

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРЕДИКТОРИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****В.М. Соловей**Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»  
м. Чернівці, Україна**Ключові слова:**  
предиктори  
невиношування  
вагітності, ранні  
терміни гестації.Буковинський медичний  
вісник. Т.24, № 1 (93).  
С. 250-256.**DOI:**  
10.24061/2413-0737.  
XXIV.1.93.2020.34**E-mail:** soloveyvmt@  
ukr.net**Резюме.** У статті викладені сучасні погляди щодо предикторів невиношування вагітності в ранньому терміні. Проаналізовані основні ланки етіопатогенетичних механізмів переривання вагітності в I триместрі гестації.

Основна увага приділена ендокринним, інфекційним, імунологічним, генетичним чинникам невиношування. Детально розглянуті механізми переривання вагітності, пов'язані зі змінами в ендометрії внаслідок порушення процесів секреторної трансформації. Висвітлена роль імуносупресії, як основної ланки збереження вагітності.

**Матеріал і методи.** Для вирішення поставленої мети здійснено огляд 30 фахових джерел.**Висновки.** Показана необхідність подальшого вивчення даної проблеми, що зумовлено як соціально-економічним станом населення України, так і зміною контингенту вагітних, зокрема: збільшення частки жінок старше 35 років, зростанням соматичної та ендокринної патології в популяції, а також збільшення числа вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій.**Ключевые слова:**  
предикторы  
невынашивания  
беременности, ранние  
сроки гестации.Буковинский медицинский  
вестник. Т.24, № 1  
(93). С. 250-256.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДИКТОРАХ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****В.М. Соловей****Резюме.** В статье изложены современные взгляды относительно предикторов невынашивания беременности в раннем сроке. Проанализированы основные звенья этиопатогенетических механизмов прерывания беременности в I триместре гестации.

Основное внимание уделено эндокринным, инфекционным, иммунологическим, генетическим факторам невынашивания. Подробно рассмотрены механизмы прерывания беременности, связанные с изменениями в эндометрии вследствие нарушения процессов секреторной трансформации. Освещена роль иммуносупрессии, как основного звена сохранения беременности.

**Материал и методы.** Для решения поставленной цели сделан обзор 30 профессиональных источников.**Выводы.** Показана необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, что обусловлено как социально-экономическим положением населения Украины, так и изменением контингента беременных, в том числе: увеличение доли женщин старше 35 лет, ростом соматической и эндокринной патологии в популяции, а также увеличение числа беременности вследствие вспомогательных репродуктивных технологий.**Keywords:** predictors of  
recurrent miscarriage,  
early gestation.**MODERN VIEWS ON THE PREDICTORS OF RECURRENT MISCARRIAGE IN EARLY GESTATION (REVIEW OF LITERATURE)****V.M. Solovey****Abstract.** The article presents modern views on the predictors of early miscarriage. The main links of the etiopathogenetic mechanisms of pregnancy termination

*Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 250-256.*

*in the first trimester of gestation are analyzed.*

*The main attention is paid to endocrine, infectious, immunological, genetic factors of miscarriage. The mechanisms of pregnancy termination related to changes in the endometrium due to impaired secretory transformation are discussed in detail. The role of immunosuppression as the main link of preservation of pregnancy is highlighted.*

**Material and methods.** *A literature review of 30 professional sources was carried out.*

**Conclusions.** *The necessity of further study of this problem due to the socio-economic condition of the population of Ukraine and the change in the contingent of pregnant women, in particular: an increase in the proportion of women over 35 years, an increase in somatic and endocrine pathology in the population, as well as an increase in the number of pregnancies due to assisted reproductive technologies.*

**Вступ.** Проблема невиношування у світовому акушерстві є однією з найбільш важливих. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, рівень передчасних пологів та втрата дітей має тенденцію до зростання в переважній більшості країн світу [1–6].

Так, в Україні частота невиношування сягає 15–27% всіх діагностованих вагітностей. У 25% жінок репродуктивного віку в анамнезі відзначається хоча б один випадок втрати вагітності [3,7,8].

За даними Міністерства здоров'я України, частота невиношування після першого мимовільного абортів становить 23%, після двох — 29%, після трьох — 55%. Слід також відзначити, що 85% синдрому втрати плода припадає на I триместр вагітності, 15% — на II та III триместри, при цьому 5–6% пологів відбувається достроково [9].

Актуальність цієї проблеми зумовлена не тільки медичними, але й соціальними аспектами, оскільки невиношування вагітності призводить до зниження народжуваності, високої перинатальної смертності недоношених новонароджених, інвалідизації дітей. Невиношування відбувається і на фізичному і психічному здоров'ї жінки, її сімейному благополуччю, працездатності [1–3,6].

**Матеріал і методи.** Для вирішення поставленої мети здійснено огляд 30 фахових джерел.

**Основна частина.** В Україні сьогодні демографічні проблеми мають вкрай несприятливий характер. Останні роки ознаменувалися безпрецедентною демографічною кризою на тлі погіршення репродуктивного здоров'я нації. У зв'язку з цим проблема збереження кожної вагітності є вкрай актуальною як для родини, так і для суспільства в цілому, а вивчення етіопатогенетичних аспектів невиношування є першочерговим завданням сучасного акушерства [2,3,7].

Серед причин невиношування вагітності виділяють:

1. Генетичні фактори: до 70% становлять летальні хромосомні аномалії, що можна розглядати як інструмент природного відбору.
2. Анатомічні аномалії, але їх корекція у період вагітності найчастіше є технічно неможливою.
3. Порушення імунологічних процесів: доказова

база ефективної терапії цих порушень (гістосумісність, антигени HLA) відсутня, у ряді випадків — неможлива.

4. Інфекційні захворювання: на сьогодні вже зібрані докази щодо їх впливу на перебіг вагітності та розвиток плода. Але проведення скринінгу на визначення інфекцій, які можуть бути пов'язані із внутрішньоутробним ураженням, не рекомендоване у зв'язку з відсутністю доказів ефективності специфічної терапії та її впливу на збереження вагітності. Згідно з вітчизняними протоколами, скринінг проводиться на визначення вірусу імунодефіциту людини, гепатиту В.

5. Порушення ендокринного статусу призводять до загрози як зачаття, так і перебігу вагітності. Ці порушення поділяють на дві групи: перша — гіперандрогенія, цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, розлади секреції пролактину, друга — стани, що призводять до дефіциту прогестерону [3,6,10–12].

На різних термінах вагітності існують свої критичні періоди, для яких характерні різні етіологічні фактори розвитку звичного невиношування. Переривання вагітності до 5–6 тижнів частіше зумовлено генетичними та імунологічними порушеннями: аномаліями каріотипу ембріона, ступеню несумісності антигенів батьків за системою гістосумісності (HLA), індивідуальним підвищенням у матері рівня НК і протизапальних цитокінів. Переривання вагітності на терміні 7–9 тижнів в основному пов'язано з гормональними порушеннями: недостатністю лютеїнової фази будь — якого генезу, гіперандрогенією (наднириковою, яєчниковою, змішаною), сенсibiliзацією до гормонів (поява антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини), прогестерону. Біля 10% жінок з НВ мають антитіла до ендogenous прогестерону. При перериванні вагітності в 10–16 тижнів на перший план виступають такі причини, як аутоімунні порушення, у тому числі антифосфоліпідний синдром і тромболітичні порушення будь — якого генезу (спадкова тромбофілія, надлишок гомоцистеїну та ін.) [13].

Особливе місце в структурі невиношування вагітності посідає генетичний фактор. Серед генетичних причин НВ виділяють хромосомні аномалії, генні мутації і спадкову схильність [3,10,14].

## Наукові огляди

Більшість хромосомних порушень спадково не зумовлені і виникають *de novo* в гаметах батьків або на ранніх стадіях ділення зиготи. До 95% хромосомних і геномних мутацій призводять до переривання вагітності на ранніх термінах [3,10,14].

Хромосомні аберації у зародка можуть виникати під дією хімічних, фізичних (опромінення, температурний шок) і біологічних (передозрівання гамет, вірусні інфекції) факторів. Пошкоджувальний фактор може мати екзогенне (більшість мутагенів будь-якої етіології) або ендогенного походження, головним чином внаслідок порушення функції генів дезактивації токсичних метаболітів або генів репарації ДНК, під впливом стресу або порушення гормонального гомеостазу. До факторів ендогенної природи відносять аутоімунний тиреоїдит і цукровий діабет, до екзогенної — куріння (активне, пасивне), лікарські препарати [3,10,14].

Чим менший термін вагітності, тим вища частота хромосомних порушень у плода. Хромосомні аномалії виявляють у 50% абортусів в I триместрі вагітності. У 49,8% ранніх абортусів трапляються повні трисомії аутосом, у 23,7% — X-моносомія і в 17,4% — поліплоїдії, в основному триплоїдії [1,3,15].

Частота виникнення хромосомної патології сягає 82–88%. Причиною великої кількості випадків мимовільного переривання вагітності в ранні терміни є анеуплоїдія плода (порушення нормальної кількості хромосом), яка зумовлює не менше 50% викиднів. Аутосомні трисомії можуть виникати в усіх парах аутосом за винятком 1-ї. Загалом аутосомальна трисомія є причиною майже 50% викиднів, пов'язаних з анеуплоїдією. Серед усіх трисомій найчастішою причиною спонтанного абортусу є трисомія 16-ї пари хромосом. Найчастіший варіант анеуплоїдії серед окремих генетичних порушень — моносомія статевої X-хромосоми, або синдром Тернера: виявляється приблизно в 20% викиднів [1,3,14,15].

Поліплоїдія, яка зазвичай виявляється у формі триплоїдії, спостерігається приблизно у 20% випадків загальної кількості викиднів. Типовим проявом поліплоїдії є порожнє плодове яйце, або анембріонія, проте в низці випадків ця хромосомна аномалія може призводити до виникнення часткового міхурового заносу. У решті випадків ранніх мимовільних викиднів спостерігають нормальний набір хромосом. Із них у 20% відзначаються генетичні аномалії, які можуть бути причиною викидня [1,3,14–16].

До анатомічних причин звичного невиношування вагітності відносять ВВР матки (повне подвоєння матки, дворога, сідлоподібна, однорога матка, часткова або повна внутрішньоматкова перегородка), набуті анатомічні дефекти (внутрішньоматкові синехії — синдром Ашермана), субмукозна міома матки), ІЦН. Частота анатомічних аномалій у пацієнток зі звичним викиднем варіює в межах 10–16%. Частота вад розвитку матки, при яких можливо невиношування вагітності (але не безпліддя), по відношенню до всіх вад розвитку матки така: дворога матка — 37%, сідлоподібна матка — 15%, внутрішньоматкова перегородка — 22%, повне подвоєння матки —

11%, однорога матка — 4,4%. Переривання вагітності при анатомічних аномаліях матки буває пов'язано з невдалою імплантацією плодового яйця (на внутрішньоматковій перегородці, поблизу субмукозного вузла міоми), недостатньою васкуляризацією і рецепцією ендометрія, тісними просторовими відносинами, гормональними порушеннями (недостатність лютеїнової фази), хронічним ендометритом, а також супутньої ІЦН. Характер вад розвитку матки залежить від того, на якому етапі ембріогенезу надав дію тератогенний фактор або були реалізовані спадкові ознаки. При анатомічній патології матки частіше відзначають пізні переривання вагітності та передчасні пологи, однак при імплантації на внутрішньоматковій перегородці або поблизу міоматозного вузла можливі ранні переривання вагітності. Вади розвитку матки нерідко комбінуються з вадами розвитку сечовідних шляхів, оскільки ці системи характеризуються спільністю онтогенезу [1,3,11,17].

Етіологічними факторами мимовільного викидня також визнано такі стани, як групова несумісність крові матері та плода за системою АВО, резус-фактора, Kell та іншими рідкісними системами антигенів. Більш того, схожість батьківських і материнських НЛА також може підвищувати вірогідність викидня внаслідок недостатнього розпізнавання плода імунною системою матері [3,16,17].

Тяжкі порушення харчування також можуть призводити до мимовільного викидня [1].

Етіологічна роль емоційних чинників у генезі мимовільного викидня є теоретичною. Це пов'язано з відсутністю фактів, які підтверджують думку про те, що викидень може бути індукований такими емоціями, як страх, туга, гнів або неспокій [3,18].

Встановлено ембріотоксичну дію таких зовнішніх факторів, як іонізуюче випромінювання, протипухлинні препарати, засоби для інгаляційного наркозу, алкоголь і нікотин. Такі речовини, як свинець, етиленоксид і формальдегід, також є токсичними для плода [1,3,18].

Причиною мимовільного викидня може бути як травма, завдана безпосередньо плоду, наприклад при вогнепальному пораненні матки, так і непряма травма, наприклад під час хірургічного видалення яєчника, що містить жовте тіло вагітності [1,18].

Одним із значущих етіологічних факторів мимовільного викидня є метроендометрит різної етіології, який зумовлює запальні зміни в слизовій оболонці матки, що перешкоджають нормальній імплантації та розвитку плодового яйця. Хронічний продуктивний ендометрит, частіше аутоімунного генезу, спостерігається у 25% так званих репродуктивно здорових жінок, що перервали вагітність шляхом штучного абортусу, та в 63,3% жінок зі звичним невиношуванням [1,3,17,18].

Незважаючи на велике число факторів, які сприяють перериванню вагітності, дія їх у більшості випадків на кінцевому етапі однотипова і можуть бути виділені декілька патогенетичних варіантів викидня [1,14,17,18].

При дії будь-якого пошкоджувального фактора найбільш вразливим органом в першій третині вагітності є

хоріон. При цьому страждають у першу чергу такі функції, як процеси біосинтезу гормонів, ферментів, білків, синтезу речовин, що блокують процес розпізнавання «чужого» імунною системою матері. Падіння синтезу цих речовин, особливо стероїдних та імуносупресивних субстанцій нижче критичного рівня, призводить до розвитку імунологічних реакцій за типом відторгнення алотрансплантата [19–21].

Автоімунні реакції спрямовані проти власних тканин вагітної (при цьому плід страждає вторинно) або залежать від реакції материнського організму на автоантитіла, або від ідентичності антигенів, на які в матері утворилися автоантитіла, підвищується вміст у крові й ендометрії NK-клітин (CD56+, CD16+). При надлишковому вмісті в периферичній крові й ендометрії лімфоцитів із фенотипом CD56+ під час вагітності відбувається їх патологічна активація, що призводить до надмірного синтезу ними прозапальних цитокінів, які порушують процес імплантації і сприяють розвитку некрозу децидуальної тканини й uszkodженню жовткового мішка [4,7,18,21,22].

При патологічній активації CD19+ CD5+ (B-лімфоцитів) у надлишковій кількості починається продукція автоантитіл до гормонів, які мають важливе значення для нормального розвитку вагітності: естрадіолу, прогестерону, ХГЛ. Наслідком цього є недостатність підготовчих до імплантації реакцій в ендометрії та децидуальній тканині. Це виражається в децидуальному запаленні і некрозі, порушенні вироблення фібриноїду і надмірному відкладенні фібрину. Спостерігаються повільний приріст ХГЛ, uszkodження жовткового мішка, субхоріальні гематоми. Іншими продуктами CD19+ CD5+ є антитіла до нейротрансмітерів (серотоніну, енкефалінів, ендорфінів), які відіграють важливу роль у процесі підготовки ендометрія до імплантації. Унаслідок дії цих антитіл утруднюється стимуляція яєчників, визначається стоншення ендометрія й ослаблення в ньому ангиогенезу. Завдяки взаємодії систем клітинного та гуморального імунітету в реакції на “чужорідні” тканинні антигени плода, антитіла, лімфоцити та вторинно активовані макрофаги матері накопичуються в ділянці прикріплення хоріона, а потім плаценти і виявляють цитотоксичну дію на клітини трофобласта. Виникає кровотеча, і при відносно слабких скороченнях матки плідне яйце цілком або частково елімінує із порожнини матки [14,18,21].

Ще однією причиною переривання вагітності є гіпофункція жовтого тіла. Дефіцит прогестерону призводить до патології децидуалізації стромы ендометрія, слабкої інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, до зниження матково-плацентарного кровообігу. Плодове яйце з материнським організмом є функціонально єдиною гормональною системою. Доведено здатність плода брати активну участь у синтезі і метаболізмі прогестерону. При невиношуванні вагітності припиняється фетальний метаболізм прогестерону — важлива диференціальна ознака замерлої вагітності. Переривання вагітності, що пов'язане з первинною загибеллю ембріона, відбувається саме за таким типом [1,5,9,21].

Механізм переривання вагітності пов'язаний зі змі-

нами, які відбуваються в ендометрії внаслідок порушення процесів секреторної трансформації, зумовленими не тільки недостатньою продукцією прогестерону, але й неадекватною реакцією органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції з боку плодового яйця, і, як наслідок, відбувається викидень [4,29].

Одне з провідних місць в етіології замерлої вагітності посідає інфекція. Характер і ступінь внутрішньоутробних інфекційних uszkodжень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу в матері (гострий, латентний, первинний, рецидивний) та стану імунного бар'єра жінки. Найчастішою причиною є хронічний ендометрит із персистенцією умовно-патогенних мікроорганізмів і/або вірусів. У разі первинного інфікування в ранні терміни вагітності можливі uszkodження ембріона, несумісні з життям, що призводять до спорадичного мимовільного викидня. При гострому або хронічному перебігу вірусної інфекції в організмі активується місцевий і загальний імунітет. Відомо, що регуляція імунної відповіді здійснюється переважно Т-хелперами (Th-лімфоцитами CD4+). Виділяють дві субстанції цих клітин — Th типу 1 і Th типу 2. Їх розрізняють за секрецією цитокінів: Th1 секретують прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ , IL-2, інтерферон- $\gamma$  (ІНФ- $\gamma$ ), а Th2 типу секретують протизапальні цитокіни: IL-4, IL-5 і IL-10. ФНПа — секретують обидві субпопуляції клітин, але переважно Th1) [4,7,20,24,25].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокінів — низькомолекулярних білків, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом і неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним і клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами. Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів. Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2 цитокінів (інтерлейкінів: IL4, IL5, IL10, IL15), які є протизапальними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, здійснюють імуносупресію. Th1 цитокіни (фактор некрозу пухлини  $\alpha$  — TNF $\alpha$ ; IL2, IL6, IL8, IL12) — прозапальні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) та активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, — викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність. Протягом вагітності співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема IL1 $\alpha$ , пере-

## Наукові огляди

важають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлює локальну активацію медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Подальшому перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів — прозапальних (Th1) цитокінів [26–28].

Імунна система може призводити до втрати плода через активацію НК-клітин (натуральних кілерів) і макрофагів. НК-клітини беруть безпосередню участь у лізисі (розпаді клітин або тканин) трофобласта. Активация макрофагів сприяє посиленню продукції цитокінів, що впливають на ефекторні клітини, у тому числі НК-клітини. Цитокіновий каскад може бути запущений не тільки інфекційним агентом, а й ендогенними чинниками (гіпоксія, гормональні порушення та ін.) [18–20,22,26].

Велике значення має стан ендометрія в жінок із хронічними запальними захворюваннями статеві системи. Доведено участь у хронічному запальному процесі базального шару ендометрія і навіть міометрія. При цьому можливі три морфологічних варіанти видозміни ендометрія: атрофічна, кістозна і гіпертрофічна форми. Стан ендометрія визначає синтез судинного ендометріального фактора росту (VEGF), ангіопоетину-1 і ангіопоетину-2, дія яких спрямована на керування процесами ангіогенезу. Недостатня їх продукція також порушує розвиток ембріона та плаценти в ранні терміни вагітності. Підвищений синтез ушкоджувальних цитокінів, зниження ростових факторів, які зумовлюють аномальну інвазію й ушкодження трофобласта в ранні терміни вагітності [12,18,21,30].

У теперішній час особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) — рецепторів природженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності [25]. Висока експресія TLR під час вагітності спостерігається в цервікальному каналі, трофобласті, плаценті, навколоплодових оболонках, міометрії, де вони вважаються високо спеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. Кожен конкретний TLR відповідає за швидке розпізнання специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Так, TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпoteйхоєву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки в I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу звичайного герпесу. Поліморфізм TLR передбачає порушення ідентифікації інфекційних агентів, розбалансування системи природженого імунітету і, як результат, — підвищення чутливості до інфекцій та розвиток хронічних запальних процесів. При проникненні крізь цервікальний канал інфекційний агент призводить до активації TLR — молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається

активация усіх функцій, пов'язаних із розвитком фагоцитозу, синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних чинити літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органічному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагліцин, тромбоксан A2, простагліндіни (F2 $\alpha$ , E2). Останні впливають на гладенькі м'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють зрілості шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу [4,7,18,20,25].

На сьогоднішній день встановлено роль оксиду азоту (NO), як універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів. Оксид азоту значною мірою підтримує інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів. Оксид азоту виступає як речовина, що поліпшує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладеньких м'язів судин і відновлення реологічних властивостей крові. Нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції та до розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної дисфункції. Все це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності [28].

**Висновки.** Таким чином, незважаючи на численні дослідження, досягти в Україні стійкого зниження частоти невиношування протягом останніх років не вдається, що зумовлено як соціально-економічним станом населення в Україні, так і зміною контингенту вагітних зі збільшенням частки жінок старше 35 років, із соматичною та ендокринною патологією, вагітністю внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Тому дана проблема потребує подальшого детального вивчення та диференційованого підходу до визначення основних етіопатогенетичних ланок невиношування.

### Список літератури

1. Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с.
2. Булаченко ОВ, Мунтян ОА, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;1(22):72.
3. Вовк ІБ, Вдовиченко ЮП, Трохимович ОВ, Задорожна ТД, Горovenko НГ. Ранні репродуктивні втрати. Київ: 2016. 253 с.
4. Живецкая–Денисова АА, Воробьева ИИ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Перинатология и педиатрия. 2017; 2(70):91-98.

5. Кравченко ОВ. Особливості формування судинного компонента хоріона при невиношуванні вагітності у І триместрі гестації. *Здоров'я жінки*. 2016;8(114):72-74.
6. Дола ЛЛІ. Профілактика гестаційних ускладнень у жінок з синдромом втрати плода на фоні тромбофілії. Дисертація. 2017; 167 с.
7. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВВ, Рудаківна НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2017;3(119):113-16.
8. Кравченко ОВ. Роль комплексної терапії у гемостазі та ефективному відновленні матково-хоріального кровообігу при кровотечах в І триместрі гестації. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2016;3 (100): 50-54.
9. Жук СІ. Проблема невиношування вагітності в сучасному акушерстві. [Електронний ресурс] Доступно: <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>.
10. Давиденко К. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України: актуальні та дискусійні питання [Електронний ресурс]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/163339/plenum-asotsiatsiyi-akusheriv-ginekologiv-ukrayini-aktualni-ta-diskusijni-pitannya>.
11. Литвин НВ, Генік НІ. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;1:85.
12. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;10(2-3):58-61.
13. Михалевиц СИ, Гришкевич АН, Марковская ТВ, Гракович ЛГ. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. проблемные статьи и обзоры. *Медицинские новости*. 2012;(2):12-17.
14. Круть ЮЯ., Пучков ВА. Невиношування вагітності. *Переношена вагітність Запоріжжя*; 2015. 73с.
15. Машкина ЕВ. Молекулярно – генетические предикторы репродуктивных потерь. Белгород; 2015. 205 с.
16. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоровье женщины*. 2016;8:25-28.
17. Орлов АВ, Кудинова ЕИ. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;4:4-10.
18. Доброхотова Ю, Джохадзе ЛІ, Кузнецов П, Козлов П. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. ГЭОТАР-Медиа. 2019; 64 с.
19. Воробйова ІІ, Скрипченком НЯ. Імуногенетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання. *Методичні рекомендації*. Київ; 2016. 30 с.
20. Доброхотова ЮО, Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;7: 5–10.
21. Лебедева ОП, Пахомов СП, Ивашова ОН, Старцева НЮ, Чурносков МИ. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2015;2:39–43.
22. Барковский ДС. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. *Запорізький медичний журнал*. 2019;3(114):373–76.
23. Чернобай ЛВ, Тищенко ЛВ, Лазуренко ВВ, Мурызина ИЮ, Юркова ОВ. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. *Міжнародний медичний журнал*. 2016;2: 38–43.
24. Романенко ТГ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в І триместрі вагітності. *Огляд літератури*. 2018;4(42):60.
25. Стрижаков АН, Белоусова ВС, Свитич ОА. Клиническое значение Toll подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(1):35-40.
26. Батрак НВ, Малышкина АИ, Крошкина НВ. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:10-14.
27. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. *Здоровье женщины*. 2012;5:50-56.
28. Саар М, Янюта ТВ, Авраменко ТВ. Застосування тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *Здоровье женщины*. 2012;4:76-79.
29. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014;27(5):253.
30. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція, як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;1(33):77-79.

#### References

1. Aylamazyan EK, Kulakova VY, Radzynskiy VE, Savel'eva HM. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: a national guide]. Moskva: HEOTAR-Medya, 2014. 1200 s. (Seryya «Natsional'nye rukovodstva»). (in Russian).
2. Bulavenko OV, Muntyan OA, Kon'kov DH, Furman OV. Ul'trazvukova kharakterystyka krovotoku v sudynakh matky v i trymestri vahitnosti u zhinok iz zvychnym nevinoshuvannuyam v anamnezi [Ultrasound characteristics of blood flow in uterine vessels in the first trimester of pregnancy in women with a history of miscarriage]. *Visnyk Vinnys'tskoho natsional'noho medychnoho universytetu*. 2018; 1(22):72. (in Ukrainian).
3. Vovk IB, Vdovychenko YUP, Trokhymovych OV, Zadorozhna TD, Horovenko NH. Ranni reproduktyvni vtraty [Early reproductive loss]. Kyiv: 2016. –253 s. (in Ukrainian).
4. Zhyvetskaya–Denysova AA, Vorob'eva YY, Tkachenko VB, Rudakova NV. Nevynashyvanne beremennosti: sovremennyye podkhody k dyahnostyke, profylaktyke y lechenyyu [Pregnancy miscarriage: current approaches to diagnosis, prevention and treatment]. *Pernatolohyya y pedyatryya*. 2017; 2(70):91-98. (in Russian).
5. Kravchenko OV. Osoblyvosti formuvannya sudynnoho komponenta khoriona pry nevinoshuvanni vahitnosti u I trymestri hestatsiyi [Features of formation of a vascular component of a chorion at pregnancy miscarriage in the first trimester of gestation]. *Zdorov'ya zhinky*. 2016;8(114):72-74. (in Ukrainian).
6. Dola LL. Profylaktyka nestatsiynykh uskladnen' u zhinok z syndromom vtraty ploda na foni trombofilii. Dysertatsiya. [Prevention of non-stationary complications in women with fetal loss syndrome against thrombophilia.] 2017; 167. (in Ukrainian).
7. Vorobyova II, Zhyvets'ka-Denysova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Nevynoshuvannya vahitnosti: suchasni pohlyady na problemu (Ohlyad literatury) [Pregnancy Miscarriage: Contemporary Views on the Problem (Literature Review)]. *Zdorov'ya zhinky*. 2017;3(119):113-16. (in Ukrainian).
8. Kravchenko OV. Rol' kompleksnoyi terapiyi u hemostazi ta efektyvnomu vidnovlenni matkovo-khorial'noho krovoobihu pry krovotechakh v I trymestri hestatsiyi [The role of complex therapy in hemostasis and effective recovery of uterine-choral circulation in bleeding in the first trimester of gestation]. *Medychni aspekty zdorov'ya zhinky*. 2016;3 (100): 50-54. (in Ukrainian).
9. Zhuk S.I. Problema nevinoshuvannya vahitnosti v suchasnomu akusherstvi. [The problem of miscarriage in modern obstetrics]. [Elektronnyy resurs] Dostupno: <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>.

## Наукові огляди

10. Davidenko K. Plenum Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy: aktual'ni ta dyskusiyni pytannya [Plenum of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine: Topical and Discussion Issues]. [Elektronnyy resurs]. Dostupno: <https://www.umj.com.ua/article/163339/plenum-asotsiatsiyi-akusheriv-ginekologiv-ukrayini-aktualni-ta-diskusijni-pitannya> (in Ukrainian).
11. Lytvyn NV, Henyk NI. Otsinka prychn rannikh vtrat vahitnosti u zhinok iz bezplidnyam, vkyuchenykh u prohramu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologiy [Assessing the causes of early pregnancy loss in women with infertility enrolled in the assisted reproductive technology program]. Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi. 2017;1: 85. (in Ukrainian).
12. Shevchenko AO, Lyubomyrs'ka KS, Kyrylyuk OD. Nevynoshuvannya vahitnosti: aktsent na chynnyky ryzyku, patohenez ta prohnozuvannya [Pregnancy miscarriage: focus on risk factors, pathogenesis and prognosis]. Mizhnarodnyy zhurnal pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi. 2016;10 (2-3):58-61. (in Ukrainian).
13. Mikhalevich SI, Grishkevich AN, Markovskaya TV, Grakovich LG. Privychnoye nevnashivaniye beremennosti: sotsial'naya problema, meditsynskiye resheniya. problemnyye stat'i i obzory. [Habitual miscarriage: a social problem, medical solutions. problematic articles and reviews.] Meditsynskiye novosti. 2012;(2):12-17. (in Russian).
14. Krut' YUYA, Puchkov VA. Nevynoshuvannya vahitnosti [Pregnancy and miscarriage]. Perenoshena vahitnist' Zaporizhzhya 2015; 8-13. (in Ukrainian).
15. Mashkyna EV. Molekulyarno henetycheskye predyktory reproduktyvnykh poter' [Molecular genetic predictors of reproductive loss]. Belhorod; 2015. 205. (in Russian).
16. Mel'nyk YUM, Shlyakhtina AO. Ranni predyktory platsentarnoyi dysfunktsiyi [Early predictors of placental dysfunction]. Zdorov'e zhenshchyny. 2016;8:25-28. (in Ukrainian).
17. Orlov AV, Kudynova EY. Etyopatohenetycheskye aspekty razvytya platsentarnoy nedostatochnosti y zaderzhky rosta ploda [Ethiopathogenetic aspects of the development of placental insufficiency and growth retardation]. Zhurnal fundamental'noy medytsyny y byolohyy. 2016;4:4-10. (in Russian).
18. Dobrokhotova YU, Dzhokhadze L, Kuznetsov P, Kozlov P. Platsentarnaya nedostatochnost' [Placental insufficiency. Modern look]. Sovremennyy vzglyad. HEOTAR-Medya 2019; 64. (in Russian).
19. Vorobyova II, Skrypchenko NYA. Imunohenetychni pidkhody do diahnozy nevnoshuvannya vahitnosti yak mul'tyfaktorial'noho zakhvoryuvannya [Immunogenetic approaches to the diagnosis of pregnancy miscarriage as a multifactorial disease]. Metodychni rekomendatsiyi. Kyiv; 2016. 30. (in Ukrainian).
20. Dobrokhotova YUE, Hankovskaya LV, Bakhareva YV. Rol' ymmunnykh mekhanizmov v patoheneze nevnashyvannya beremennosti [The role of immune mechanisms in the pathogenesis of pregnancy miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2016;7: 5-10. (in Russian).
21. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Yvashova ON, Startseva NYU, Churnosov MY. Syhnal'nye retseptory vrozhdennoho ymmuniteta v ynduksyyi apoptoza pry nevnashyvannya beremennosti rannikh srokov [Signal receptors of innate immunity in the induction of apoptosis in early pregnancy miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2015;2:39-43. (in Russian).
22. Barkov's'kyi DYE. Zminy T-khelper asotsiyovanykh tsytokyniv pry zahrozi nevnoshuvannya vahitnosti [Changes in T-helper associated cytokines at risk of miscarriage]. Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal. 2019;3(114):373-76. (in Ukrainian).
23. Romanenko TH. Profilaktyka akushers'kykh uskladnen' na tli retrokhorial'noy hematomy v I trymestri vahitnosti [Prevention of obstetric complications on the background of a retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy]. Ohlyad literatury. 2018;4(42): 60. (in Ukrainian).
24. Chernobay LV, Tyshchenko LV, Lazurenko VV, Muryzyna YYU, Yurkova OV. Rol' narushenyya tsytokynovoho profilya v snyzheny fertyl'nosti. [The role of impaired cytokine profile in reducing fertility]. Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal. 2016;2: 38-43.
25. Stryzhakov AN, Belousova VS, Svytych OA. Klyncheskoe znachenye Toll podobnykh retseptorov v patoheneze prezhdevremennykh rodov [Clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm birth]. Voprosy hinekologyy, akusherstva y perynatologyy. 2016; T. 15, 1:35-40. (in Russian).
26. Batrak NV, Malyskyna AY, Kroshkyna NV. Ymmunologicheskye aspekty pryvychnoho nevnashyvannya beremennosti [Immunological aspects of habitual miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2014;12:10-14. (in Russian).
27. Vovk IB, Kondratyuk VK, Trokhymovych OV, Kovalenko AI. Zahroza pereryvannya vahitnosti v ranni terminy: suchasni pohlyady na etiologiyu, patohenez, diahnozyku ta likuvannya. Zdorov'e zhenshchyny [The threat of early termination of pregnancy: current views on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.] 2012;5:50-56.
28. Saar M, Yanyuta TV, Avramenko TV. Zastosuvannya tivortinu u kompleksnomu likuvanni vahitnykh z khronichnoy arterial'noy hipertenziiyeyu. Zdorov'e zhenshchyny. [The use of tivortin in the complex treatment of pregnant women with chronic arterial hypertension.] 2012;4:76-79.
29. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. Front. Immunol. 2014;27(5):253.
30. Romanenko TH. Platsentarna dysfunktsiya, yak predyktor nevnoshuvannya vahitnosti [Placental dysfunction as a predictor of pregnancy miscarriage]. Reproduktyvna endokrynologiya. 2017; 1(33):77-79. (in Ukrainian).

**Відомості про автора**

Соловей Валентина Маноліївна — асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторе**

Соловей Валентина Манолиевна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the author**

Solovei Valentyna Manoliivna — Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 22.02.2020*  
*Рецензент — проф. Андрієць О.А.*  
*© В.М.Соловей, 2020*