 10,6 %)	7	(35,0 % ± 10,6 %)
Загроза аборту	20	7	(35,0 % ± 10,6 %)	13	(65,0 % ± 10,6 %)
Самовільний аборт	13	5	(38,5 % ± 13,4 %)	8	(61,5 % ± 13,4 %)
Вагітність, що не розвивається	7	5	(71,4 % ± 16,8 %)	2	(28,6 % ± 16,8 %)

У групі жінок із неускладненим перебігом вагітності частота одного самовільного викидня становила $10,0\% \pm 6,7\%$, при цьому випадки двох і більше викиднів були відсутні або спорадичні. Аналогічно, один аборт відмічено у $5,0\% \pm 4,9\%$ жінок, без випадків трьох або більше абортів.

У жінок із загрозою переривання вагітності відмічено підвищену частоту одного та двох самовільних викиднів ($10,0\% \pm 6,7\%$ відповідно), а у $15,0\% \pm 7,9\%$ випадків зафіксовано понад три викидні. Також у цій групі спостерігалася більша кількість абортів: по одному аборті виявлено у $5,0\% \pm 4,9\%$, по два – у $5,0\% \pm 4,9\%$, по три – у $5,0\% \pm 4,9\%$ жінок.

Найбільш виражені порушення репродуктивного анамнезу відзначені у групі жінок із самовільним аборті в анамнезі. Зокрема, понад три викидні мали $15,4\% \pm 9,9\%$ жінок, а один або два – по $7,7\% \pm 7,4\%$ відповідно. Також зафіксовано одиничні випадки абортів ($7,7\% \pm 7,4\%$).

Отримані дані свідчать про статистично вищу частоту попередніх втрат вагітності серед жінок із загрозою її переривання або самовільним аборті в анамнезі. Це підкреслює важливість детального вивчення репродуктивного анамнезу та супутніх факторів ризику, зокрема інфекційних (у тому числі TORCH-інфекцій), при плануванні ведення таких пацієнток.

Також ми аналізували наявність супутньої гінекологічної патології (табл. 3.4). У групі з неускладненим перебігом вагітності частка жінок без супутніх

гінекологічних патологій становила $45,0 \pm 11,1\%$, що достовірно перевищує аналогічний показник серед пацієнток із ускладненнями вагітності ($p < 0,05$). Це може вказувати на потенційний негативний вплив гінекологічних захворювань на гестаційний процес.

Найчастішою патологією у групі з загрозою переривання вагітності був ендометрит – $30,0 \pm 10,2\%$ (6 випадків), що значуще переважає аналогічний показник у групі з неускладненою вагітністю – $10,0 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$). Також частіше виявлялися кольпіти ($40,0 \pm 10,9\%$) та міома матки ($10,0 \pm 6,7\%$). У групі з анамнезом самовільного абортів найчастіше фіксували кольпіт ($38,5 \pm 13,4\%$) та хронічний сальпінгоофорит ($30,8 \pm 12,5\%$). Пацієнтки із завмерлою вагітністю мали найвищу частоту кольпіту – $71,4 \pm 16,9\%$.

Ці дані вказують на суттєву роль хронічної гінекологічної патології у розвитку ускладнень перебігу вагітності.

Оцінка акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток виявила, що у трьох жінок із загрозою переривання вагітності в минулому проводилась резекція одного з яєчників у зв'язку з розривом кісти.

Оперативне розродження шляхом кесаревого розтину зазначалося в анамнезі у 5 жінок із неускладненим перебігом вагітності, що становило $25 \pm 6,8\%$, та у 4 пацієнток із самовільним абортів – $30,7 \pm 5,5\%$. Серед основних показань до кесаревого розтину переважали слабкість пологової діяльності (у трьох випадках), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (у двох жінок), а також важкий перебіг преєклампсії (у чотирьох пацієнток).

Таблиця 3.4

Структура гінекологічних захворювань в анамнезі жінок

Група	n	Міома матки		Ектопія шийки матки		Безпліддя в анамнезі		Ендометрит		Кольпіт		Хронічний сальпінго-офорит		Без захворювань	
		абс. число	M%± m%	абс.	M%± m%	абс.	M%± m%	абс.	M%± m%	абс.	M%± m%	абс.	M%± m%	абс.	M%± m%
Неускладнена вагітність	20	1	5,0 ± 4,9	3	15,0± 7,9	0	0,0±0,0	2	10,0 ± 6,7	5	25,0± 9,7	0	0,0±0,0	9	45,0 ± 11,1
Загроза аборт	20	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0	1	5,0 ± 4,9	6	30,0±10,2	8	40,0±10,9	1	5,0 ± 4,9	2	10,0± 6,7
Самовільний аборт	13	2	15,4±9,5	1	7,7 ± 7,4	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	5	38,5±13,4	4	30,8 ±12,5	1	7,7 ± 7,4
Завмерла вагітність	7	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	2	28, 6± 6,9	5	71,4±16,9	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0

Резюме

В результаті ретроспективного аналізу медичної документації нами встановлено основні клініко-анамнестичні особливості жінок із патологічним перебігом вагітності, які статистично достовірно відрізняють їх від пацієнток із неускладненим перебігом гестації.

1. Віковий склад обстежених жінок засвідчив, що більшість пацієнток перебували в активному репродуктивному віці. Найвищі ризики ускладненого перебігу вагітності відзначено серед жінок віком 21–30 років, зокрема:

- самовільні аборти найчастіше траплялися у віковій групі 26–30 років;
- випадки завмерлої вагітності переважали у віці 21–25 років.

Це свідчить про необхідність підвищеної уваги до жінок цієї вікової категорії під час планування та ведення вагітності.

2. Соціальний статус пацієнток із патологічним перебігом вагітності демонструє значну частку жінок із низьким рівнем соціального захисту: 53,3% були безробітними, що може впливати на перебіг вагітності. Також звертає на себе увагу частка медичних працівниць серед цих жінок (18,3%), що потенційно вказує на вплив професійних шкідливих чинників.

3. Менструальна функція:

- Усі жінки мали менструальний цикл у межах норми, проте частота альгодисменореї була достовірно вищою у групах із самовільним абортom та вагітністю, що не розвивалась.
- Це може свідчити про приховані гормональні або функціональні порушення у даних пацієнток.

4. Порушення менструального циклу (оліго- та менорагії) частіше виявлялись у жінок із невиношуванням вагітності, що свідчить про ймовірні репродуктивні дисфункції, які потребують подальшого обстеження.

5. Акушерський анамнез:

- У групі неускладненої вагітності більшість жінок були первістками.

- Натомість серед жінок із загрозою переривання та самовільним абортom переважали ті, хто мав дві або більше вагітностей в анамнезі.

- Найвища частота попередніх репродуктивних втрат (викиднів, абортів) спостерігалась у групах із загрозою викидня та самовільним абортom, що потребує ретельної оцінки репродуктивного анамнезу таких пацієнток.

6. Гінекологічна патологія:

- Значуще рідше виявлялася у жінок з неускладненим перебігом вагітності.

- Встановлено достовірний зв'язок між наявністю хронічних гінекологічних захворювань (ендометрит, кольпіт, сальпінгоофорит) та ускладненнями вагітності.

- Найвищу частоту кольпіту зареєстровано в групі із завмерлою вагітністю.

7. Оперативні втручання в анамнезі (резекція яєчників, кесарів розтин) частіше траплялися серед жінок із порушеним перебігом вагітності, що вказує на необхідність обліку акушерсько-гінекологічного анамнезу під час ведення вагітності.

Отже, комплексна оцінка клініко-анамнестичних даних виявила низку факторів, асоційованих із підвищеним ризиком невиношування вагітності, серед яких провідну роль відіграють вік 21–30 років, наявність супутньої гінекологічної патології, порушення менструальної функції, репродуктивні втрати в анамнезі та соціальна незахищеність. Це обґрунтовує необхідність розробки індивідуалізованих підходів до моніторингу й профілактики ускладнень вагітності в групі ризику.

Розділ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЖІНОК З РАННІМИ СПОНТАННИМИ АБОРТАМИ

4.1. Аналіз частоти та структури інфекцій, що передаються статевим шляхом, у пацієнток із ранніми втратами вагітності

У рамках ретроспективного клінічного аналізу нами було досліджено історії хвороб 60 жінок, проаналізувавши аналізи мазків з піхви на мікрофлору, дані анамнезу про перенесенні ІПСШ що були госпіталізовані у КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» протягом періоду з 01.06.2024 по 30.11.2024 з приводу порушень ранньої вагітності. Особлива увага приділялась вивченню наявних результатів мікробіологічних досліджень на ІПСШ, зокрема:

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Mycoplasma hominis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Herpes simplex virus* (ВПГ)
- *Human papillomavirus* (ВПЛ)
- *Candida spp*
- *Cytomegalovirus* / CMV.

У дослідженні було сформовано чотири клінічні групи: контрольна (I група, n = 20), група з загрозою переривання вагітності (II група, n = 20), група зі спонтанним абортom (III група, n = 13) та група з вагітністю, що не розвивається (IV група, n = 7).

Найбільш виражені відмінності між групами спостерігались при виявленні *Gardnerella vaginalis* (титр $>10^5$ копій ДНК/мл). У контрольній групі інфекцію діагностовано у $5,0 \pm 4,87\%$ жінок, тоді як у IV групі цей показник становив $57,1 \pm 18,63\%$. У групах із загрозою переривання та зі спонтанним абортom частота виявлення склала $15,0 \pm 7,98\%$ та $23,1 \pm 11,18\%$ відповідно. Ці дані

свідчать про потенційний патогенетичний вплив гарднерельозу, особливо за умови його асоціації з бактеріальним вагінозом, на перебіг вагітності.

Chlamydia trachomatis не виявлено у жодної пацієнтки з контрольної групи ($0,0 \pm 0,0\%$). У II групі інфекція діагностована у $5,0 \pm 4,87\%$ обстежених, у III – у $15,4 \pm 9,86\%$, а в IV групі – у $42,9 \pm 18,49\%$. Спостережувана тенденція до зростання частоти хламідійної інфекції в групах із патологічним перебігом гестації дозволяє припустити її участь у розвитку ускладнень вагітності.

Гриби роду *Candida* spp. виявлялися найчастіше серед досліджуваних патогенів. Частота їх виявлення становила $40,0 \pm 10,95\%$ у контрольній групі, $25,0 \pm 9,68\%$ – у II групі, $61,5 \pm 13,41\%$ – у III групі та $57,1 \pm 18,63\%$ – у IV групі. Відсутність чіткої динаміки та висока частота позитивних результатів у контрольній групі можуть свідчити про обмежене клінічне значення кандидозу у контексті впливу на перебіг вагітності, особливо при локалізованих формах інфекції.

Ureaplasma urealyticum (титр $>10^4$ копій/мл) було виявлено у $5,0 \pm 4,87\%$ жінок контрольної групи. У II, III та IV групах частота зростала до $10,0 \pm 6,71\%$, $15,4 \pm 9,86\%$ та $42,9 \pm 18,49\%$ відповідно. Таке зростання показників може свідчити про сприяючу роль уреаплазмозу у виникненні ускладнень гестаційного процесу.

Інфекцію *Mycoplasma hominis* у діагностичному титрі ($>10^4$ копій/мл) не виявлено серед пацієнток контрольної групи ($0,0 \pm 0,0\%$). У II групі частота становила $5,0 \pm 4,87\%$, у III – $15,4 \pm 9,86\%$, а у IV – $14,3 \pm 13,17\%$. Виявлення *M. hominis* виключно у групах із патологією вагітності дозволяє припустити її можливу роль як тригера порушень гестації.

Єдина інфекція, яка не була зафіксована в жодній з груп – *Neisseria gonorrhoeae*, що може свідчити або про ефективні профілактичні заходи, або про її низьку поширеність серед досліджуваної вибірки.

Таблиця 4.1

Розподіл ІПСШ за групами пацієнток (M±m)

Групи	<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>		<i>Mycoplasma hominis</i>		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Gardnerella vaginalis</i>		ВПГ (Herpes simplex virus)		<i>Candida spp.</i>		<i>Cytomegalovirus / CMV</i>		
	абс.	M%±m %	абс.	числ	M%±m%	абс.	числ	M%±m%	абс.	числ	M%±m%	абс.	числ	M%±m%	абс.	числ	M%±m%
I група (контрольна)	0	0,0 ± 0,0	1		5,0 ± 4,87	0		0,0 ± 0,0	0		0,0 ± 0,0	0		0,0 ± 0,0	8		40,0 ± 10,95
II група (загроза аборт)	1	5,0 ± 4,87	2		10,0 ± 6,71	1		5,0 ± 4,87	0		0,0 ± 0,0	3		15,0 ± 7,98	1		5,0 ± 4,87
III група (спонтанний аборт)	2	15,4 ± 9,86	2		15,4 ± 9,86	2		15,4 ± 9,86	0		0,0 ± 0,0	3		23,1 ± 11,18	2		15,4 ± 9,86
IV група (не розвивається)	3	42,9 ± 18,49	3		42,9 ± 18,49	1		14,3 ± 13,17	0		0,0 ± 0,0	4		57,1 ± 18,63	2		28.6
Усього	6		8			4			0			12			5		

З метою оцінки зв'язку між наявністю окремих урогенітальних та деяких TORCH-інфекцій із перебігом вагітності проведено порівняльний аналіз частоти виявлення інфекційних агентів у чотирьох групах пацієнток: контрольній (I група), з загрозою переривання вагітності (II група), зі спонтанним абортom (III група) та з вагітністю, що не розвивається (IV група). Загальна кількість обстежених становила 60 жінок.

Для оцінки статистичної значущості відмінностей у частоті виявлення збудників між групами застосовувався χ^2 -критерій Пірсона. Аналіз продемонстрував статистично значущі відмінності у виявленні *Chlamydia trachomatis* ($\chi^2 = 11,593$; $p = 0,0089$), *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2 = 9,760$; $p = 0,0207$) та *Cytomegalovirus* (CMV) ($\chi^2 = 9,137$; $p = 0,0275$). Це вказує на можливу асоціацію цих інфекцій із порушенням гестаційного процесу, зокрема з виникненням патологічних форм вагітності.

Водночас, для інших збудників – *Ureaplasma urealyticum* ($p = 0,0813$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,2887$), *Herpes simplex virus* ($p = 0,0818$) та *Candida spp.* ($p = 0,1639$) – достовірних відмінностей між групами виявлено не було. Це може свідчити про менш значущий або опосередкований вплив цих патогенів на перебіг вагітності, або потребує подальшого дослідження на більшій вибірці.

Отримані результати підтверджують клінічну значущість виявлення хламідійної, гарднерельозної та цитомегаловірусної інфекцій у жінок груп ризику порушень вагітності, та обґрунтовують необхідність їх рутинного скринінгу на ранніх термінах гестації.

Таблиця 4.2

Результати χ^2 -аналізу для частоти виявлення інфекцій між групами

Інфекція	χ^2	p-value	Статистично значуща ($p < 0.05$)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11.593	0.0089	Так
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	6.722	0.0813	Ні
<i>Mycoplasma hominis</i>	3.759	0.2887	Ні

Gardnerella vaginalis	9.76	0.0207	Так
Herpes simplex virus	6.708	0.0818	Ні
Candida spp.	5.11	0.1639	Ні
Cytomegalovirus (CMV)	9.137	0.0275	Так

4.2. Ультразвукові ознаки у пацієток різних клінічних груп

Ми провели ретроспективний аналіз історій хвороб вагітних та індивідуальних карт вагітних, який дозволив нам визначити характерні УЗ-ознаки для кожної клінічної групи пацієток, які брали участь у дослідженні.

У жінок I групи не було виявлено патологічних УЗ-ознак. Усі пацієнтки мали:

- чітке плідне яйце з рівними контурами;
- життєздатний ембріон із наявним серцебиттям;
- адекватну відповідність гестаційному терміну;
- відсутність гематом або відшарувань;
- шийку матки довжиною понад 30 мм.

Цю групу ми використали орієнтиром для оцінки нормального УЗ-профілю вагітності першого триместру у нашому дослідженні.

УЗ-ознаки, виявлені в II групі, вказували на високий ризик невиношування:

- ретрохоріальна гематома – у 12 пацієток ($60 \pm 10,95$ %). Об'єм гематом варіював від 5 до 30 мл;
- часткове відшарування плідного яйця – у 7 випадках ($35 \pm 15,08$ %);
- вкорочення шийки матки <25 мм (цервікальна недостатність) – у 5 пацієток ($25 \pm 9,68$ %);
- деформація плодового яйця – у 2 випадках ($10 \pm 6,71$ %).

У більшості випадків зберігалася наявність серцебиття ембріона, що на тлі цих змін дозволяє вчасно розпочати терапію для збереження вагітності. Особливо прогностично важливим є поєднання гематоми та цервікальної недостатності.

У III групі зафіксовано ознаки припинення розвитку ембріона та руйнування структур гестаційного мішка:

- Відсутність серцебиття після 6–7 тижнів – у 10 випадках ($76,9 \pm 11,69\%$).
- Колапс/деформація плодового яйця – у 7 пацієток ($53,8 \pm 13,82\%$).
- Ознаки мацерації ембріона (нерівномірність контурів, підвищена ехогенність) – у 5 пацієток ($38,5 \pm 13,5\%$).
- Відшарування хоріону – у 6 випадках ($46,2 \pm 13,82\%$).
- Внутрішньоматкові гематоми – у 4 випадках ($30,8 \pm 12,80\%$).

У кількох випадках зазначалося поєднання двох і більше ознак, найчастіше це поєднання відсутності серцебиття та морфологічних змін ембріона, що є достовірною ознакою ембріональної загибелі. Важливо своєчасно діагностувати, щоб уникнути ускладнень (інфекції, кровотечі).

Пацієнтки IV цієї групи демонстрували найвиразніші ультразвукові ознаки патологічного перебігу вагітності:

- Відсутність серцебиття ембріона – у 7 випадках ($100 \pm 0,0\%$).
- Невідповідність розміру ембріона гестаційному терміну (затримка розвитку) – у 5 випадках ($71,4 \pm 17,08\%$).
- Колапс або деформація плодового яйця – у 4 пацієток ($57,1 \pm 18,71\%$).
- Ознаки мацерації – у 3 випадках ($42,9 \pm 18,71\%$).
- Потовщення або гіпоплазія плаценти – у 2 випадках ($28,6 \pm 17,08\%$).
- Підозра на вроджені аномалії (в одному випадку – мікроцефалія) – 1 випадок ($14,3 \pm 13,24\%$).

Клінічна та ультразвукова картина в цій групі найбільш тяжка. УЗД дозволяє з високою точністю виявити завмерлу вагітність та вчасно прийняти рішення щодо подальшого ведення.

Частота виявлення основних УЗД-ознак у сформованих клінічних групах дозволила встановити характерні закономірності ультразвукової картини при різних варіантах перебігу вагітності (табл. 4.3).

Як видно з таблиці 4.3, найбільша кількість критичних УЗ-ознак спостерігалася у пацієток IV групи, що корелює з діагнозом вагітності, що не

розвивається. УЗД дозволяє своєчасно виявити загрозливі стани та виступає необхідною складовою в алгоритмі діагностики порушень ранніх термінів гестації.

Для оцінки частоти виявлення основних ультразвукових ознак у клінічних групах (II, III, IV) використовували критерій χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2). Цей метод дозволив виявити статистично значущі відмінності у поширеності певних УЗ-ознак залежно від групи спостереження.

Таблиця 4.3

Частота виявлення основних УЗД-ознак у клінічних групах

Групи	Ретро-хоріальна гематома		Часткове відшарування плодового яйця		Цервікальна недостатність (<25 мм)		Зниження навколоплідних вод		Деформація плодового яйця		Відсутність серцебиття		Колапс плодового яйця		Матерація ембріона	
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
II група (загроза аборт)	12	60 ± 10,95	7	35 ± 15,08	5	25 ± 9,68	3	15,0 ± 7,98	2	10 ± 6,71	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
III група (спонтанний аборт)	4	30,8 ± 1,39	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	7	53,8 ± 13,82	10	76,9 ± 11,69	7	53,8 ± 13,82	5	38,5 ± 13,5
IV група (не розвивається)	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	4	57,1 ± 18,63	7	100 ± 0,0	4	57,1 ± 18,71	3	42,9 ± 18,71

Таблиця 4.3 (продовження)

Частота виявлення основних УЗД-ознак у клінічних групах

Групи	Відшарування хоріону		Затримка розвитку ембріона		Гіпоплазія/ потовщення плаценти		Вроджені аномалії		
	абс. числ	о	М%±m%	абс. числ	о	М%±m%	абс. числ	о	М%±m%
II група (загроза аборт)	0		0,0 ± 0,0	0		0,0 ± 0,0	0		0,0 ± 0,0
III група (спонтанний аборт)	6		46, 2 ± 13, 82	0		0,0 ± 0,0	0		0,0 ± 0,0
IV група (не розвивається)	0		0,0 ± 0,0	5		71, 4 ± 17, 08	2		28, 6 ± 17,08
							1		14, 3 ± 13, 24

У випадках, коли очікувані частоти в окремих комірках були меншими за 5 (особливо в IV групі, що мала невелику чисельність), застосовувався точний критерій Фішера, що є більш коректним для малих вибірок. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Було виявлено статистично значущі відмінності у частоті окремих ультразвукових ознак між клінічними групами. Зокрема:

- Частота ретрохоріальної гематоми суттєво відрізнялась між групами ($\chi^2 = 9,87$; $p = 0,007$), переважаючи у II групі (60 %), тоді як в III – 30,8 %, а у IV – не виявлялася.
- Відсутність серцебиття ембріона була характерною для III (76,9 %) та IV груп (100 %) і повністю відсутня у II групі, що також виявилось статистично значущим ($\chi^2 = 30,12$; $p < 0,001$).
- Значущі відмінності встановлено щодо деформації плодового яйця ($\chi^2 = 10,83$; $p = 0,004$), яка спостерігалась переважно в III (53,8 %) і IV (57,1 %) групах, на відміну від II групи (10 %).

- Колапс плодового яйця і ознаки мацерації ембріона також переважали у III та IV групах ($p < 0,05$ за критерієм Фішера).
- Затримка розвитку ембріона та аномалії розвитку спостерігалися виключно у IV групі, що свідчить про високу асоціацію цих ознак із несприятливим прогнозом вагітності.

4.3. Визначення кореляційних зв'язків між наявністю ПСШ та УЗ-ознаками

З метою поглибленої оцінки патогенетичного впливу урогенітальних та TORCH-інфекцій на перебіг вагітності нами було проведено кореляційний аналіз між частотою виявлення інфекційних агентів у клінічних групах та характерними ультразвуковими ознаками гестаційної патології у I триместрі (мал. 4.1).

Отримані результати свідчать про наявність сильного позитивного зв'язку між деякими інфекційними збудниками та критичними УЗ-показниками. Найбільш виражені кореляційні зв'язки виявлені для *Chlamydia trachomatis*, яка демонструє майже ідеальний позитивний зв'язок з відсутністю серцебиття ембріона ($r = 0,99$), колапсом плодового яйця ($r = 0,99$), ознаками мацерації ($r = 0,97$) та затримкою розвитку ембріона ($r = 0,97$). Ці дані підтверджують вагоме патогенетичне значення хламідійної інфекції у формуванні несприятливих варіантів перебігу вагітності.

Подібні високі значення коефіцієнтів кореляції встановлені для Cytomegalovirus (CMV), зокрема щодо відсутності серцебиття ($r = 0,99$), мацерації ембріона ($r = 0,97$), затримки розвитку ($r = 0,97$) та деформації плодового яйця ($r = 0,95$), що узгоджується з відомими даними про тератогенну дію цього вірусу.

Gardnerella vaginalis також демонструє значущу позитивну кореляцію з деформацією ($r = 0,88$) та колапсом плодового яйця ($r = 0,88$), ознаками мацерації ($r = 0,83$) та затримкою розвитку ембріона ($r = 0,83$), тоді як зв'язок з

ретрохоріальною гематомою є негативним ($r = -0,61$), що може свідчити про її специфічну роль у пізніших або більш тяжких формах порушення гестації.

Інфекція *Ureaplasma urealyticum* у діагностичному титрі також продемонструвала високі коефіцієнти позитивної кореляції з критичними УЗ-ознаками, зокрема з відсутністю серцебиття ($r = 0,98$), колапсом плодового яйця ($r = 0,98$) та мацерацією ембріона ($r = 0,96$), попри відсутність статистично достовірних відмінностей у частоті її виявлення між групами при χ^2 -аналізі.

Mycoplasma hominis характеризується помірним зв'язком з деформацією плодового яйця ($r = 0,75$), мацерацією ($r = 0,72$) та відсутністю серцебиття ($r = 0,77$), що також може свідчити про її патогенетичну участь, хоча менш виражену, ніж у вищезгаданих патогенів.

Натомість *Candida spp.* демонструє відсутність або слабкий зворотний кореляційний зв'язок з більшістю УЗ-ознак (r у межах $-0,24$ до $-0,47$), що узгоджується з клінічними даними про обмежений вплив кандидозу на перебіг ранніх термінів вагітності при відсутності генералізації інфекційного процесу.

Загалом, результати проведеного кореляційного аналізу підтверджують тісний взаємозв'язок між виявленням певних урогенітальних інфекцій і формуванням ультразвукової картини патологічної вагітності. Найбільш значущими у цьому контексті є *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis* та *Ureaplasma urealyticum*, що обґрунтовує необхідність їхнього скринінгу на етапі прегравідарної підготовки або у перші тижні гестації для зниження ризику розвитку акушерських ускладнень.

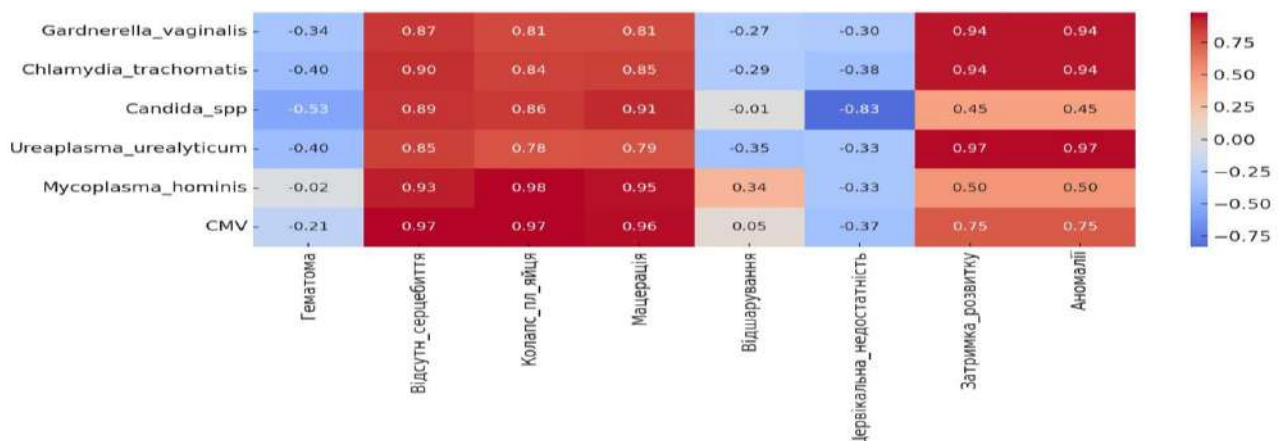


Рис. 4.1. Кореляція між інфекціями та УЗ-ознаками у дослідних групах

ВИСНОВКИ

1. У проведеному дослідженні встановлено, що наявність окремих урогенітальних інфекцій, зокрема *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* та *Cytomegalovirus*, має статистично значущий зв'язок із патологічним перебігом вагітності, що проявляється у формі загрози переривання, спонтанного аборту або завмерлої вагітності. Частота виявлення цих збудників зростала відповідно до ступеня тяжкості гестаційних ускладнень ($p < 0,05$). Водночас, інші патогени — *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.* — не продемонстрували статистично значущого впливу, що потребує подальшого аналізу на ширшій вибірці.
2. Аналіз ультразвукових ознак дозволив ідентифікувати характерні зміни, асоційовані з порушенням гестаційного процесу. Так, у II групі основними предикторами ризику були ретрохоріальна гематома та цервікальна недостатність, тоді як у III та IV групах переважали ознаки ембріональної загибелі — відсутність серцебиття, колапс або деформація плодового яйця, мацерація ембріона, затримка розвитку. Найбільш виражена патологічна УЗ-картина спостерігалась у пацієнток IV групи, що корелює з діагнозом вагітності, що не розвивається ($p < 0,001$).
3. Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між виявленням окремих урогенітальних інфекцій та формуванням характерної ультразвукової картини патологічного перебігу вагітності. Найбільш значущими у цьому аспекті виявилися *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis* і *Ureaplasma urealyticum*.
4. Отримані дані підкреслюють доцільність рутинного скринінгу зазначених збудників на етапі прегравідарної підготовки або в ранні терміни гестації з метою зниження ризику виникнення акушерських ускладнень.
5. Нами розроблені клініко-діагностичні критерії прогнозування спонтанного викидня у першому триместрі на тлі ПСШ, які включають наступні етапи:

I. Скринінг на ранніх термінах (6–9 тижнів вагітності)

1. Мікробіологічне обстеження: ПЛР-діагностика або інші високочутливі методи на *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* ($\geq 10^5$ копій/мл), *Cytomegalovirus*, *Ureaplasma urealyticum* ($\geq 10^4$ копій/мл), *Mycoplasma hominis* ($\geq 10^4$ копій/мл), *Candida spp.* — за наявності клінічних проявів.
2. Ультразвукове обстеження (6–9 тижнів): оцінюються наступні ключові маркери:

Ознака	Критерії патології
Серцебиття ембріона	Відсутність після 6–7 тижнів
Деформація плодового яйця	Нерівні контури, колапс
Мацерація ембріона	Підвищена ехогенність, розмитість контурів
Ретрохоріальна гематома	>5 мл — прогностично несприятливо
Вкорочення шийки матки	<25 мм — ризик цервікальної недостатності
Відшарування хоріону	Часткове або повне

II. Прогнозування ризику невиношування:

Критерій	Бал
Відсутність серцебиття	3 *
Деформація плодового яйця	2
Мацерація ембріона	2
Ретрохоріальна гематома	1
<i>Chlamydia trachomatis</i> (+)	2
<i>Gardnerella vaginalis</i> , $\geq 10^5$	2
<i>Cytomegalovirus</i> (+)	2
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ≥ 10	1

- *- 0-2 бали – низький ризик;
3-5 бали – помірний ризик;

6 балів – високий ризик викидня.

III. Рекомендовані клініко-діагностичні заходи

1. При високому ризику (≥ 6 балів):

- Госпіталізація
- Прогестеронова підтримка (за показаннями)
- Лікування виявленої інфекції згідно з протоколами
- Динамічне УЗД-контролювання (кожні 5–7 днів)
- Імунологічна підтримка (при TORCH)

2. При помірному ризику (3–5 балів):

- Амбулаторне спостереження
- Контроль мазків та вагінального біоценозу
- Корекція інфекційного фону
- УЗД-контроль через 7–10 днів

3. При низькому ризику (0–2 бали):

- Стандартне акушерське спостереження
- УЗД 1 раз на 2–3 тижні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Coomarasamy, A., Gallos, I. D., Papadopoulou, A., et al. (2023). Recurrent miscarriage: evidence to accelerate clinical management. *Lancet*, 401(10379), 758–769.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 113(3), 533–547).
3. Lathi, R. B., Westphal, L. M., Milki, A. A. (2022). Recurrent pregnancy loss: new data on an old problem. *Human Reproduction Update*, 28(1), 1–12.
4. Saravelos, S. H., Li, T. C. (2021). Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it *Human Reproduction*, 36(10), 2450–2462.
5. Zhou, Q., Chen, S., Liu, X., et al. (2021). Chronic endometritis and reproductive failure: role of infection and inflammation. *Journal of Reproductive Immunology*, 145, 103294.
6. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., et al. (2020). Immunologic causes of reproductive failure. *Immunologic Research*, 68, 61–74.
7. Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K., et al. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*, 397(10285), 1658–1667.
8. Vitagliano, A., Noventa, M., Gizzo, S., et al. (2022). Reproductive impact of *Chlamydia trachomatis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*, 151, 103634.
9. Liu, L., Zhang, J., Zhang, C., et al. (2021). Association between chronic endometritis and reproductive failure: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(6), 563–572.
10. Gaccioli, F., Lager, S., Sovio, U., et al. (2023). The role of CMV in early pregnancy failure: clinical and molecular evidence. *Placenta*, 140, 41–48.
11. Ma, Y., Ma, Y., Zhang, X., et al. (2020). Herpes simplex virus and miscarriage: A comprehensive review of the literature. *Reproductive Sciences*, 27(5), 1051–1059).

12. Tao, Y., Wang, J., Li, X., et al. (2021). Role of inflammatory cytokines in infection-induced pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*, 145, 103307).
13. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624. 2015. URL: <https://health.ua.com/article/15790-klchnij-protokol-z-akushersko-dopomogi-nevinoshuvannya-vagtnosti>. (дата звернення: 18.10.2023).
14. Abigail O., Overton C. Diagnosis and management of miscarriage. *Practitioner*. 2014. Vol. 258 (1771). P. 25–28.
15. Rossen L. M., Ahrens K. A., Branum A. M. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018. Vol. 32 (1). P. 19–29
16. Вовк І. Б., Вдовиченко Ю. П., Трохимович О. В., Задорожна Т. Д. та ін. Ранні репродуктивні втрати. Київ: 2016. 253 с.
17. Воробйова П., Живецька-Денисова А. А., Ткаченко В. Б., Рудакова Н. В. та ін. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2017. № 3 (119). С. 113–116.
18. Torchin H., Ancel P. Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016. Vol. 45 (10). P. 1213–1230.
19. Tietzmann M. R., Teichmann P. D. V., Vilanova C. S., Goldani M. Z. Et al. Risk Factors for Neonatal Mortality in Preterm Newborns in The Extreme South of Brazil. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10 (1). P. 7252.
20. Lortie E., Torchin H., Delorme P., Ancel P. Y. et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 219 (3). P. 298.e1–298.e14.
21. Жук С. І. Проблема невиношування вагітності в сучасному акушерстві. (вебінар НМАПО ім. Шупика, м. Київ.) URL: <http://ag1.bsmu.edu.ua/novini/untitledpost/naukovij-simpozium-z-miznarodnou-ucastu-reproduktivne-zdorov-a-molodi/s-i-zuk-problema-nevinosuvanna-vagitnosti-v-sucasnomu-akuserstvi>. (дата звернення: 17.10.2023).

22. Solovey V.M. Etiopathogenetic mechanisms of pregnancy termination. Наукові огляди. Буковинський медичний вісник. 2020. Р 2. URL: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/2413-0737.XXIV.1.93.2020.34/203738>. (дата звернення: 17.10.2023).
23. Di Renzo G. C., Tosto V., Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. Vol. 52. P. 13–22.
24. Goldenberg R. L., Culhane J. F., Iams J. D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008. Vol. 371 (9606). P. 75–84.
25. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020. Vol. 150 (1). P. 17–23.
26. Terzic M., Aimagambetova G., Terzic S., Radunovic M. et al. Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens*. 2021. Vol. 10 (6). P. 730.
27. Vannuccini S., Clifton V.L., Fraser I.S., Taylor H.S. et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2016. Vol. 22(1). P. 104-115.
28. Вдовиченко С., Сальніков С. Невиношування у жінок з ретрохоріальними гематомами у І триместрі. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. №9-10. С. 73–78.
29. Коровай С. В. Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання : дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків: 2021. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Київ: 2021.
30. Набхан О. В. Профілактика невиношування вагітності у II триместрі у жінок, які багато народжують : дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України. Київ: 2018.

31. Шевченко А.О., Любомирська К.С., Кирилюк О.Д. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 10 (2-3). С. 58-63.
32. Magnus M. C., Wilcox A. J., Morken N., Weinberg C. R. et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019. Vol. 364. P. 1869.
33. du Fossé N. A., van der Hoorn M. P., van Lith J. M. M., le Cessie S. et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020. Vol. 26 (5). P. 650–669.
34. Nguyen B. T., Chang E. J., Bendikson K. A. Advanced paternal age and the risk of spontaneous abortion: an analysis of the combined 2011-2013 and 2013-2015 National Survey of Family Growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 221 (5). P.476.e1–476.e7
35. Balsells M., García-Patterson A., Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. Vol. 207. P. 73–79.
36. Faucett A. M., Metz T. D., De Witt P. E., Gibbs R. S. Effect of obesity on neonatal outcomes in pregnancies with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214 (2). P. 287.e1–287.e5.
37. Stephenson, M. D., & Kutteh, W. H. (2007). Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(1), 132–145. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31802f0922>
38. Fuchs F., Senat M. V. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016. Vol. 21 (2). P. 113–120.
39. Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Кондратюк В. К., Калашник Н. В. Профілактика невіношування багатоплідної вагітності з використанням розвантажувального акушерського песарія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. № 1. С. 23-28.

40. Marinovich M. L., Regan A. K., Gissler M., Magnus M. C. et al. Associations between interpregnancy interval and preterm birth by previous preterm birth status in four high-income countries: a cohort study. *BJOG*. 2021. Vol. 128 (7). P. 1134–1143.
41. Reicher L., Gamzu R., Fouks Y., Isakov O. et al. The effects of a postmiscarriage menstrual period prior to reconceiving. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 223 (3). P. 444.e1–444.e5.
42. Sundermann A. C., Hartmann K. E., Jones S. H., Torstenson E. S. et al. Interpregnancy Interval After Pregnancy Loss and Risk of Repeat Miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 130 (6). P. 1312–1318.
43. Rull, K., et al. (2022). Parental chromosomal abnormalities in recurrent pregnancy loss: a population-based study. *Human Reproduction*, 37(4), 899–908. DOI: 10.1093/humrep/deac001
44. Schjenken J. E., Green E. S., Overduin T. S., Mah C. Y. et al. Endocrine Disruptor Compounds-A Cause of Impaired Immune Tolerance Driving Inflammatory Disorders of Pregnancy? *Frontiers in endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 607539.
45. Ku Chee Wai How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015. Vol. 31 (8). P. 647–651.
46. Семенюк Л. М. Гіперандрогенія як чинник репродуктивних втрат. Клінічна ендокринологія та ендокрин. хірургія : науково-практичний журнал. 2013. № 1. С. 71–79.
47. Семенюк Л. М. Невиношування вагітності у жінок з різними формами гіперандрогенії : дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. Київ: 2016.
48. Камінський В. В., Татарчук Т. Ф., Дубоссарська Ю. О., Дубоссарська З.М. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 4 (30). С. 19–31.

49. Маркін Л. Б., Шатилович К. Л., Семенина Г. Б Профілактика невиношування вагітності після індукції овуляції в жінок з ендокринним непліддям в анамнезі. Запорізький медичний журнал. 2019. № 4.
50. Lyttle Schumacher B. M., Jukic A. M. Z., Steiner A. Z. Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril*. 2018. Vol. 109 (6). P. 1065–1071.
51. Zhang Yibing Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017. Vol. 12 (4). P. e0175708.
52. Velkeniers B., Van Meerhaeghe A., Poppe K., Unuane D., et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013. Vol. 19(3). P. 251-258.
53. Thangaratinam S., Tan A., Knox E., Kilby M. D. et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. d2616.
54. Sun X., Hou N., Wang H., Ma L. et al. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes With Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020. Vol. 105 (4). P. dgz217.
55. Wei Y., Xu Q., Yang H., Yang Y. et al. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. *PLoS Med*. 2019. Vol. 16 (10). P. e1002926.
56. Tang J., Zhu X., Li M., Huang D. et al. The impact of maternal prepregnancy impaired fasting glucose on preterm birth and large for gestational age: a large population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222 (3). P. 265.e1–265.e19.
57. Kitzmiller J. L., Ferrara A., Peng T., Cissell M. A. et al. Preexisting Diabetes and Pregnancy. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). 2018. Chapter 5.

58. Tang J., Chen R., Yu Y., Bao W. et al. Associations of pre-pregnancy impaired fasting glucose and body mass index among pregnant women without preexisting diabetes with offspring being large for gestational age and preterm birth: a cohort study in China. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021. Vol. 9 (1). P. e001641.
59. Lockshin, M. D., et al. (2009). Antiphospholipid antibody treatment trial: effects on pregnancy loss. *New England Journal of Medicine*, 361(6), 517–527. DOI: 10.1056/NEJMoa0815625.
60. Grandone, E., et al. (2001). Homocysteine, MTHFR C677T mutation, and early pregnancy loss. *Thrombosis and Haemostasis*, 85(6), 941–944.
61. Lemish, NY. (2024) Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 3(172):43-48. doi: 10.15574/HW.2024.172.43.
62. Panov WV, Duka YuM. (2024). Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PA-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 6(175): 43-49. doi: 10.15574/HW.2024.6(175): 4349.
63. Duhl, A.J., et al. (2007). Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus recommendations. *Chest*, 131(2_suppl), 909S–942S.; Rodger, M.A., et al. (2010). Low-molecular-weight heparin and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 182(7), 657–662. DOI: 10.1503/cmaj.091370.
64. Bates, S. M., et al. (2012). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest*, 141(2 Suppl), e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2290.
65. Limper M., Scirè C. A., Talarico R., Amoura Z. et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD*. 2018. Vol. 4 (1). P. e000785.
66. De Carolis S., Tabacco S., Rizzo F., Giannini A. et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2018. Vol. 17 (10). P. 956–966.
67. Mayer-Pickel K., Eberhard K., Lang U., Cervar-Zivkovic M. Pregnancy Outcome in Women with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome-A

Retrospective Analysis and a Review of Additional Treatment in Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017. Vol. 53 (1). P. 54–67.

68. Minebois H., De Souza A., Mezan de Malartic C., Agopiantz M. et al. Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017. Vol. 45 (7-8). P. 393–399.

69. Lessey, B. A., et al. (2013). Aberrant expression of integrins and their ligands in endometrium of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 99(7), 1934–1942. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.045i.

70. Tirado-González, I., et al. (2010). Endometriosis research: animal models for the study of a complex disease. *Journal of Reproductive Immunology*, 86(2), 141–147. DOI: 10.1016/j.jri.2010.04.001.

71. Karlsen K., Schiøler Kesmodel U., Mogensen O., Humaidan P. et al. Relationship between a uterine fibroid diagnosis and the risk of adverse obstetrical outcomes: a cohort study. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10 (2). P. e032104.

72. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 106 (3). P. 530–540.

73. Sen C. Preterm labor and preterm birth. *J Perinat Med*. 2017. Vol. 45 (8). P. 911–913.

74. Pandey S., Tyagi R. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG*. 2014. Vol. 121(11). P. 1439.

75. Gurol-Urganci I., Jardine J. E., Carroll F., Draycott T. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 225 (5). P. 522.e1–522.e11.

76. Hillen, T.I.J., et al. (2021). Urinary tract infections in pregnancy: a review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. DOI: 10.1007/s00404-020-05750-6; Habak, P.J., & Griggs, S. (2021). Urinary Tract Infections in Pregnancy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 48(2), 247–263. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.007.

77. Maldonado, Y. A. (2020). Infections in pregnancy: TORCH. UpToDate; Kenneson, A., & Cannon, M. J. (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*, 17(4), 253–276. DOI: 10.1002/rmv. 535
78. Wastnedge, E. A. N., et al. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318. DOI:10.1152/physrev.00024.2020; Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(5), 1591–1599. DOI: 10.1172/JCI87490.
79. Mylonakis, E., et al. (2002). Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine*, 81(4), 260–269; Verani, J. R., McGee, L., & Schrag, S. J. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Recommendations and Reports*, 59(RR-10), 1–36.
80. Ramlakhan K. P., Johnson M. R., Roos-Hesselink J. W. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020. Vol. 17 (11). P. 718–731.
81. Booker W. A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2020. Vol. 47 (4). P. 817–833.
82. Scott G., Gillon T. E., Pels A., von Dadelszen P. et al. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226 (2S). P. S1222–S1236.
83. Медведь В. І. Вагітність та її вплив на перебіг серцево-судинних захворювань у матері. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2021. № 2 (137). С. 9–12.
84. Sliwa K., van Hagen I. M., Budts W., Swan L. et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18 (9). P. 1119–1128.
85. Dominguez J. E., Habib A. S., Krystal A. D. A review of the associations between obstructive sleep apnea and hypertensive disorders of pregnancy and possible mechanisms of disease. *Sleep Med Rev*. 2018. Vol. 42. P. 37–46.
86. Kendrick J., Sharma S., Holmen J., Palit S. et al. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2015. Vol. 66 (1). P. 55–9.

87. Dokmak A., Trivedi H. D., Bonder A., Wolf J. Pregnancy in Chronic Liver Disease: Before and After Transplantation. *Ann Hepatol.* 2021. Vol. 26. P. 100557.
88. Betelli M., Breda S., Ramoni V., Parisi F. et al. Pregnancy in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018. Vol. 3 (1). P. 21–29.
89. Chen J. S., Roberts C. L., Simpson J. M., March L. M. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67 (12). P. 3314–3323.
90. Samaraweera Y., Abeysena C. Maternal sleep deprivation, sedentary lifestyle and cooking smoke: Risk factors for miscarriage: A case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010. Vol. 50 (4). P. 352–357.
- 91 . Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status-United States, 22 January-3 October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
92. Bouachba A., Allias F., Nadaud B., Massardier J. et al. Placental lesions and SARS-Cov-2 infection: Diffuse placenta damage associated to poor fetal outcome. *Placenta.* 2021. Vol. 112. P. 97–104
93. Sentilhes L., Sénat M. V., Ancel P. Y., Azria E. et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016. Vol. 45 (10). P. 1446–1456.
94. Москалюк, В., Юзько, О., Дубик, Л., & Чернецька, Н. (2023). Особливості перебігу вагітності у жінок, хворих на COVID-19. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 13(2(48)), 114–122. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.16>
95. Р.М. Савчук, Л.І. Воробей, Т.В. Коломійченко (2023). *Ukrainian Journal Health of Woman.* 3(166): 39-43; doi 10.15574/HW.2023. 166.39.

96. Boedt T., Vanhove A. C., Vercoe M. A., Matthys C. et al. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 4 (4). P. CD008189.
97. Frazier T., Hogue C.J.R., Bonney E.A., Yount K.M. et al. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 92. P. 142-154.
98. Xu G., Wu Y., Yang L., Yuan L. et al. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. *Fertil Steril*. 2014. Vol. 101 (6). P. 1663–1670.
99. І.В. Поладич, О.Ю. Костенко. Роль вітаміну D в генезі звичних репродуктивних втрат Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна *krainian Journal Health of Woman*. 2023. 5(168): 34-41; doi 10.15574/HW.2023.168.34
100. О.В. Голяновський, С.В. Фролов Розлади сну та ефективність різних методів терапії безсоння у вагітних (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки* №8 (63)/2022.
101. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-138633-vzayemozv-yazok-vegetativnih-porushen-i-rozladiv-snu-u-patsiyentok-vnutrishno-peremishhenih-osib-iz-zagrozlivim-pererivannyam-vagitnosti
102. (Romanenko IY. Розлади сну в жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозливим перериванням вагітності та прогестероновою недостатністю на ранніх термінах вагітності. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)* [інтернет]. 29, Березень 2019 [цит. за 13, Березень 2025];(1):81-6. доступний у: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/161609>
103. Berbets, A.M., Davydenko, I.S., Barbe, A.M. et al. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod. Sci.* 28, 197–206 (2021). <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5>
104. Stock S. J., Bauld L. Maternal smoking and preterm birth: An unresolved health challenge. *PLoS Med*. 2020. Vol. 17 (9). P. e1003386.

105. Berger R., Rath W., Abele H., Garnier Y. et al. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2019. Vol. 116 (50). P. 858–864.
106. Feodor Nilsson S., Andersen P. K., Strandberg-Larsen K., Nybo Andersen A. M. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG.* 2014. Vol. 121 (11). P. 1375–1384.
107. Gurung A., Wrammert J., Sunny A. K., Gurung R. et al. Incidence, risk factors and consequences of preterm birth - findings from a multi-centric observational study for 14 months in Nepal. *Arch Public Health.* 2020. Vol. 78. P. 64.
108. Oftedal A. M., Busterud K., Irgens L. M., Haug K. et al. Socio-economic risk factors for preterm birth in Norway 1999-2009. *Scand J Public Health.* 2016. Vol. 44 (6). P. 587–592.
109. Zheng D., Li C., Wu T., Tang K. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health.* 2017. Vol. 14 (1). P. 33.
110. Keats E. C., Haider B. A., Tam E., Bhutta Z. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 3 (3). P. CD004905.
111. Balogun O. O., da Silva Lopes K., Ota E., Takemoto Y. et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Vol. 2016 (5). P. CD004073.
112. Traylor C. S., Johnson J. D., Kimmel M. C., Manuck T. A. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020. Vol. 2 (4). P. 100229.
113. Zhang X., Liu J., Han N., Yin J. Social Media Use, Unhealthy Lifestyles, and the Risk of Miscarriage Among Pregnant Women During the COVID-19 Pandemic: Prospective Observational Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2021. Vol. 7 (1). P. e25241.

114. Zhou L. Y., Zhang H. X., Lan Y. L., Li Y. et al. Epidemiological investigation of risk factors of the pregnant women with early spontaneous abortion in Beijing. *Chin J Integr Med*. 2017. Vol. 23 (5). P. 345–349.
115. Li D. K., Chen H., Ferber J. R., Odouli R. et al. Editorial Expression of Concern: Exposure to Magnetic Field Non-Ionizing Radiation and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2021. Vol. 11 (1). P. 6021.
116. Bodewein L., Schmiedchen K., Dechent D., Stunder D. et al. Systematic review on the biological effects of electric, magnetic and electromagnetic fields in the intermediate frequency range (300 Hz to 1 MHz). *Environ Res*. 2019. Vol. 171. P. 247–259.
117. Bodashevskа KD. (2024). The influence of artificial abortions on the reproductive health state of fertile women. Results of a cohort study. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(171): 57-62; doi: 10.15574/HW.2024.171.57.
118. Virk J, Zhang J, Olsen J. (2021). Medically-induced abortion and risk of reproductive failures in subsequent pregnancy. *Ugeskr Laeger*. 179: 4363–4365.
119. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури) І.І. Воробйова, А.А. Живецька_Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ. 2017.
120. Жук С.І., Гнатко О.В. Імунологічні аспекти репродуктивної медицини. – Київ: Видавничий дім «Медицина», 2015. – 312 с.
121. Redman C.W.G., Sargent I.L. Immunology of Pre-Eclampsia // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 76, Issue 1. – P. 61-72.
122. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19. – P. 548-556
123. Rynda-Dziuryi N.A., Govsiev D.O. (2023). Key mechanisms underlying miscarriage, literature review. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(165): 35-3»30». doi: 10.15574/HW.2023.165.35.
124. Adu, P. (2020). The role of progesterone in miscarriage prevention. *Journal of Reproductive Medicine*, 15(4), 245-258.

125. Yao, S., Li, H., & Chen, W. (2021). Vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 223(2), 167-180.
126. Smith, T., Johnson, K., & Williams, L. (2022). Genetic factors in pregnancy loss: A comprehensive analysis. *Genetics in Medicine*, 20(3), 345-359.
127. Wang, L., Zhao, F., & Xu, J. (2021). Immunological aspects of recurrent pregnancy loss. *Immunology Journal*, 32(1), 112-126.
128. Doubilet P.M., Benson C.B. First trimester ultrasound diagnosis of early pregnancy loss // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369(15). – P. 1443–1451.
129. Wang X., Wang H., Wu Y. Incidence and factors associated with early pregnancy loss in IVF cycles: a retrospective cohort study // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, Article 62. – <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04904-8>
130. ACOG Practice Bulletin No. 200. Early Pregnancy Loss // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 132(5). – P. e197–e207.
131. NICE. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Clinical guideline [CG154]. – London: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.
132. Nagy S., Bush M., Stone J., Lapinski R.H., Gardó S., Weinstein H. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 102(1). – P. 94–100.
133. Наказ МОЗ України № 417 від 16.07.2016 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги з акушерської та гінекологічної допомоги».
134. Нагорна В.В. Ультразвукова діагностика та прогнозування перебігу ранніх втрат вагітності // *Перинатологія і педіатрія.* – 2020. – №2. – С. 18–23.
135. Jeve Y.B., Davies W. Evidence-based management of missed miscarriage // *Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 16(3). – P. 175–181.
136. (Montgomery, D. C. Design and Analysis of Experiments / Douglas C. Montgomery. – 9th ed. – Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2019. – 752 p. ;Field, A. Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics / Andy Field. – 4th ed. – London : Sage Publications, 2013. – 915 p.).