

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ДЕМ'ЯНЮК СВІТЛАНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 618.39:612.1:616-036

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНДРОМ ВТРАТИ ПЛОДА У ПАЦІЄНТОК ІЗ
ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ:
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С.В.Демянюк (підписано ЕП)

Науковий керівник:

Таран Оксана Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Демянюк С.В. Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

У дисертаційній роботі здійснено комплексне дослідження актуальної проблеми сучасного акушерства та гінекології – репродуктивних втрат у жінок із гемостазіологічними порушеннями, з метою удосконалення клініко-діагностичного аналізу чинників ризику синдрому втрати плода та розробку науково обґрунтованого алгоритму його прогнозування і профілактики.

Дослідження включало ретроспективне дослідження типу «випадок–контроль» та проспективне контрольоване клінічне дослідження. На першому етапі здійснено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 166 обмінних карт вагітних, історій вагітностей і пологів жінок, які зверталися за медичною допомогою до акушерсько-гінекологічних стаціонарів м. Вінниці, зокрема медичного центру ТОВ «Інномед – пологовий будинок», ТОВ «Інномед – Материнство та дитинство», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» та КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» протягом 2017–2022 років. Методом «випадок–контроль» було сформовано дві групи: основну – 83 жінки із синдромом втрати плода в анамнезі, та контрольну – 83 жінки без синдрому втрати плода в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності і пологів, співставні за основними демографічними, клінічними та анамнестичними характеристиками. Формування зазначених груп здійснювалося з метою виявлення та системного аналізу факторів ризику розвитку синдрому втрати плода, оцінки особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також визначення їх прогностичної

значущості для формування персоналізованих профілактичних і лікувальних підходів.

Другий етап дослідження передбачав проведення проспективного контрольованого клінічного дослідження за участю 129 жінок із синдромом втрати плода в анамнезі, які планували вагітність та отримували акушерсько-гінекологічну допомогу в стаціонарах м. Вінниці у 2019-2024 роках. Частина пацієнток основної групи ретроспективного етапу була включена до подальшого проспективного спостереження. На підставі комплексної оцінки гемостазіологічних показників та ступеня тромбофілічних розладів сформовано дві підгрупи проспективного дослідження: із тромбофілічними розладами низького ($n=80$) та високого ризику ($n=49$), з метою диференційованої оцінки перебігу вагітності та формування ефективних профілактично-лікувальних заходів. У межах кожної групи шляхом рандомізованого розподілу сформовано основну підгрупу та підгрупу порівняння, зіставні за клініко-демографічними характеристиками.

Пацієнтки основних підгруп проспективного дослідження ($n=63$) отримували оптимізовану прекоцепційну підготовку, спрямовану на корекцію гемостазіологічних і метаболічних порушень та покращення ендотеліальної функції, тоді як у підгрупах порівняння ($n=66$) застосовували стандартні підходи ведення прекоцепційного періоду у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода, згідно сучасних вітчизняних та закордонних клінічних настанов.

Вибірка дослідження була сформована за чітко визначеними критеріями включення та виключення, що забезпечувало достовірність і репрезентативність отриманих результатів. Аналіз даних пацієнток проводили з урахуванням соціально-демографічних (вік, місце проживання), клініко-анамнестичних (характер і кількість репродуктивних втрат, терміни їх виникнення, наявність супутньої соматичної та гінекологічної патології), лабораторних (загальноклінічні показники, показники системи гемостазу, маркери тромбофілічних розладів, рівень 25(OH)D та інструментальних параметрів (дані

ультразвукового дослідження, доплерометрії матково-плацентарного та фетоплацентарного кровоплину, кардіотокографія з Short-term variability, оцінка ендотеліопатії).

Для збору та обробки інформації ретроспективної групи пацієнок використовували спеціально розроблені анкети, що включали результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження (Додаток В). У межах проспективного етапу здійснювали динамічне спостереження за перебігом преконцепційного періоду та вагітності, що дозволило оцінити ефективність запропонованих заходів прогнозування і профілактики синдрому втрати плода. Дані вносили у спеціально розроблені анкети (Додаток Г).

Оцінку ефективності оптимізованої преконцепційної підготовки проводили на підставі показників перебігу вагітності, частоти гестаційних ускладнень, наслідків вагітності та змін лабораторних і функціональних показників у динаміці.

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та пакета статистичної обробки SPSS 20 (©SPSS Inc.). Кількісні показники подано у вигляді $M \pm \sigma$ або $Me [Q25 \% ; Q75 \%]$ залежно від характеру розподілу. Для порівняння параметричних даних застосовували t-критерій Ст'юдента, при непараметричному розподілі – U-критерій Манна–Уїтні. Для аналізу частот використовували χ^2 -критерій Пірсона з корекцією Йетса, розраховували співвідношення шансів (СШ) та відносний ризик (ВР) з 95 % довірчим інтервалом. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що було здійснено теоретичне узагальнення та комплексний аналіз результатів клініко-лабораторного дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок з індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат і гемостазіологічними порушеннями.

Нами було кількісно оцінено провідні чинники ризику синдрому втрати плода та доведено їхній значущий вплив на перебіг і наслідки вагітності.

Встановлено, що тромбофілічні розлади виявляються у 66,3 % жінок із репродуктивними втратами та достовірно підвищують ризик затримки росту плода (СШ 4,4; 95 % ДІ [1,1–17,67]), антенатальної загибелі плода ($p=0,044$) і передчасних пологів (СШ 7,41; 95 % ДІ [1,04–65,8]). Показано, що поєднання тромбофілічних розладів з ожирінням, гіпертензивними розладами та зниженим статусом 25(OH)D має синергічний негативний вплив на перебіг вагітності, з підвищенням ризику прееклампсії до 44 разів та плацентарної дисфункції – до 20 разів ($p<0,05$).

Практична значущість дисертаційної роботи полягає в тому, що на підставі отриманих результатів розроблено та клінічно апробовано оптимізовану програму прекоцепційної підготовки з використанням вітаміну D3, L-аргініну, фолієвої кислоти та комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління. Застосування розроблених рекомендацій дозволяє знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень та підвищити ймовірність збереження бажаної вагітності.

Доведено, що застосування запропонованої програми у жінок із тромбофілічними розладами низького ризику асоціюється зі зниженням частоти плацентарної дисфункції (СШ 0,10; 95 % ДІ [0,03–0,33]), затримки росту плода (СШ 0,12; 95 % ДІ [0,01–0,94]) та гіпертензивних розладів *de novo* (СШ 0,21; 95 % ДІ [0,05–0,84]), а також зі статистично значущим підвищенням частоти збереження бажаної вагітності з 82,5 % до 97,5 % (СШ 8,3; 95 % ДІ [1,06–70,7]).

У жінок із тромбофілічними розладами високого ризику впровадження оптимізованої програми прекоцепційної підготовки супроводжувалося зниженням частоти загрозливого викидня (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,008–0,63]), анемії вагітних у I триместрі (СШ 0,24; 95 % ДІ [0,056–0,99]), плацентарної дисфункції та затримки росту плода у II–III триместрах вагітності (СШ 0,303; 95 % ДІ [0,09–0,98] та СШ 0,152; 95 % ДІ [0,029–0,795] відповідно), а також тенденцією до підвищення частоти збереження бажаної вагітності порівняно зі стандартним веденням.

Таким чином, висока частота репродуктивних втрат та акушерських

ускладнень у жінок із гемостазіологічними порушеннями, їх мультифакторний характер і обмежена ефективність існуючих підходів до профілактики зумовлюють актуальність проведеного дослідження. Отримані результати обґрунтовують доцільність перегляду та удосконалення клініко-діагностичних і профілактичних стратегій до ведення цієї категорії пацієток.

Ключові слова: тромбофілії, тромбофілічні розлади, антифосфоліпідний синдром, гемостазіологічні порушення, синдром втрати плода, невиношування, ранні викидні, вагітність, фактори ризику, вітамін D, преєклампсія, прегравідарна підготовка, плацента, плацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція.

ANNOTATION

Demianiuk S.V. Fetal Loss Syndrome in Patients with Hemostatic Disorders: Prediction and Prevention. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2026.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 *Health Care*, specialty 222 *Medicine*. – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The dissertation presents a comprehensive study of a relevant problem in modern obstetrics and gynecology—reproductive losses in women with hemostasiological disorders—with the aim of improving the clinical and diagnostic analysis of risk factors for fetal loss syndrome and developing a scientifically substantiated algorithm for its prediction and prevention.

The study included a retrospective case–control study and a prospective controlled clinical study. At the first stage, a retrospective clinical-statistical analysis of 166 antenatal records and pregnancy and delivery histories of women who sought medical care in obstetric and gynecological hospitals of the city of Vinnytsya, including the medical center LLC “Innomed – Maternity Hospital,” LLC “Innomed – Motherhood and Childhood,” Municipal Non-Profit Enterprise “Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1,” and Municipal Non-Profit Enterprise “Vinnytsia City Clinical Hospital ‘Center of Mother and Child’” during 2017–2022, was performed. Using the case–control method, two groups were formed: the main group—83 women with a history of fetal loss syndrome, and the control group—83 women without a history of fetal loss syndrome and with a physiological course of pregnancy and delivery, comparable in major demographic, clinical, and anamnestic characteristics. Formation of these groups was carried out to identify and systematically analyze risk factors for fetal loss syndrome, assess the features of pregnancy, delivery, and postpartum course, and determine their prognostic significance for developing personalized preventive and

therapeutic approaches.

The second stage of the study involved a prospective controlled clinical trial including 129 women with a history of fetal loss syndrome who were planning pregnancy and receiving obstetric and gynecological care in hospitals of Vinnytsia during 2019–2024. A portion of patients from the main group of the retrospective stage was included in further prospective follow-up. Based on a comprehensive assessment of hemostasiological parameters and the degree of thrombophilic disorders, two subgroups of the prospective study were formed: with low-risk thrombophilic disorders (n=80) and high-risk thrombophilic disorders (n=49), for differentiated evaluation of pregnancy course and development of effective preventive and therapeutic measures. Within each group, by randomized allocation, a main subgroup and a comparison subgroup comparable in clinical-demographic characteristics were formed.

Patients of the main subgroups of the prospective study (n=63) received optimized preconception preparation aimed at correction of hemostasiological and metabolic disorders and improvement of endothelial function, whereas in the comparison subgroups (n=66) standard approaches to preconception management in patients with hemostasiological disorders and fetal loss syndrome were applied according to modern national and international clinical guidelines.

The study sample was formed according to clearly defined inclusion and exclusion criteria, which ensured the reliability and representativeness of the obtained results. Analysis of patient data was performed taking into account socio-demographic (age, place of residence), clinical-anamnestic (nature and number of reproductive losses, gestational age at their occurrence, presence of concomitant somatic and gynecological pathology), laboratory (general clinical indices, hemostasis system parameters, markers of thrombophilic disorders, serum 25(OH)D level), and instrumental parameters (ultrasound examination data, uteroplacental and fetoplacental Doppler flowmetry, cardiotocography with short-term variability, assessment of endotheliopathy).

For collection and processing of information from the retrospective patient group, specially developed questionnaires were used, including results of clinical,

laboratory, and instrumental examinations (Appendix B). Within the prospective stage, dynamic monitoring of the preconception period and pregnancy course was carried out, which made it possible to evaluate the effectiveness of the proposed measures for prediction and prevention of fetal loss syndrome. Data were entered into specially developed questionnaires (Appendix G).

The effectiveness of optimized preconception preparation was assessed based on indicators of pregnancy course, frequency of gestational complications, pregnancy outcomes, and changes in laboratory and functional parameters over time.

Statistical processing of the data was carried out using generally accepted methods with Microsoft Excel software and the SPSS 20 statistical package (©SPSS Inc.). Quantitative indicators were presented as $M \pm \sigma$ or $Me [Q25\%; Q75\%]$ depending on the distribution pattern. Student's t-test was used for parametric data, and Mann–Whitney U-test for non-parametric distribution. For frequency analysis, Pearson's χ^2 test with Yates correction was used; odds ratio (OR) and relative risk (RR) with 95% confidence interval were calculated. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The scientific novelty of the study lies in the theoretical generalization and comprehensive analysis of the results of clinical and laboratory investigation of pregnancy and delivery course in women with an individual history of reproductive losses and hemostasiological disorders.

The leading risk factors of fetal loss syndrome were quantitatively assessed and their significant influence on pregnancy course and outcomes was demonstrated. It was established that thrombophilic disorders are detected in 66.3% of women with reproductive losses and significantly increase the risk of fetal growth restriction (OR 4.4; 95% CI [1.1–17.67]), antenatal fetal death ($p=0.044$), and preterm birth (OR 7.41; 95% CI [1.04–65.8]). It was shown that the combination of thrombophilic disorders with obesity, hypertensive disorders, and reduced 25(OH)D status has a synergistic negative effect on pregnancy course, increasing the risk of preeclampsia up to 44-fold and placental dysfunction up to 20-fold ($p < 0.05$).

The practical significance of the dissertation lies in the development and clinical

approbation of an optimized preconception preparation program using vitamin D₃, L-arginine, folic acid, and a complex of vitamins and minerals with a biologically active fourth-generation folate. Application of the developed recommendations makes it possible to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications and increase the likelihood of preservation of the desired pregnancy.

It was proven that the use of the proposed program in women with low-risk thrombophilic disorders is associated with a decrease in the incidence of placental dysfunction (OR 0.10; 95% CI [0.03–0.33]), fetal growth restriction (OR 0.12; 95% CI [0.01–0.94]), and de novo hypertensive disorders (OR 0.21; 95% CI [0.05–0.84]), as well as with a statistically significant increase in the rate of preservation of the desired pregnancy from 82.5% to 97.5% (OR 8.3; 95% CI [1.06–70.7]).

In women with high-risk thrombophilic disorders, implementation of the optimized preconception preparation program was accompanied by a decrease in the incidence of threatened miscarriage (OR 0.07; 95% CI [0.008–0.63]), anemia of pregnancy in the first trimester (OR 0.24; 95% CI [0.056–0.99]), placental dysfunction and fetal growth restriction in the second–third trimesters of pregnancy (OR 0.303; 95% CI [0.09–0.98] and OR 0.152; 95% CI [0.029–0.795], respectively), as well as a tendency toward an increased rate of preservation of the desired pregnancy compared with standard management.

Thus, the high frequency of reproductive losses and obstetric complications in women with hemostasiological disorders, their multifactorial nature, and the limited effectiveness of existing preventive approaches determine the relevance of the conducted study. The obtained results substantiate the expediency of revising and improving clinical-diagnostic and preventive strategies for management of this category of patients.

Keywords: thrombophilia, thrombophilic disorders, antiphospholipid syndrome, hemostasiological disorders, fetal loss syndrome, miscarriage, early pregnancy loss, pregnancy, risk factors, vitamin D, preeclampsia, preconception preparation, placenta, placental insufficiency, endothelial dysfunction.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Демянюк, С.В. (2024). Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 4(100), 29-34. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
2. Демянюк, С.В. (2025). Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(29), 60-63. **(Фахове видання України)**
3. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Дослідження ефективності преконцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2(81), 14-18. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
4. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на преконцепційному етапі. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 1(101), 24-30. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
5. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Досвід застосування L-аргініну для преконцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 4(83), 104-108. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Демянюк С.В., Таран О.А. Фармацевтичні підходи до лікування тромбофілії з метою профілактики синдрому втрати плода в клінічній практиці. *Матеріали I науково-практичної конференції «Фарміновації: від освітнього процесу до наукових досягнень»*. Вінниця, 3-4 грудня 2024 р., С. 164-165. **(Тези)**

7. Демянюк С.В. Персоніфікована тактика доконцепційного ведення жінок із синдромом втрати плода та порушеннями системи гемостазу. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*. Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2. **(Тези)**

8. Демянюк С.В. Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями низького ризику. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою», ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського*. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., С. 12-13. **(Тези)**

9. Demianiuk S.V., Taran O.A. Clinical experience of L-arginine use for preconception management in patients with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia. *Abstracts of the XIV International scientific and practical conference “Current topics of science development and their implementation”*. Sofia, Bulgaria, April 7-9, 2025, pp. 63-64. **(Тези)**

10. Demianiuk S.V., Taran O.A. Enhancing approaches for managing women with pregnancy loss syndrome and high-risk thrombophilia during the preconception period. *Abstracts of the XIII International scientific and practical conference “Science and new technologies: problems and ways to solve them”*. Rotterdam, Netherlands, March 31 – April 2, 2025, pp. 97-99. **(Тези)**

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ ТА СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ СИНДРОМУ ВТРАТИ ПЛОДА: ЕВОЛЮЦІЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ УЯВЛЕНЬ І КЛІНІЧНИХ ПІДХОДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Синдром втрати плода як міждисциплінарна проблема сучасного акушерства.....	24
1.2. Гемостазіологічні порушення, ендотеліопатія та мікроциркуляторні механізми у патогенезі втрат вагітності.....	30
1.3. Сучасні підходи до діагностики, моніторингу та профілактики синдрому втрати плода.....	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Обсяг досліджень та розподіл обстежених жінок на клінічні групи.....	49
2.2. Методи дослідження.....	56
2.3. Методи статистичної обробки.....	69
2.4. Етичні аспекти дослідження.....	70
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВТРАТИ ПЛОДА, ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ	71
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА ТА ТРОМБОФІЛІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ В АНАМНЕЗІ	95
4.1. Порівняльний аналіз результатів обстеження та перебігу вагітності й пологів у досліджуваних групах жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі.....	95

4.2. Порівняльний аналіз результатів обстеження перебігу вагітності й пологів у досліджуваних групах жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі.....	111
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	130
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТОК А.....	172
ДОДАТОК Б.....	175
ДОДАТОК В.....	202
ДОДАТОК Г.....	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АФС	— антифосфоліпідний синдром
ВТЕ	— венозна тромбоемболія
ГРВІ	— гостра респіраторна вірусна інфекція
ДІ	— довірчій інтервал
ЕЗВД	— ендотелійзалежна вазодилатація
ЗРП	— затримка росту плода
ІМТ	— індекс маси тіла
НБВ	— нудота і блювання під час вагітності
НМГ	— низькомолекулярні гепарини
ПВНRP	— передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
СШ	— співвідношення шансів
УЗД	— ультразвукове дослідження
ACOG	— Американський коледж акушерів і гінекологів
β -ХГЛ	— бета-хоріонічний гонадотропін людини
MTHFR	— метилентетрагідрофолатредуктаза
MTRR	— метіонінсинтаза-редуктаза
MTR	— метіонінсинтаза
PAI-1	— інгібітор тканинного активатору плазміногену I типу
PlGF	— плацентарний фактор росту
RCOG	— Королівський коледж акушерів і гінекологів Великої Британії
STV	— оцінка варіабельності серцевого ритму плода за короткі відрізки часу (short-term variation)
sFlt-1	— розчинна fms-подібна тирозин-кіназа-1
TORCH	— комплекс внутрішньоутробних інфекцій (токсоплазмоз, інші інфекції, краснуха, цитомегаловірус, герпесвірус)

- ESHRE — Європейське товариство репродукції людини та ембріології
(European Society of Human Reproduction and Embryology)
- IgG — імуноглобулін класу G
- IgM — імуноглобулін класу M
- NO — оксид азоту

ВСТУП

Актуальність теми. Порушення системи гемостазу займають провідне місце серед чинників, що зумовлюють перинатальні та репродуктивні втрати, і розглядаються як один із ключових механізмів розвитку акушерських ускладнень у різні терміни гестації [65, 147, 149, 153]. За даними міжнародних джерел, близько 15–20 % клінічно підтверджених вагітностей завершуються самовільним перериванням, а у 1–5 % жінок формується синдром втрати плода, у патогенезі якого суттєве значення мають спадкові та набуті тромбофілічні розлади [67, 89, 96, 101, 113, 177]. Гемостазіологічні порушення асоціюються з порушенням плацентациї та плацентарною дисфункцією, затримкою росту плода, преєклампсією, антенатальною загибеллю плода й передчасними пологами [27, 40, 60, 66, 70, 190].

Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями є багатокомпонентним міждисциплінарним станом, що поєднує гіперкоагуляційні розлади, імунні дисфункції та порушення механізмів мікроциркуляції [63, 96, 118, 162, 177]. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають комбінований характер і реалізують свій патогенетичний вплив у взаємодії з іншими модифікованими та немодифікованими чинниками ризику, що суттєво ускладнює прогнозування перебігу вагітності [24, 26, 31, 36, 116]. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ускладнень у цієї категорії пацієток вважають ендотеліальну дисфункцію, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з підвищенням ризику втрати плода [60, 72, 70, 139, 158, 160].

Незважаючи на наявність сучасних міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендацій, питання прогнозування та профілактики репродуктивних втрат у жінок із гемостазіологічними порушеннями залишаються дискусійними, зокрема щодо стратифікації ризику залежно від типу тромбофілічних розладів, значення супутніх метаболічних і ендотеліальних порушень, а також доцільності розширеної прекоцепційної підготовки [67, 101, 147, 153, 157, 167]. У зв'язку з

цим особливої актуальності набуває комплексне вивчення чинників ризику синдрому втрати плода у жінок із гемостазіологічними порушеннями та розроблення науково обґрунтованих персоналізованих алгоритмів його прогнозування і профілактики, що й зумовило вибір теми даного дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Прогнозування, діагностика та профілактика порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат в сучасних умовах» (№ державної реєстрації: 0122U002435).

Мета дослідження – підвищити ефективність прогнозування та профілактики синдрому втрати плода у пацієток з гемостазіологічними порушеннями шляхом удосконалення алгоритмів стратифікації ризику та оптимізації лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати фактори ризику розвитку синдрому втрати плода, перебіг та результат вагітності у жінок із гемостазіологічними порушеннями.
2. Визначити частоту та структуру акушерських ускладнень, асоційованих із тромбофілічними розладами, в жінок із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат.
3. Дослідити наявність факторів, котрі можуть підсилювати негативний вплив гемостазіологічних порушень або сприяти їх клінічній маніфестації під час вагітності.
4. Розробити та оцінити ефективність оптимізованої програми прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями низького ризику щодо зниження частоти акушерських і гестаційних ускладнень.
5. Обґрунтувати доцільність застосування розробленої програми з включенням вітаміну D3, L-аргініну, препарату фолієвої кислоти та комплексу вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату четвертого

покоління як компонентів прекоцепційної підготовки для профілактики синдрому втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями високого ризику.

Об'єкт дослідження – жінки із синдромом втрати плода в анамнезі та гемостазіологічними порушеннями.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні та лабораторні фактори ризику, показники системи гемостазу, маркери ендотеліальної дисфункції та статусу 25 (ОН)D, а також особливості перебігу вагітності у жінок із синдромом втрати плода в анамнезі та гемостазіологічними порушеннями.

Методи дослідження: У роботі застосовували анамнестичні, клінічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, імуноферментні, біохімічні та математично-статистичні методи дослідження. Аналіз факторів ризику синдрому втрати плода проводили за спеціально розробленою анкетною з урахуванням демографічних, антропометричних, анамнестичних, акушерсько-гінекологічних і гемостазіологічних даних, а також особливостей перебігу та наслідків вагітності.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі здійснено комплексне теоретичне узагальнення та системний клініко-лабораторний аналіз перебігу вагітності та її наслідків у жінок із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат і гемостазіологічними порушеннями. На відміну від наявних досліджень, у роботі синдром втрати плода розглянуто як мультифакторний патологічний процес, у якому тромбофілічні розлади реалізують свій вплив у тісному взаємозв'язку з соматичними, ендокринними, метаболічними та ендотеліальними чинниками.

Кількісно оцінено провідні клініко-анамнестичні та лабораторні чинники ризику синдрому втрати плода та доведено їхній диференційований вплив на перебіг і наслідки вагітності. Встановлено, що тромбофілічні розлади, які виявляються у більшості жінок із репродуктивними втратами, є незалежними факторами підвищення ризику акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема затримки росту плода, антенатальної загибелі плода та передчасних

пологів, а ступінь реалізації цих ризиків залежить від типу гемостазіологічних порушень та наявності супутніх факторів.

Доведено синергічний негативний вплив поєднання гемостазіологічних порушень із ожирінням, гіпертензивними розладами та зниженим статусом 25(OH)D на перебіг вагітності. Показано, що конкомінантність зазначених станів суттєво посилює ризик розвитку прееклампсії, плацентарної дисфункції та гестаційної ендотеліопатії, що дозволило обґрунтувати доцільність їх обов'язкового врахування під час стратифікації акушерського ризику.

Обґрунтовано прогностичну роль показників ендотеліальної дисфункції та рівня 25(OH)D як маркерів несприятливого перебігу вагітності у жінок із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень. Отримані дані розширюють уявлення про патогенетичні механізми формування плацентарної дисфункції та створюють підґрунтя для раннього прогнозування акушерських ускладнень уже на етапі прекоцепційної підготовки.

На підставі отриманих результатів розроблено та клінічно апробовано оптимізований, науково обґрунтований алгоритм прогнозування і профілактики синдрому втрати плода, що включає персоналізовану програму прекоцепційної підготовки з урахуванням типу гемостазіологічних порушень і супутніх факторів ризику. Доведено, що впровадження запропонованого алгоритму сприяє зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень та підвищенню ймовірності збереження бажаної вагітності, що підтверджує його наукову новизну та практичну значущість.

Практичне значення отриманих результатів визначається можливістю використання отриманих результатів у клінічній практиці. На основі проведеного дослідження розроблено та клінічно впроваджено оптимізовану програму прекоцепційної підготовки, що передбачає застосування вітаміну D3, L-аргініну, фолієвої кислоти та комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління. Використання запропонованих рекомендацій сприяє зменшенню частоти акушерських і перинатальних ускладнень, а також підвищенню ймовірності збереження та

успішного завершення бажаної вагітності у жінок із гемостазіологічними порушеннями.

Висока поширеність репродуктивних втрат у жінок із гемостазіологічними порушеннями, їх мультифакторний патогенез і недостатня ефективність існуючих профілактичних підходів зумовлюють актуальність проведеного дослідження. Отримані результати підтверджують доцільність удосконалення та перегляду сучасних клініко-діагностичних і профілактичних стратегій ведення цієї категорії пацієток.

Результати дослідження впроваджено у лікувальний процес закладів охорони здоров'я, зокрема ТОВ «Інномед – Пологовий будинок», ТОВ «Інномед – Материнство та дитинство», ТОВ «Інномед +», ТОВ «Ремедівін», КНМ «ВМКЛ № 1», Вінницький обласний перинатальний центр КНП "ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР", а також КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР».

Крім того, результати дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1, а також кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та використовуються в лекційних курсах і під час практичних занять.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно опрацьовано сучасні вітчизняні та зарубіжні наукові джерела, проведено інформаційний і патентний пошук за темою дисертаційного дослідження.

Дисертантом виконано ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичної документації пацієток із синдромом втрати плода, а також організовано та проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю жінок із гемостазіологічними порушеннями на етапі прекоцепційної підготовки та під час вагітності. Автор безпосередньо здійснював збір клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних, їх систематизацію і динамічне спостереження за перебігом вагітності та її наслідками.

Здобувачем проведено аналіз отриманих результатів, їх інтерпретацію та узагальнення, а також обґрунтовано патогенетичну роль гемостазіологічних

порушень і супутніх факторів ризику у формуванні акушерських і перинатальних ускладнень. Спільно з науковим керівником виконано статистичну обробку результатів дослідження та сформульовано основні висновки і практичні рекомендації.

Автором особисто написано всі розділи дисертації, підготовлено і оформлено таблиці, рисунки та додатки, а також здійснено узагальнення отриманих результатів. За матеріалами дисертаційного дослідження підготовлено та опубліковано наукові праці у фахових виданнях України та матеріалах науково-практичних конференцій. У спільних публікаціях здобувачу належать ідея дослідження, формування клінічних груп, аналіз результатів та формулювання основних наукових положень і висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції «Майбутнє за наукою» 9-11 квітня 2025 р., ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль); науково-практичній конференції «Фармінновація: від освітнього процесу до наукових досягнень» (м. Вінниця, 3-4 грудня 2024 р., офлайн формат); науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» (м. Вінниця, 2024 р., офлайн формат); XXIX Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., онлайн формат); IX Науковій конференції молодих учених ВНМУ (м. Вінниця, 19 травня 2025 р., офлайн формат); Мультидисциплінарній фаховій школі «Збереження здоров'я жінки» (м. Вінниця, 2-3 травня 2025 р., онлайн формат); науково-практичній конференції «Бути жінці здоровою – це природно» (м. Київ, 6-7 грудня 2025 р., онлайн формат).

Стендова доповідь представлена на VIII Міжнародному Конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» (м. Київ, 2-3-квітня 2025 р.).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей і 5 тез. Усі 5 статей опубліковано у фахових виданнях України (4 з них відносяться до міжнародної наукометричної бази

Scopus). 5 тез опубліковано в матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 213 сторінках та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних 190 джерел (з них 129 латиницею та 61 кирилицею) та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстровано таблицями та рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ СИНДРОМУ ВТРАТИ ПЛОДА: ЕВОЛЮЦІЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ УЯВЛЕНЬ І КЛІНІЧНИХ ПІДХОДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Синдром втрати плода як міждисциплінарна проблема сучасного акушерства

Проблема репродуктивних втрат залишається однією з провідних у сучасному акушерстві, оскільки поєднує медичні, демографічні, психологічні та економічні наслідки, впливаючи на перинатальні результати й довгострокове здоров'я жінки [26, 41, 75, 135]. За узагальненими епідеміологічними даними, частота клінічно розпізнаних ранніх втрат вагітності в загальній популяції залишається відносно стабільною та не має вираженої тенденції до зниження. Це, зокрема, пов'язують зі зростанням середнього віку материнства, підвищенням поширеності ожиріння, а також удосконаленням методів ранньої діагностики, що забезпечують виявлення дуже ранніх репродуктивних втрат завдяки широкому застосуванню високочутливих тестів і динамічного визначення хронічного гонадотропіну людини [18, 79, 85, 101, 112]. Проспективні когортні дослідження свідчать, що ризик спонтанного переривання вагітності може варіювати навіть залежно від сезону, що, ймовірно, пов'язано з впливом зовнішніх факторів довкілля, інфекційного навантаження та змін метаболічного й імунного статусу жінки [115, 180].

У сучасній клінічній і науковій практиці відбувається зміщення акценту від вузького терміна невиношування вагітності до ширших інтегративних понять, що дозволяють об'єднати різні фенотипи репродуктивних втрат у межах єдиної патофізіологічної ланки [122]. Саме тому у вітчизняних та частині міжнародних публікацій дедалі частіше застосовують поняття «синдром втрати плода» як клініко-патогенетичну категорію, що охоплює ранні та пізні втрати, антенатальну загибель плода, мертвонародження, а також клінічні ситуації, коли

фатальний перинатальний результат є кінцевою ланкою тяжких плацентарно-асоційованих ускладнень (передчасні пологи, тяжка прееклампсія, плацентарна дисфункція) [174]. Важливо, що така концепція є принципово міждисциплінарною: вона інтегрує дані репродуктології, акушерства, медичної генетики, ендокринології, інфекціології, імунології та гемостазіології [15, 78, 101, 177].

У сучасній науковій літературі термін «синдром втрати плода» використовується для узагальнення різних форм репродуктивних втрат і охоплює наявність одного та більше самовільних переривань вагітності після 10 тижнів гестації, включно з випадками вагітності, що не розвивається; неонатальну смерть, зумовлену передчасними пологами або плацентарною недостатністю; три і більше послідовних спонтанних викидні на преємбріональному чи ранньому ембріональному етапах розвитку за умови виключення анатомічних, генетичних та ендокринних причин невиношування, а також мертвонародження. Такий підхід відображає комплексний характер патології та підкреслює необхідність міждисциплінарного аналізу її етіопатогенетичних механізмів [19, 50, 171].

Еволюція уявлень про репродуктивні втрати історично рухалася від переважно морфологічного пояснення (анатомічні аномалії матки, інфекції) до ендокринно-функціональних моделей (недостатність лютеїнової фази, тиреоїдна дисфункція), а згодом – до сучасних плацентарно-судинних і ендотеліально-гемостатичних парадигм, у яких центральне місце посідають порушення імплантації, ремоделювання спіральних артерій та формування матково-плацентарної перфузії [189]. Сучасні настанови прямо підкреслюють: значна частина рутинно рекомендованих у минулому обстежень і лікувань при повторних втратах вагітності не має достатньої доказової бази, натомість пріоритетом є фенотипування, стратифікація ризику й таргетне обстеження на підставі анамнезу та клінічного контексту [101, 129].

Особливу значущість проблемі синдрому втрати плода визначає його внесок у структуру перинатальних втрат, зокрема мертвонародження, яке у

світовому масштабі й надалі залишається поширеним та недостатньо відображеним статистично показником. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, мертвонародженням вважають загибель плода після 22 тижнів гестації (з 154-ї доби від першого дня останньої нормальної менструації) або масою тіла 500 г і більше, який не дихає та не має інших ознак життя — серцебиття, пульсації пуповини або довільних рухів скелетних м'язів, при цьому понад 40 % таких випадків припадають на інтранатальний період і за наявності доступної якісної медичної допомоги та своєчасних акушерських втручань можуть бути потенційно попереджуваними за умови надання своєчасної та якісної акушерської допомоги [62, 125, 182, 183, 174].

На рівні глобальних оцінок UNICEF повідомляє, що майже 2 млн. дітей щороку народжуються мертвими, а значна частка смертей припадає на інтранатальний період, що підкреслює роль системи охорони здоров'я та якості перинатальної допомоги [174, 184].

В умовах демографічних викликів будь-які репродуктивні втрати мають не лише індивідуальне, а й суспільне значення, оскільки впливають на показники народжуваності, потребу в медичній і психологічній підтримці, а також на витрати системи охорони здоров'я. Український контекст додатково характеризується високою чутливістю до перинатальних результатів через обмеження ресурсів, міграційні процеси та трансформацію медичних сервісів, що відображається у національних аналітичних звітах і ситуаційних оглядах щодо материнства й дитинства [173]. З позиції доказової медицини важливо спиратися на верифіковані джерела, оскільки доступність та повнота рутинної статистики може змінюватися, а реальні тенденції краще відображають комплементарні набори даних [14, 23, 113, 173, 184].

Клінічно синдром втрати плода є гетерогенним фенотипом, у якому поєднуються різні часові вікна уразливості: преємбріональний і ранній ембріональний періоди (імплантація, рання плацентація), період активного органогенезу (переважно I триместр) та пізні терміни, де домінують плацентарні й судинні механізми. Саме перша половина вагітності є найбільш критичною з

погляду частоти втрат, що відображається і в національних клінічних документах: більшість втрат є ранніми, а повторюваність епізодів має прогностичне значення для наступних вагітностей і потребує не емпіричного універсального лікування, а раціональної діагностики, пояснення прогнозу та організації підтримуючого ведення [15, 101].

Суттєвим компонентом міждисциплінарності синдрому втрати плода є психоемоційний вимір, який напряму впливає на прихильність до спостереження, планування наступної вагітності, якість життя та потребу в мультикомандній допомозі. Сучасні публікації наголошують: наслідки втрати вагітності можуть бути тривалими й виходити за межі нормальної реакції на горе, а ефективна модель допомоги має включати визнання втрати, інформування, безпечну комунікацію та доступ до психосоціальних сервісів, при цьому дефіцит структурованої підтримки залишається поширеним навіть у країнах з розвиненими системами охорони здоров'я [32, 48, 55, 78]. Важливою складовою ведення пацієнток із повторними втратами вагітності є урахування психоемоційного стану загалом пари [47, 104]. Дослідження свідчать, що повторні викидні мають виражений негативний психологічний вплив на чоловіків, який посилюється з кожною наступною втратою та часто супроводжується відчуттям недостатньої підтримки. Це обґрунтовує необхідність сімейно орієнтованого та мультидисциплінарного підходу до реабілітації після втрати [120].

З позиції етіології та причинно-наслідкових моделей втрати плода доцільно розмежовувати чинники, що первинно призводять до формування нежиттєздатного ембріона (передусім генетичні й хромосомні порушення), та чинники, що створюють несприятливе материнське середовище на етапах імплантації і плацентації (ендокринні, імунні, інфекційні, анатомічні, тромботичні та мікроциркуляторні). Зокрема, генетичний компонент домінує у дуже ранніх втратах, що узгоджується із сучасними уявленнями про високу частоту анеуплоїдій у продуктах зачаття при спорадичних ранніх викиднях, а також з концепцією природньої селекції на рівні раннього ембріогенезу,

водночас із переходом у пізніші терміни вагітності зростає роль плацентарних, судинних та запальних механізмів [7, 8, 50, 101, 103].

Анатомічні причини репродуктивних втрат (вроджені аномалії матки, внутрішньоматкові синехії, субмукозні міоми, істміко-цервікальна недостатність) залишаються вагомим і потенційно коригованим блоком, однак сучасні підходи наполягають на доказовості й диференціації: не кожна анатомічна варіація є причиною втрати, а покази до хірургічної корекції повинні ґрунтуватися на поєднанні морфологічного субстрату та репродуктивного анамнезу [82]. Аналогічно, ендокринні розлади (зокрема порушення функції щитоподібної залози, неконтрольований цукровий діабет, гіперпролактинемія) розглядають як чинники ризику, де ключове значення має не наявність діагнозу, а ступінь компенсації та вплив на імплантаційне вікно й ранню плацентацию, тому сучасні настанови акцентують на цільових тестах і лікуванні за показами, а не на надмірному скринінгу [15, 95, 101, 176].

Інфекційно-запальні механізми репродуктивних втрат також зазнали концептуальної еволюції: від простого причинного зв'язку, що інфекція призводить до викидня, до розуміння складної взаємодії мікробіому, локального вродженого імунітету, цитокінового профілю та ремоделювання шийки матки й плодових оболонок [7, 8, 50, 123]. Вроджена імунна відповідь, зокрема через Toll-подібні рецептори може бути провідником між інфекційним тригером і запуском прозапального каскаду, що підсилює простагландин-опосередковану скоротливу активність матки та сприяє передчасному дозріванню шийки матки і розриву оболонок, однак доказова база свідчить, що роль інфекцій суттєво відрізняється залежно від терміну гестації та клінічного фенотипу втрати, а універсальна антибактеріальна тактика без підтвердження показів є не виправданою [21, 101]. Згідно з сучасними рекомендаціями, трансабдомінальний серкляж є ефективним методом профілактики втрат вагітності у пацієнок із доведеною цервікальною недостатністю та неефективністю трансвагінального серкляжу, проте потребує ретельного

відбору, спеціалізованого консультування та індивідуалізованого ведення з урахуванням підвищеного ризику ускладнень [159, 164].

На цьому тлі саме категорія ідіопатичних втрат, тобто випадків, коли стандартне обстеження не виявляє очевидної причини, стала підґрунтям для розвитку персоналізованих, патогенетично орієнтованих підходів. Сучасні рекомендації підкреслюють, що відсутність встановленої причини не дорівнює відсутності механізму, а радше відображає обмеження діагностичних інструментів або неврахування функціональних ланок, таких як ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляторні порушення, субклінічне запалення, тромбогенний фенотип, які можуть визначати індивідуальний ризик втрати вагітності та бути більш релевантними у певних підгрупах [99, 101, 160].

У вітчизняній літературі 2024-2025 років простежується тенденція до практично орієнтованого осмислення синдрому втрати плода як діагнозу, що потребує прекоцепційної стратегії, особливо у пацієток із супутніми гемостазіологічними порушеннями. Зокрема, у публікаціях українських профільних журналів наголошується на доцільності оптимізації ведення прекоцепційного періоду та підбору індивідуалізованих програм підготовки, що включають модифікацію факторів ризику й оцінку маркерів, релевантних для плацентації, у тому числі гемостатичних та ендотеліальних, із подальшим моніторингом перебігу вагітності [31, 46, 80]. Важливим аспектом комплексного ведення пацієток із ранніми втратами вагітності є також вибір методу її завершення. Показано, що вичікувальна тактика та медикаментозний менеджмент із застосуванням мізопростолу не мають суттєвого впливу на подальшу фертильність [105, 170]. Окрему групу патологічних станів після втрати вагітності становить гестаційна трофобластична хвороба, що характеризується аномальною проліферацією трофобласту та потребує своєчасної діагностики, динамічного моніторингу рівня β -ХГЛ і спеціалізованого лікування з метою запобігання ускладненням і збереження репродуктивної функції [124]. Важливим аспектом безпечного завершення вагітності є профілактика та своєчасна корекція геморагічних ускладнень,

зокрема у пацієток із порушеннями гемостазу та патологією плацентації, що потребує попередньої ідентифікації груп високого ризику та застосування стандартизованих алгоритмів ведення кровотечі [1, 132].

Таким чином, втрати вагітності у сучасному акушерстві доцільно розглядати як синдромальний, багатофакторний стан із різними фенотипами, у якому ключове значення має не стільки виявлення причин, а їх інтеграція у патогенетичні осі: життєздатність ембріона, що становить генетичний блок, імплантаційно-плацентарний блок, інфекційно-імунний, ендокринно-метаболічний та гемостатично-ендотеліальний блок. Саме останній блок упродовж останнього десятиріччя привернув особливу увагу дослідників, оскільки дозволяє пояснити частину нез'ясованих і повторних втрат та ув'язати ранні репродуктивні втрати з пізніми плацентарно-асоційованими ускладненнями в межах єдиного континууму порушень матково-плацентарної перфузії та мікроциркуляції [5, 101, 184].

1.2. Гемостазіологічні порушення, ендотеліопатія та мікроциркуляторні механізми у патогенезі втрат вагітності

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується суттєвими адаптаційними змінами в системі гемостазу, спрямованими на зменшення ризику крововтрати під час пологів і в ранньому післяпологовому періоді, водночас ці процеси формують стан фізіологічної гіперкоагуляції та підвищують чутливість організму до дії додаткових протромбогенних чинників [153, 166, 179]. Сучасні уявлення підкреслюють, що «нормальна» гестаційна гіперкоагуляція є багатокомпонентною: зростають рівні окремих факторів згортання, змінюється баланс природних антикоагулянтів і фібринолізу, активується тромбоцитарна ланка та посилюється взаємодія коагуляції з запаленням і ендотелієм, а отже будь-які спадкові та набуті тромбофілічні стани, ендотеліальна дисфункція або плацентарні порушення можуть трансформувати адаптаційні зміни в патологічний каскад мікротромбозу й малперфузії [45, 65, 101, 153].

Протягом останніх десятиліть уявлення про етіопатогенез репродуктивних втрат зазнали суттєвої трансформації. Раніше провідною вважалася коагуляційна концепція, згідно з якою гіперкоагуляційний стан призводить до внутрішньосудинного тромбоутворення з подальшим порушенням плацентарного кровообігу та втратою вагітності. Сучасні наукові дані свідчать про формування інтегративного підходу до розуміння патогенезу синдрому втрати плода, у межах якого мікроциркуляторні порушення розглядаються як багатокomпонентний процес [30, 103]. До нього належать не лише тромботичні ураження, а й дефекти ремоделювання спіральних артерій, порушення балансу ангіогенних і антиангіогенних факторів, ушкодження ендотеліального глікокаліксу, а також патологічна активація механізмів вродженого імунітету [24, 186]. Такий підхід концептуально зближує ранні репродуктивні втрати з пізніми плацентарно-асоційованими фенотипами (затримка росту плода, преєклампсія, відшарування плаценти, антенатальна загибель плода), де ключовим морфофункціональним субстратом часто виступають явища материнської судинної малперфузії плаценти та ураження плацентарного ложа [17, 90, 101, 188, 186].

У сучасній доказовій літературі чітко розмежовується значення гемостазіологічних чинників для різних фенотипів втрат: для дуже ранніх втрат провідними лишаються ембріональні та генетичні причини, тоді як для пізніших втрат і плацентарно-асоційованих ускладнень зростає роль материнських судинних, ендотеліальних і протромбогенних механізмів. Саме тому міжнародні настанови останніх років роблять акцент на фенотипуванні та стратифікації ризику, а не на універсальному призначенні обстеження панелей тромбофілій усім жінкам із звичним невиношуванням вагітності, зокрема, Європейське товариство репродукції людини та ембріології (ESHRE) рекомендує не виконувати рутинний скринінг на спадкові тромбофілії при повторних втратах вагітності поза контекстом наукових досліджень або за відсутності додаткових факторів ризику тромбозу, оскільки асоціації є слабкими та непослідовними, а

лікувальна тактика рідко змінюється на основі результатів обстеження [101, 147, 165, 167].

Важливим компонентом сучасного розуміння є те, що тромбофілія в акушерстві не є синонімом втрат вагітності, а радше маркером індивідуальної схильності до тромбозу й малперфузії за певних умов, зокрема, Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) підкреслює обмеженість доказів щодо зв'язку спадкових тромбофілій із несприятливими акушерськими наслідками та наголошує, що показання до тестування повинні визначатися тим, чи змінить результат клінічне рішення, передусім у контексті венозного тромбоемболізму, а не самим фактом репродуктивних втрат [65]. Аналогічно, клінічні огляди останніх років вказують, що надмірна діагностика спадкових тромбофілій без чіткої клінічної потреби може призводити до гіпердіагностики, тривоги та необґрунтованого призначення антикоагулянтів, тоді як найбільш переконлива доказова база терапевтичних втручань зберігається для акушерського антифосфоліпідного синдрому [71, 110, 118, 140, 147, 155].

Антифосфоліпідний синдром (АФС) розглядається як найкраще верифікована набута тромбофілія, що має доведений зв'язок із певними фенотипами втрат вагітності та плацентарної недостатності. Його патогенез у сучасних моделях описують як поєднання активації коагуляційного каскаду, комплемент-опосередкованого запалення, прямого ушкодження трофобласту й ендотелію та порушення плацентації з формуванням малперфузійних змін у плаценті [29, 62, 63, 169]. У 2023 році були оприлюднені оновлені класифікаційні критерії ACR та EULAR для антифосфоліпідного синдрому, які, незважаючи на їх орієнтацію передусім на наукові дослідження, а не на клінічну практику, суттєво акцентували увагу на ролі плацентарно зумовлених проявів у структурі акушерського антифосфоліпідного синдрому. До таких проявів віднесено ранні та тяжкі форми прееклампсії, плацентарну недостатність і затримку росту плода, що підкреслює необхідність чіткої лабораторної верифікації персистенції антифосфоліпідних антитіл [25, 64, 76, 153].

З позицій мікроциркуляторної теорії плацента виступає ключовим органом-мішенню реалізації гемостазіологічних та ендотеліальних порушень. Навіть мінімальні, субклінічні зміни в системі згортання крові можуть призводити до розвитку тромботичних та ішемічних ушкоджень інтервілярного простору, ворсин хоріону та плацентарного ложа, що формує фенотип материнської судинної мальперфузії. Дані сучасних патоморфологічних і клінічних досліджень свідчать, що окремі морфологічні варіанти материнської судинної мальперфузії асоціюються з різними клінічними сценаріями перебігу вагітності, зокрема з переважанням прееклампсії, ізольованої затримки росту плода або їх поєднання. Це підтверджує існування спектра плацентарно-судинних фенотипів у межах синдрому втрати плода та обґрунтовує доцільність індивідуалізації профілактичних і терапевтичних підходів залежно від провідного патогенетичного механізму [39, 90, 190].

У сучасних дослідженнях особлива увага приділяється ендотеліопатії як центральній ланці, що поєднує процеси коагуляції, запалення та ангиогенезу [27, 158]. Ендотелій разом із його глікокаліксом розглядається як ключова регуляторна система, яка визначає судинну проникність, взаємодію з лейкоцитами і тромбоцитами, локальну активацію гемостазу, а також чутливість судинного русла до ангиогенних сигналів. Огляди 2023–2025 років пропонують модель, де дисбаланс ангиогенних факторів, зокрема розчинна fms-подібна тирозин-кіназа-1 (sFlt-1) й плацентарний фактор росту (PlGF) та запальне середовище можуть сприяти ушкодженню глікокаліксу, що посилює ендотеліальну дисфункцію і створює умови для мікротромбозу та малперфузії, хоча значна частина доказів походить із досліджень прееклампсії, патофізіологічна логіка є релевантною для плацентарно-асоційованих фенотипів синдрому втрати плода, особливо при поєднанні з тромбофілічними станами [39, 68, 158].

Вагоме значення у формуванні ускладнень перебігу вагітності має також стан венозної системи та мікроциркуляції. За даними Печеряги С.В. та Плантус І.В. (2022), розвиток варикозної хвороби у вагітних зумовлений поєднанням

гормональних, гемодинамічних і метаболічних чинників, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, венозним застоєм і порушенням реологічних властивостей крові. Зазначені зміни сприяють формуванню локальної гіпоксії тканин, активації коагуляційного каскаду та хронічного запалення, що негативно впливає на матково-плацентарний кровообіг і може підвищувати ризик плацентарної дисфункції та перинатальних ускладнень [49, 185].

У структурі гемостазіологічних порушень доцільно проводити чітке розмежування між станами з доведеною патогенетичною роллю у розвитку втрати вагітності та плацентарної недостатності, насамперед акушерським антифосфоліпідним синдромом, і станами, для яких асоціація з репродуктивними втратами залишається дискусійною або недостатньо переконливою, зокрема окремими формами спадкової тромбофілії та певними генетичними поліморфізмами. У зв'язку з цим сучасні клінічні настанови послідовно підкреслюють доцільність тестування на тромбофілічні розлади лише у випадках, коли його результати можуть вплинути на вибір профілактичної тактики щодо венозних тромбоемболічних ускладнень або змінити підхід до ведення вагітності за наявності чітких клінічних показань [71]. У пацієток із повторними репродуктивними втратами без тромботичних подій в анамнезі чи інших ознак високого ризику перевага надається обмеженню рутинного лабораторного скринінгу з фокусом на корекцію модифікованих факторів ризику та оцінку плацентарних фенотипів [101, 147, 167].

Водночас, національні та регіональні дослідження у різних популяціях демонструють неоднорідні результати щодо асоціацій поліморфізмів генів гемостазу (PAI-1, β -фібриноген, MTHFR та ін.) з невиношуванням, що часто відображає відмінності дизайну, критеріїв включення та фенотипів втрат. У вітчизняній науковій школі ці питання активно вивчаються, зокрема у роботах, де розглядаються прогностичні моделі для жінок зі звичним невиношуванням та варіанти генетичних маркерів гемостазу. Важливо, що ці дані є корисними для формування гіпотез та локальних прогностичних підходів, однак їх інтерпретація у клінічних рекомендаціях потребує зіставлення з міжнародною

доказовою базою та оцінки впливу на тактику [15, 31, 111].

З позицій профілактики ускладнень важливим є те, що вагітність і післяпологовий період є станами підвищеного ризику венозного тромбоемболізму, а при поєднанні з АФС та іншими високоризиковими тромбофілічними розладами та додатковими факторами (ожиріння, іммобілізація, оперативні пологи, тяжкі ускладнення вагітності) ризик зростає, що визначає доцільність чітких алгоритмів тромбoproфілактики. Актуалізовані рекомендації Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великої Британії (RCOG) деталізують ризик-орієнтовану стратегію профілактики венозної тромбоемболії (VTE), включно з післяпологовою профілактикою у жінок високого ризику, а сучасні огляди менеджменту АФС узгоджуються щодо необхідності щонайменше 6 тижнів післяпологової профілактики низькомолекулярним гепарином у пацієток із акушерським АФС [65, 126, 153, 154]. За даними сучасних оглядів, у пацієток групи високого ризику, зокрема з ожирінням, дефіцитом маси тіла, нирковою недостатністю та під час вагітності, стандартні вагові дози еноксапарину можуть не забезпечувати оптимального антитромботичного ефекту, у зв'язку з чим у окремих випадках доцільним є моніторинг рівня анти-Ха з подальшою індивідуалізацією дозування [161].

В останні роки у фокусі досліджень патогенезу плацентарно-асоційованих ускладнень та синдрому втрати плода опинилися молекулярні механізми регуляції судинного тонуусу, ангиогенезу та мікроциркуляції, серед яких провідну роль відіграє оксид азоту (NO). NO є ключовим ендотелій-залежним вазодилататором, який синтезується з L-аргініну під дією NO-синтаз і забезпечує адекватну перфузію тканин, інгібування агрегації тромбоцитів, протизапальний та антипроліферативний ефекти [8]. У фізіологічній вагітності система NO адаптивно активується, сприяючи зниженню системного судинного опору, ремоделюванню спіральних артерій і підтриманню матково-плацентарного кровотоку. Порушення біодоступності NO розглядають як один із центральних механізмів ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі плацентарної недостатності та пов'язаних із нею фенотипів синдрому втрати плода [83, 109,

145, 166].

З позицій сучасної доказової медицини, дефіцит NO або зниження його біодоступності при вагітності може бути зумовлений як зменшенням активності ендотеліальної NO-синтази, так і підвищеним окисним стресом, що призводить до інактивації NO з утворенням пероксинітриту. Ці процеси тісно пов'язані з гіперкоагуляційним станом, оскільки NO фізіологічно інгібує активацію тромбоцитів і експресію тканинного фактора на поверхні ендотелію, відповідно, його дефіцит сприяє протромбогенному фенотипу, посиленню мікротромбозу та порушенню плацентарної мікроциркуляції. Клінічні й експериментальні дані підтверджують асоціацію знижених рівнів метаболітів NO з преєклампсією, затримкою росту плода, плацентарною недостатністю та антенатальною загибеллю плода, що дозволяє екстраполювати ці механізми і на певні фенотипи синдрому втрати плода [145, 148, 166].

Особливу увагу в контексті синдрому втрати плода привертає взаємодія системи NO з ендотеліопатією та ангіогенним дисбалансом. Встановлено, що NO бере участь у регуляції експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та PlGF, а також модулює чутливість судин до антиангіогенних сигналів, зокрема sFlt-1. За умов дефіциту NO ангіогенний баланс зміщується у бік антиангіогенного профілю, що сприяє розвитку материнської судинної малперфузії плаценти. Сучасні огляди підкреслюють, що дисфункція осі NO–VEGF–PlGF може бути спільною ланкою між преєклампсією, затримкою росту плода (ЗРП) і плацентарно-опосередкованими втратами плода, що має принципове значення для концепції синдрому втрати плода як єдиного патофізіологічного континууму [27, 125, 139, 148].

У цьому контексті інтерес викликають стратегії корекції NO-дефіциту, зокрема застосування донорів NO або попередників його синтезу, таких як L-аргінін. Дані клінічних досліджень та метааналізів свідчать, що додавання L-аргініну у групах високого ризику може покращувати показники матково-плацентарного кровотоку, знижувати частоту преєклампсії та сприяти пролонгації вагітності, хоча універсальних рекомендацій для рутинного

застосування при синдромі втрати плода наразі немає. Водночас у пацієнток із ознаками ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності такі підходи розглядають як потенційно патогенетично обґрунтовані, особливо в рамках персоніфікованих програм профілактики [102, 143].

Паралельно з дослідженнями системи NO, значний інтерес у сучасній літературі приділяється ролі вітаміну D у регуляції імунних, ендотеліальних та гемостазіологічних процесів під час вагітності. Вітамін D розглядають не лише як регулятор кальцієво-фосфорного обміну, а як плейотропний гормон, що впливає на експресію генів, пов'язаних із запаленням, ангіогенезом, тромбогенезом та імплантацією [46]. У плаценті експресуються рецептори до вітаміну D (VDR) і ферменти його локального метаболізму, що свідчить про автономну регуляторну роль цієї системи на матково-плацентарному рівні [2, 97, 119, 133].

Дефіцит вітаміну D у вагітних асоціюється з підвищеним ризиком преєклампсії, гестаційної гіпертензії, ЗРП, передчасних пологів і перинатальних втрат [30, 40, 51]. У контексті синдрому втрати плода особливе значення має здатність вітаміну D модулювати ендотеліальну функцію та систему гемостазу: показано, що низький рівень 25(OH)D пов'язаний із зниженням біодоступності NO, підвищеною експресією прозапальних цитокінів, активацією тканинного фактора та посиленням тромбоцитарної агрегації. Таким чином, дефіцит вітаміну D може виступати «м'яким», але хронічним чинником ендотеліопатії та протромбогенного стану, що потенціює реалізацію гемостазіологічних порушень у синдром втрати плода [114, 178].

Сучасні систематичні огляди та метааналізи підтверджують асоціацію між низьким рівнем вітаміну D та підвищеним ризиком повторних репродуктивних втрат, хоча причинно-наслідковий зв'язок і оптимальні схеми корекції залишаються предметом дискусій. Важливо, що більшість авторів сходяться на доцільності оцінки статусу вітаміну D у жінок із синдромом втрати плода як потенційно модифікованого фактора ризику, особливо в популяціях із високою поширеністю його дефіциту. Корекція дефіциту вітаміну D розглядається як

безпечний та патогенетично обґрунтований компонент прекоцепційної підготовки та раннього ведення вагітності, хоча її ефект на частоту живонароджень потребує подальших рандомізованих досліджень [53, 59, 101, 108, 168].

Особливої уваги заслуговує потенційна синергія між системою NO та вітаміном D. Експериментальні й клінічні дані свідчать, що вітамін D може підвищувати експресію ендотеліальної NO-синтази та зменшувати окисне інактивацію NO, таким чином опосередковано покращуючи судинну реактивність і мікроциркуляцію. Це відкриває перспективи комбінованих підходів до профілактики плацентарної дисфункції та синдрому втрати плода, орієнтованих на відновлення ендотеліального балансу, а не лише на корекцію коагуляційних показників [68, 114].

У сукупності сучасні дані дозволяють розглядати порушення системи NO та дефіцит 25(OH)D як важливі компоненти патогенетичного ланцюга синдрому втрати плода, тісно пов'язані з ендотеліопатією, ангіогенним дисбалансом і мікроциркуляторними розладами плаценти. Їх значення полягає не лише у поясненні частини ідіопатичних випадків, а й у формуванні практично значущих напрямів прогнозування та профілактики, зокрема в межах прекоцепційної підготовки жінок із гемостазіологічними порушеннями. Саме інтеграція оцінки статусу NO-залежних механізмів, та класичних показників гемостазу створює підґрунтя для персоніфікованих стратегій ведення пацієнток.

Отже, проведений аналіз сучасних літературних джерел свідчить, що синдром втрати плода є багатofакторною, міждисциплінарною проблемою сучасного акушерства, патогенез якої виходить далеко за межі ізольованих порушень коагуляції та охоплює складну взаємодію гемостазіологічних, ендотеліальних, імунозапальних і ангіогенних механізмів. Еволюція наукових уявлень демонструє перехід від спрощених моделей тромбозу плаценти до інтегративної концепції плацентарно-опосередкованої дисфункції, у межах якої ключову роль відіграють ендотеліопатія, мікроциркуляторні порушення, імуотромбоз, дисбаланс системи NO та дефіцит вітаміну D як модифіковані

чинники ризику. Сучасні докази переконливо обґрунтовують доцільність фенотипування репродуктивних втрат і персоніфікованої оцінки ризику замість універсальних діагностичних і терапевтичних підходів, що створює наукове підґрунтя для розробки цілеспрямованих стратегій прогнозування та профілактики синдрому втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями.

1.3 Сучасні підходи до діагностики, моніторингу та профілактики синдрому втрати плода

Сучасна парадигма менеджменту пацієнток із синдромом втрати плода ґрунтується на принципах персоналізованої медицини, що передбачає інтеграцію клінічних даних, анамнестичних особливостей, лабораторних і інструментальних маркерів, а також оцінку модифікованих факторів ризику з метою прогнозування перебігу вагітності та профілактики повторних репродуктивних втрат. За останні роки відбувся суттєвий перегляд традиційних підходів, які раніше базувалися на уніфікованих схемах лікування, часто без чіткої патогенетичної прив'язки. Натомість у сучасних міжнародних рекомендаціях наголошується на необхідності фенотипування репродуктивних втрат, що дозволяє розмежувати різні клінічні сценарії синдрому втрати плода та визначити доцільність і спрямованість діагностично-лікувальних втручань [101, 149].

Важливим компонентом прегравідарної підготовки є оптимізація маси тіла жінки як одного з провідних чинників метаболічної та гормональної рівноваги. За даними наукових досліджень, підвищення індексу маси тіла асоціюється зі зростанням інсулінорезистентності, порушенням вуглеводного обміну та змінами гормонального профілю, зокрема рівнів інсуліну, тиреотропного гормону, андрогенів і гонадотропінів. Водночас встановлено зв'язок між ранніми порушеннями становлення менструальної функції та формуванням метаболічної дисфункції в подальшому [34]. Крім того, особливості внутрішньоутробного

росту плода, зокрема низька маса тіла при народженні та передчасне народження, також асоціюються з підвищеним ризиком інсулінорезистентності [35, 37, 52]. Існує тісний взаємозв'язок між інсулінорезистентністю, дисгормональними змінами та функціональним станом ендотелію, що обґрунтовує необхідність комплексної оцінки метаболічного профілю при веденні пацієток із порушеннями репродуктивної функції [57, 58].

За даними проспективних досліджень, у вагітних із надмірною масою тіла та метаболічно асоційованим стеатогепатитом виявляються виражені порушення системи фібринолізу, що проявляються зниженням загальної та ферментативної фібринолітичної активності плазми. Зазначені зміни супроводжуються формуванням протромботичного стану з тенденцією до периферичних мікротромбозів, активації коагуляційного каскаду та розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання [73]. Сукупність наведених даних свідчить про тісну взаємодію між порушеннями маси тіла, метаболічним і гормональним дисбалансом та репродуктивною функцією, що обґрунтовує доцільність корекції маси тіла на прегравідарному етапі з метою профілактики репродуктивних ускладнень, у тому числі синдрому втрати плода.

Ключовим етапом сучасного менеджменту є стратифікація ризику, яка повинна починатися ще на преконцепційному етапі [36, 184]. Прекоцепційний період у сучасних концепціях розглядається як оптимальний етап для цілеспрямованого впливу на модифіковані чинники ризику, зокрема метаболічні порушення, дефіцитні стани, прояви ендотеліальної дисфункції та субклінічні зміни в системі гемостазу, корекція яких до настання вагітності може суттєво знизити імовірність розвитку плацентарних ускладнень і репродуктивних втрат. За даними сучасних оглядів, у жінок із обтяженим акушерським анамнезом ефективна прекоцепційна підготовка дозволяє зменшити частоту ранніх порушень імплантації та плацентації, що є критичними у формуванні фенотипів синдрому втрати плода [43, 119, 146].

Важливою складовою прекоцепційної стратегії є цільова діагностика гемостазіологічних порушень, яка повинна здійснюватися з урахуванням

потенційного впливу результатів обстеження на подальшу клінічну тактику. Згідно з рекомендаціями ESHRE та ACOG, рутинний скринінг на спадкові тромбофілії у всіх жінок із повторними втратами вагітності не рекомендований, оскільки у більшості випадків він не змінює тактику ведення та не покращує показники живонароджуваності [65, 101, 147]. Натомість обстеження є доцільним у пацієток із тромбозами в анамнезі, тяжкими плацентарно-асоційованими ускладненнями, ранньою прееклампсією або антенатальною загибеллю плода, що дозволяє ідентифікувати групу високого ризику венозних тромбоемболічних ускладнень [42].

Сучасна стратегія діагностики та спостереження пацієток із синдромом втрати плода базується на поєднанні клінічної оцінки, лабораторних показників і багаторівневого інструментального моніторингу, спрямованого на раннє виявлення порушень імплантації, плацентації та судинної адаптації до вагітності. Відхід від ізольованої оцінки окремих параметрів на користь інтегративного підходу зумовлений усвідомленням мультифакторної природи репродуктивних втрат і варіабельності їх клінічних фенотипів [96, 101].

Ключовим компонентом первинної діагностики є ультразвукове дослідження, яке застосовується не лише для підтвердження життєздатності ембріона, але й для оцінки ранніх ознак порушеної імплантації та плацентації. У першому триместрі вагітності особливу увагу приділяють локалізації плідного яйця, симетричності його росту, параметрам жовткового мішка, а також розвитку хоріону. Наявність субхоріальних гематом, затримки росту плідного яйця або диспропорцій між терміном гестації та біометричними показниками розглядається як ранні ультразвукові маркери підвищеного ризику репродуктивних втрат, особливо у жінок з обтяженим акушерським анамнезом [77, 86, 128].

Важливим елементом ультразвукового моніторингу є доплерометрична оцінка маткових артерій, яка дозволяє непрямо судити про адекватність ремоделювання спіральних артерій і формування матково-плацентарного кровотоку. Підвищення пульсаційного індексу, збереження діастолічних вирізок

або асиметрія кровотоку асоціюються з плацентарно-судинним фенотипом синдрому втрати плода та розглядаються як підґрунтя для інтенсифікації спостереження і профілактичних заходів [148].

У другій половині вагітності інструментальний моніторинг розширюється за рахунок кардіотокографії, яка застосовується для оцінки функціонального стану плода у пацієток групи високого ризику. Хоча кардіотокографічне дослідження не є методом ранньої діагностики плацентарних порушень, її значення полягає у виявленні ознак хронічної гіпоксії плода та динамічній оцінці компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу, що є критично важливим у жінок із синдромом втрати плода в анамнезі [66, 184].

Окреме місце у сучасних алгоритмах займає комбінований скринінг першого триместру, який зазнав суттєвої трансформації з переходом від класичних програм, таких як PRISCA, до сучасних платформ на основі багатофакторних моделей ризику, зокрема Astraia. Основною перевагою Astraia є можливість інтеграції материнських факторів ризику, ультразвукових параметрів і біохімічних маркерів у єдиний алгоритм, що дозволяє одночасно оцінювати ризик хромосомних аномалій та плацентарно-асоційованих ускладнень [84, 130, 151].

Порівняльні дослідження показали, що застосування Astraia забезпечує вищу прогностичну точність щодо ранньої прееклампсії та інших судинно-опосередкованих ускладнень вагітності порівняно з Prisca, що стало підставою для поступового переходу клінічних центрів до використання саме цього інструменту як стандарту скринінгу у жінок групи високого ризику, включно з пацієнтками із синдромом втрати плода [150].

Результати раннього комбінованого скринінгу безпосередньо впливають на формування профілактичної тактики, зокрема щодо призначення ацетилсаліцилової кислоти. Сучасні рекомендації вказують, що у жінок із підвищеним ризиком плацентарних ускладнень оптимальним є застосування АСК у дозі 100–150 мг на добу, починаючи з 12–16 тижнів гестації. Більш високі дози пов'язані з ефективнішим пригніченням тромбоцитарної активації та

зниженням ризику ранньої прееклампсії без істотного підвищення частоти геморагічних ускладнень [84, 151].

У межах комплексного ведення вагітних групи високого ризику особливу увагу слід приділяти безпеці діагностичних втручань, оскільки, за даними популяційних досліджень, застосування магнітно-резонансної томографії з контрастуванням гадолінієм під час вагітності може асоціюватися з підвищенням ризику несприятливих перинатальних наслідків, що зумовлює необхідність його використання виключно за суворими показаннями [181].

Особливе місце у структурі синдрому втрати плода посідає антифосфоліпідний синдром, який залишається єдиною формою набутої тромбофілії з доведеною причинно-наслідковою роллю у виникненні повторних втрат вагітності та плацентарної недостатності. Сучасні клінічні рекомендації однак визначають комбінацію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти та низькомолекулярного гепарину стандартом профілактики втрат у жінок з акушерським АФС. Водночас наголошується на необхідності чіткої верифікації діагнозу з урахуванням персистенції антифосфоліпідних антитіл та клінічного фенотипу, оскільки ізольована серопозитивність без синдромальних проявів не завжди потребує антикоагулянтної терапії [25, 29, 44, 76, 153, 155].

У пацієток зі спадковими тромбофіліями сучасна стратегія менеджменту є значно більш стриманою. Дані рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів переконливо демонструють відсутність достовірного впливу рутинного застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) на частоту живонароджень у жінок із повторними втратами вагітності та спадковими тромбофіліями без АФС. Це зумовило перегляд традиційних підходів і відмову від емпіричного призначення антикоагулянтів у цій категорії пацієток, натомість акцент зміщено на індивідуальну оцінку ризику венозного тромбоемболізму та динамічний моніторинг перебігу вагітності [89, 101, 156, 157].

Підбір дози низькомолекулярних гепаринів здійснюється з урахуванням маси тіла пацієтки, індивідуального ризику венозного тромбоемболізму та

клінічного фенотипу синдрому втрати плода. У профілактичному режимі найчастіше застосовують еноксапарин у дозі 40 мг один раз на добу або дальтепарин 5000 МО на добу, тоді як у пацієток із надмірною масою тіла або проміжним ризиком ВТЕ допускається корекція дози або перехід на дворазове введення препарату [38, 44, 153].

У жінок з перенесеними тромбозами або високим ризиком тромбоемболічних ускладнень застосовуються терапевтичні дози НМГ, розраховані з урахуванням маси тіла, зазвичай у режимі 1 мг/кг еноксапарину двічі на добу. Така стратегія вимагає ретельного лабораторного та клінічного контролю і міждисциплінарної взаємодії між акушером-гінекологом та гематологом [44, 65].

Важливою складовою сучасного менеджменту є динамічний перегляд дозування антикоагулянтів протягом вагітності. Зміна маси тіла, поява супутніх ускладнень або додаткових факторів ризику може потребувати корекції профілактичної стратегії, що підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу та регулярної переоцінки ризику [90, 155, 184].

Окрім фармакологічної профілактики, значна увага приділяється лабораторному моніторингу, який у сучасних умовах орієнтований не на ізольовані показники, а на оцінку їх динаміки. Аналіз параметрів системи гемостазу, маркерів ендотеліальної активації та ангіогенних факторів дозволяє своєчасно виявляти прогресування патологічних змін і оцінювати ефективність профілактичних заходів у реальному часі [4, 125].

Таким чином, сучасні методи діагностики, інструментального моніторингу та профілактики у пацієток із синдромом втрати плода характеризуються високим рівнем інтеграції та персоніфікації. Поєднання раннього багатофакторного скринінгу, стандартизованого ультразвукового та функціонального моніторингу, обґрунтованого дозування антикоагулянтної терапії та динамічної оцінки ризику формує основу сучасної стратегії ведення цієї складної категорії пацієток і створює передумови для зниження частоти повторних репродуктивних втрат.

Значну увагу в сучасних протоколах приділяють моніторингу плацентарної функції у жінок групи високого ризику. Останніми роками все ширше впроваджуються ангіогенні маркери (PlGF, співвідношення sFlt-1/PlGF), які дозволяють не лише прогнозувати розвиток преєклампсії та затримки росту плода, але й ідентифікувати вагітності з підвищеним ризиком антенатальної загибелі плода. Використання цих маркерів у поєднанні з ультразвуковими та доплерометричними показниками забезпечує більш точну стратифікацію ризику та оптимізацію тактики спостереження і розродження [70, 148].

У світлі сучасних уявлень про роль ендотеліальної дисфункції особливого значення набувають патогенетично обґрунтовані немедикаментозні та метаболічні втручання, спрямовані на відновлення судинного та мікроциркуляторного балансу. До таких підходів належить корекція дефіциту вітаміну D, який, згідно з даними сучасних метааналізів, асоціюється з підвищеним ризиком плацентарної недостатності, преєклампсії та перинатальних втрат. Оцінка та корекція рівня 25(OH)D розглядається як безпечний і потенційно ефективний компонент прекоцепційної та ранньої антенатальної профілактики у жінок із синдром втрати плода [108, 133].

Паралельно з цим зростає інтерес до корекції NO-залежних механізмів як складової комплексної профілактики плацентарної дисфункції. Дані клінічних і експериментальних досліджень свідчать, що застосування попередників синтезу оксиду азоту, зокрема L-аргініну, може сприяти покращенню матково-плацентарного кровотоку, зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та пролонгації вагітності у жінок групи високого ризику. Хоча ці підходи не входять до стандартних протоколів, вони розглядаються як перспективні компоненти персоніфікованих програм профілактики синдрому втрати плода, особливо у поєднанні з гемостазіологічними порушеннями низького ризику [143].

Сучасний менеджмент синдрому втрати плода також передбачає безперервну динамічну оцінку ризику протягом усієї вагітності, що включає індивідуалізований план антенатального спостереження, частоту візитів, обсяг

інструментального та лабораторного моніторингу. Особливе значення надається своєчасному виявленню ознак плацентарної недостатності, прогресуючої ендотеліопатії та порушень мікроциркуляції, що дозволяє оптимізувати терміни та спосіб розродження з метою зниження перинатальних втрат [27, 43, 42, 66, 184].

Подальший розвиток сучасних підходів до менеджменту пацієток із синдромом втрати плода тісно пов'язаний із концепцією прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень, яка в останні роки набула особливого значення у зв'язку з обмеженою ефективністю універсальних профілактичних стратегій. У літературі дедалі частіше підкреслюється, що ізольована наявність окремого фактора ризику рідко дозволяє точно передбачити перебіг наступної вагітності, тоді як поєднання декількох патогенетичних ланок – гемостазіологічних, ендотеліальних, імунозапальних і метаболічних – формує індивідуальний профіль ризику, який потребує комплексної оцінки [82, 149].

У цьому контексті особливу увагу приділяють мультифакторним прогностичним моделям, що інтегрують клінічні дані анамнезу, результати лабораторних досліджень і маркери плацентарної дисфункції. Сучасні огляди наголошують, що включення показників системи гемостазу, маркерів ендотеліальної дисфункції та ангіогенних факторів дозволяє більш точно прогнозувати ризик повторних втрат вагітності та тяжких плацентарно-асоційованих ускладнень, ніж оцінка кожного з цих параметрів окремо. Такий підхід узгоджується з уявленням про континуум плацентарної патології, відповідно до якого різні клінічні фенотипи синдрому втрати плода трактуються як варіанти реалізації єдиного патогенетичного процесу, що відрізняються між собою ступенем вираженості та домінуванням окремих патофізіологічних механізмів [148, 190].

Важливим аспектом сучасного менеджменту є також динамічний характер ризику, який змінюється протягом гестації. Навіть за умов успішної імплантації та раннього прогресування вагітності у жінок із синдромом втрати плода в анамнезі зберігається підвищена ймовірність розвитку пізніх ускладнень,

зокрема прееклампсії, затримки росту плода або антенатальної загибелі плода. Саме тому сучасні рекомендації пропонують відмовитися від статичного підходу до оцінки ризику та натомість застосовувати поетапний моніторинг із переоцінкою прогностичних маркерів у критичні терміни гестації [66, 101, 184].

З позицій профілактики особливу роль відіграє рання ідентифікація пацієток із плацентарним фенотипом синдромом втрати плода, для яких характерні порушення ремоделювання спіральних артерій, ендотеліальна дисфункція та мікроциркуляторні розлади. У таких жінок профілактичні заходи мають бути спрямовані не лише на корекцію коагуляційних порушень, а й на оптимізацію судинної реактивності, зменшення запального фону та підтримання адекватного ангіогенного балансу. Сучасні публікації підкреслюють, що саме комплексні програми профілактики демонструють більший потенціал у зниженні частоти тяжких перинатальних ускладнень, ніж монотерапія антикоагулянтами [64, 114, 139].

У цьому контексті дедалі частіше обговорюється роль персоніфікованої преконцепційної профілактики, яка враховує не лише факт наявності гемостазіологічних порушень, а й їх клінічну значущість, поєднання з іншими факторами ризику та індивідуальні особливості відповіді організму. За даними сучасних досліджень, саме індивідуалізація підходів дозволяє уникнути як недооцінки ризику, так і надмірної медикаментозної інтервенції, що є особливо актуальним у жінок репродуктивного віку [147, 149].

Значущим напрямом розвитку сучасного менеджменту є також інтеграція немедикаментозних компонентів профілактики у програми ведення пацієток із синдромом втрати плода. Йдеться про корекцію дефіцитних станів, оптимізацію харчування, контроль маси тіла, фізичної активності та психоемоційного стану, які, хоча й рідко розглядаються як самостійні причини втрат вагітності, можуть істотно впливати на реалізацію гемостазіологічних і ендотеліальних порушень. У сучасних оглядах наголошується, що поєднання фармакологічних і немедикаментозних заходів є необхідною умовою ефективної профілактики плацентарної дисфункції та синдрому втрати плода [108, 119, 184].

Окремо слід відзначити роль лабораторного моніторингу у сучасному менеджменті синдрому втрати плода. Сучасні підходи відходять від оцінки поодиноких показників на користь комплексного аналізу динаміки параметрів гемостазу, ангіогенних маркерів і біохімічних показників ендотеліальної функції. Такий підхід дозволяє не лише виявляти прогресування патологічних змін, а й оцінювати ефективність проведених профілактичних заходів, що є важливим елементом персоніфікованої медицини [125].

Таким чином, сучасні підходи до менеджменту пацієток із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями характеризуються переходом від симптоматичного лікування до проактивної стратегії прогнозування і профілактики, що базується на стратифікації ризику, фенотипуванні репродуктивних втрат і персоніфікованому виборі втручань. Аналіз літератури свідчить, що найбільш перспективними є комплексні моделі, які інтегрують оцінку системи гемостазу, маркерів ендотеліальної та плацентарної дисфункції, а також модифікованих факторів ризику ще на етапі підготовки до вагітності. Саме такий підхід створює наукові передумови для розробки оптимізованих програм прогнозування та профілактики синдрому втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями та обґрунтовує необхідність подальших досліджень у цьому напрямі.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [9, 12].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обсяг досліджень і розподіл обстежених жінок на клінічні групи

Відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційної роботи «Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика» проведено поетапне дослідження, яке за своїм дизайном поєднувало ретроспективне дослідження типу «випадок–контроль» та проспективне контрольоване клінічне дослідження.

На першому етапі виконано ретроспективний клініко-статистичний аналіз 166 обмінних карт вагітних (форма № 113/о), історій вагітності та пологів (форма № 096/о). Проаналізована медична документація належала жінкам, які зверталися за акушерсько-гінекологічною допомогою до стаціонарних закладів м. Вінниці, зокрема до ТОВ «Інномед – пологовий будинок», ТОВ «Інномед – материнство та дитинство», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» та КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» протягом 2017–2022 років.

Отримані клінічні дані підлягали систематизації та вносилися до спеціально розроблених анкет (Додаток В та Г), які включали паспортні відомості, дані соматичного, акушерсько-гінекологічного та спадкового анамнезу, а також відомості про перебіг останньої вагітності, пологів і післяпологового періоду.

У межах ретроспективної частини дослідження першим етапом вивчення отриманих результатів було з'ясування факторів ризику розвитку синдрому втрати плода шляхом аналізу медичної документації. Відповідно до поставленої мети пацієнток було розподілено на дві групи за принципом «випадок–контроль».

До I (основної) групи увійшли 83 жінки фертильного віку із синдромом втрати плода в анамнезі, віком від 21 до 42 років (середній вік ($M \pm \sigma$) становив $30,86 \pm 5,02$ року). Ретроспективному аналізу також було піддано групу II

(контрольну), до якої увійшли 83 жінки без втрат плода в анамнезі, віком від 18 до 43 років (середній вік ($M \pm \sigma$) – $29,54 \pm 5,49$ року).

Для встановлення наявності можливих відмінностей між групами проведено порівняльний аналіз даних анамнезу, особливостей соматичного та репродуктивного здоров'я, структури й частоти екстрагенітальної патології, антропометричних, вітальних, лабораторних та інструментальних показників, а також перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Аналіз вікового складу обстежених жінок засвідчив відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей: вік пацієток I групи достовірно не відрізнявся від відповідних показників жінок контрольної групи ($p=0,11$). Формування груп здійснювалося шляхом випадкової рандомізації. Дизайн дослідження наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження (абс.)

Групи	Контингент пацієток	Кількість пацієток
1	2	3
Ретроспективне дослідження		166
Група I (основна)	Пацієтки із синдромом втрати плода в анамнезі	83
Група II (контрольна)	Пацієтки без синдрому втрати плода в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності, пологів та післяпологового періоду.	83

Продовження таблиці 2.1

1	2		3
Проспективне дослідження			129
Група 1	1О підгрупа (основна)	Пацієнтки із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику, яким проведено оптимізовану патогенетично обґрунтовану прекоцепційну підготовку	40
	1П підгрупа (порівняння)	Пацієнтки із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику, в яких прекоцепційна підготовка проводилась відповідно до чинних протоколів, без нашої оптимізованої програми	40
Група 2	2О підгрупа (основна)	Пацієнтки із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику, яким проведено оптимізовану патогенетично обґрунтовану прекоцепційну підготовку	23
	2П підгрупа (порівняння)	Пацієнтки із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику, в яких прекоцепційна підготовка проводилась відповідно до чинних протоколів, без нашої оптимізованої програми	26

Критеріями включення пацієток до основної групи ретроспективного етапу дослідження були такі положення:

1. вік жінок 18 років і старше;
2. наявність синдрому втрати плода, який визначали як один і більше спонтанних викидні у терміні пізніше 10 тижнів вагітності, включаючи вагітність, що не розвивається, та/або більше ніж три самовільні викидні на преємбріональній або ранній ембріональній стадії за умови попереднього виключення анатомічних, генетичних і гормональних причин невиношування; а

також випадки мертвонародження та/або неонатальної смерті внаслідок передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності;

3. надання інформованої добровільної згоди на обробку персональних даних та використання медичної інформації з науковою метою.

Критеріями виключення до основної групи ретроспективного етапу дослідження вважали:

1. вік жінок до 18 років;
2. наявність хромосомних аберацій;
3. анатомічні вади розвитку репродуктивних органів;
4. виражені ендокринні порушення, та інфекційні чинники, що могли бути самостійною причиною репродуктивних втрат;
5. підтверджений чоловічий фактор безпліддя у жінок із преємбріональними втратами та невдачами програм екстракорпорального запліднення.

У межах ретроспективного етапу дослідження проведено аналіз медичної документації пацієток із синдромом втрати плода в анамнезі (основна група) та без нього, що мали фізіологічних перебіг вагітності (контрольна група) з метою виявлення клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних факторів ризику несприятливих репродуктивних наслідків. Оцінювали особливості акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, перебіг попередніх вагітностей і пологів, частоту акушерських ускладнень та перинатальні результати з метою визначення провідних факторів ризику розвитку синдрому втрати плода, формування прогностичних критеріїв та наукове обґрунтування диференційованої тактики ведення пацієток у межах подальшого проспективного дослідження.

Другий етап дослідження передбачав проведення проспективного контрольованого клінічного спостереження за жінками із синдромом втрати плода в анамнезі, які перебували на етапі планування вагітності та надалі спостерігалися з приводу перебігу вагітності в акушерських стаціонарах міста Вінниці в період з 2019 по 2024 роки.

До критеріїв включення у проспективне дослідження віднесено:

1. вік пацієнок 18 років і старше;
2. планування вагітності;
3. наявність синдрому втрати плода в анамнезі, який визначався як один і більше спонтанних викидні у терміні 10 тижнів вагітності і пізніше, включаючи вагітність, що не розвивається, та/або більше ніж три самовільні викидні на преємбріональній або ранній ембріональній стадії за умови виключення анатомічних, генетичних і гормональних причин невиношування, а також мертвонародження чи неонатальної смерті внаслідок передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності;
4. лабораторно та/або генетично підтверджені тромбофілічні розлади низького або високого ризику;
5. письмову згоду пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення до проспективного етапу дослідження були:

1. вік жінок до 18 років;
2. перинатальні втрати, обумовлені хромосомними абераціями, анатомічними вадами розвитку, інфекційними чинниками та вираженими ендокринними порушеннями;
3. підтверджений чоловічий фактор безпліддя;
4. невдачі програм екстракорпорального запліднення;
5. наявність протипоказань до застосування препаратів, призначених у межах прекоцепційної підготовки;
6. відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні.

У межах проспективного етапу дослідження до аналізу було залучено 129 жінок із різним характером та ступенем тромбофілічних розладів. У 80 пацієнок встановлено тромбофілічні розлади низького ризику, тоді як у 49 – високого ризику. З урахуванням ризик-стратифікації тромбофілічних порушень проведено рандомізацію пацієнок з подальшим формуванням чотирьох клінічних підгруп.

До 10 (основної) підгрупи увійшли 40 жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, які протягом трьох місяців прекоцепційної

підготовки разом із препаратами стандартного ведення пацієток із гемостазіологічними порушеннями низького ризику додатково отримували оптимізовану нами прегравідарну підготовку. Запропонована схема включала призначення препаратів фолієвої кислоти та комплексу вітамінів і мінеральних речовин, що містив біологічно активну форму фолату четвертого покоління. Також пацієткам із лабораторно підтвердженим дефіцитом 25(OH)D проводили корекцію із застосуванням холекальциферолу в дозі 20 000 МО двічі на тиждень протягом восьми тижнів. Після досягнення цільових значень концентрації 25(OH)D у сироватці крові підтримувальну терапію продовжували у дозі 20 000 МО один раз на тиждень упродовж усього періоду прекоцепційної підготовки.

З метою оптимізації ендотеліальної функції та покращення показників мікроциркуляції до схеми лікування включали L-аргінін: L-аргінину гідрохлорид у дозі 100 мл внутрішньовенно краплинно один раз на добу курсом п'ять днів із подальшим переходом на пероральну форму – L-аргінину аспартат у дозі 5 мл чотири рази на добу під час їжі курсом двадцять днів.

До 1П (підгрупи порівняння) віднесено 40 жінок із тромбофілічними порушеннями низького ризику, які спостерігалися паралельно та не отримували оптимізованої прекоцепційної підготовки. Ведення прекоцепційного періоду у пацієток цієї групи відповідало стандартним рекомендаціям сучасних клінічних настанов і включало лікування соматичних захворювань, корекцію харчування та способу життя, контроль маси тіла, вакцинацію та застосування саплементів за індивідуальними потребами та показаннями.

2О (основну підгрупу) сформували 23 жінки з тромбофілічними розладами високого ризику, які брали участь в оптимізованій нами прекоцепційній підготовці. Окрім стандартних заходів, пацієткам цієї групи протягом трьох місяців призначали препарати фолієвої кислоти та комплекс вітамінів і мінеральних речовин, що містив біологічно активну форму фолату четвертого покоління. Корекцію дефіциту 25(OH)D проводили за аналогічною схемою із застосуванням холекальциферолу в дозі 20 000 МО двічі на тиждень протягом

восьми тижнів із подальшим переходом на підтримувальну дозу 20 000 МО один раз на тиждень протягом періоду прегравідарної підготовки.

Для покращення ендотеліальної функції та мікроциркуляції додатково застосовували L-аргініну гідрохлорид у дозі 100 мл внутрішньовенно краплинно один раз на добу курсом п'ять днів із наступним переходом на пероральний прийом L-аргініну аспартату у дозі 5 мл чотири рази на добу під час їжі курсом двадцять днів.

2П (підгрупу порівняння) склали 26 пацієток із тромбофілічними розладами високого ризику, у яких прекоцепційний період вели відповідно до стандартних підходів, а вагітність настала без застосування запропонованої нами оптимізованої прекоцепційної підготовки.

Відповідно до рекомендацій ESHRE, 27 із 49 учасниць з тромбофілічними розладами високого ризику (2О та 2П підгрупи) із трьома і більше втратами вагітності в анамнезі та критеріальним антифосфоліпідним синдромом отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на добу до зачаття та еноксапарин у стандартній профілактичній дозі з моменту діагностики бажаної вагітності. Жінки обох підгруп порівняння (1П та 2П) були порівнянні з учасницями основних (1О та 2О відповідно) груп за основними клініко-демографічними характеристиками, включаючи вік, антропометричні показники, соматичний статус та лабораторні параметри, а також проходили ідентичний обсяг клінічного, лабораторного й інструментального обстеження. Структура репродуктивних втрат і спектр виявлених поліморфізмів генів тромбофілії між відповідними порівнюваними групами статистично значуще не відрізнялися.

З моменту встановлення факту бажаної вагітності всі жінки основних підгруп продовжували прийом фолатів та вітамінно-мінерального комплексу з активною формою фолату четвертого покоління, а також вітаміну D3 у дозі 2000 МО один раз на добу. Двадцять сім пацієток із антифосфоліпідним синдромом (16 – у підгрупі порівняння і 11 – в основній підгрупі) продовжували отримувати еноксапарин та ацетилсаліцилову кислоту. Дев'ять жінок основних підгруп

додатково продовжили пероральний прийом L-аргініну аспартату у дозі 5 мл чотири рази на добу протягом першого триместру вагітності з огляду на високий ризик розвитку прееклампсії.

Зазначений дизайн проспективного етапу дослідження та диференційований підхід до преконцепційної підготовки були спрямовані на оцінку ефективності оптимізованого комплексу профілактично-лікувальних заходів у жінок із різними за ризиком тромбофілічними розладами, визначення його впливу на перебіг вагітності, частоту акушерських ускладнень та перинатальні наслідки, а також на обґрунтування персоналізованої тактики ведення пацієнток із синдромом втрати плода.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження

Обстеження пацієнток проводилося відповідно до чинних нормативно-правових документів та діючих наказів Міністерства охорони здоров'я України, а також із дотриманням сучасних міжнародних клінічних рекомендацій і настанов доказової медицини. У процесі клінічного спостереження та аналізу медичної документації керувалися положеннями Наказу МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Нормальна вагітність», Наказу МОЗ України від 29.03.2006 № 179 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених», Наказу МОЗ України від 26.01.2022 № 170 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Фізіологічні пологи”», а також актуальними клінічними настановами провідних міжнародних професійних організацій у галузі акушерства та гінекології, зокрема ESHRE, Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO), RCOG, ACOG, Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH), Міжнародного товариства з ультразвуку в акушерстві та гінекології

(ISUOG), а також рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOOЗ).

У межах загальноклінічного обстеження здійснювали детальний аналіз первинної медичної документації та проводили комплексне клінічне оцінювання стану пацієнок із використанням стандартизованого анкетування (Додаток В та Г). Оцінювали особливості репродуктивної функції, зокрема вік настання менархе, тривалість і регулярність менструального циклу, характер менструальних кровотеч, наявність дисменореї, оліго- або аменореї, а також інші порушення менструальної функції. Аналізували гінекологічний анамнез із урахуванням перенесених запальних захворювань органів малого таза, доброякісних новоутворень, оперативних втручань на органах репродуктивної системи.

Акушерський анамнез оцінювали з урахуванням кількості вагітностей, пологів і репродуктивних втрат, термінів їх настання, характеру перебігу попередніх вагітностей, наявності ускладнень гестаційного періоду, зокрема загрозливого викидня, прееклампсії, плацентарної недостатності, затримки росту плода, передчасних пологів. Окремо аналізували особливості перебігу післяпологового періоду, включаючи ускладнення, пов'язані з порушеннями гемостазу.

Особливу увагу приділяли результатам лабораторно-генетичних досліджень, зокрема наявності поліморфізмів генів тромбофілії, які могли бути асоційовані з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень, порушенням інвазії трофобласта, формуванням плацентарної дисфункції та розвитком синдрому втрати плода.

Під час збору анамнестичних даних детально оцінювали соціальний статус пацієнок, рівень освіти, умови та характер професійної діяльності, наявність нічних змін або значних психоемоційних навантажень. Аналізували спосіб життя, включаючи рівень фізичної активності, харчові звички, режим сну та відпочинку, а також наявність шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління, вживання алкоголю або інших психоактивних речовин.

Вивчення сімейного анамнезу проводили з акцентом на випадки венозних і артеріальних тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинних захворювань, ранніх інсультів або інфарктів міокарда, а також несприятливих репродуктивних наслідків у близьких родичів першого та другого ступенів спорідненості, що могло свідчити про спадкову схильність до порушень системи гемостазу.

Окремим блоком оцінювали наявність та структуру екстрагенітальної патології, зокрема захворювань серцево-судинної, ендокринної, імунної та гепатобіліарної систем, а також хронічних запальних процесів.

Клінічне обстеження включало розширену антропометричну оцінку з обов'язковим визначенням маси тіла, зросту та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за загальноприйнятою формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$.

Особливий акцент у межах дослідження робили на оцінці маси тіла та ІМТ як потенційно значущих модифікованих факторів ризику розвитку синдрому втрати плода, що могло реалізовуватися через порушення метаболічних процесів, активацію системного запалення та зміни у системі гемостазу, а також як один із предикторів ризику розвитку плацентарної дисфункції, порушень інвазії трофобласта та прееклампсії. З огляду на це антропометричні показники аналізували не лише як описову характеристику контингенту, а як одну з важливих складових комплексної оцінки ризику ускладненого перебігу вагітності.

Інтерпретацію отриманих значень ІМТ здійснювали відповідно до загальновизнаної класифікації: значення менше $18,5 \text{ кг/м}^2$ розцінювали як дефіцит маси тіла; $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ – як нормальну масу тіла; $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – як надлишкову масу тіла; $30,0 \text{ кг/м}^2$ і більше – як ожиріння.

На підставі сукупності клінічних, анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних проводили комплексний аналіз основних імовірних причин формування синдрому втрати плода. Усі отримані показники та результати обстежень фіксувалися в індивідуальній анкеті пацієнтки, розробленій спеціально для даного дослідження (Додаток В), що забезпечувало стандартизований підхід до збору, уніфікацію даних та можливість подальшої

коректної статистичної обробки.

З метою загальної оцінки психоемоційного стану жінок обстежуваних груп проводили клінічне опитування під час збору анамнезу. У процесі бесіди оцінювали наявність скарг на підвищену тривожність, емоційну напруженість, порушення сну, астеничні прояви та психоемоційний дискомфорт, пов'язаний із репродуктивними втратами в анамнезі або очікуванням вагітності.

Отриману інформацію враховували як додатковий описовий фактор при комплексній клінічній характеристиці пацієток, без проведення кількісної психометричної оцінки та без використання стандартизованих шкал. Психоемоційний стан не використовувався як окремий критерій включення, виключення або фактор статистичного аналізу.

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

Усім пацієткам, включеним у проспективне дослідження, проводили комплекс лабораторних обстежень відповідно до чинних національних та зарубіжних протоколів ведення вагітності та стандартів акушерсько-гінекологічної допомоги, а також з урахуванням мети та завдань даної наукової роботи. Дані лабораторних досліджень отримували з первинної медичної документації (обмінних карт вагітних, історій вагітності та пологів, результатів лабораторних бланків) і систематизували з подальшим внесенням до стандартизованої індивідуальної анкети пацієтки (Додаток В).

Загальноклінічний лабораторний блок передбачав виконання рекомендованих обстежень відповідно до чинних державних клінічних протоколів і нормативних документів з ведення вагітності. Зокрема, проводили загальний аналіз крові з визначенням концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту, кольорового показника, загальної кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, кількості тромбоцитів, а також розгорнутої лейкоцитарної формули з оцінкою паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів та моноцитів.

Дослідження виконували із застосуванням технології флуоресцентної

проточної цитометрії на гематологічних аналізаторах Sysmex XN-2000, XN-1500, XN-1000, XN-550, XN-350 та XN-330 (Sysmex, Японія). Для приготування та фарбування мазків крові використовували інтелектуальний клиноподібний метод на аналізаторах Sysmex SP-10 (Sysmex, Японія). Морфологічну оцінку клітин крові здійснювали за допомогою автоматизованої системи цифрової візуалізації та морфологічного аналізу Sysmex DM-96 (Sysmex, Японія).

Паралельно виконували загальний аналіз сечі з визначенням питомої ваги, кислотності (pH), наявності білка, глюкози, кетонів та білірубину, а також кількісною оцінкою еритроцитів і лейкоцитів. Дослідження проводили на автоматизованому біохімічному аналізаторі Cobas c6500 (Roche Diagnostics).

У межах імуногематологічного обстеження визначали групу крові за системою АВ0 та резус-належність. Визначення групи крові здійснювали з використанням методики ID-DiaMed Micro Typing System (DiaMed, Швейцарія) із застосуванням ID-карток DiaClon, що містять моноклональні антитіла, суспензовані в гелевому середовищі, для ідентифікації груп крові системи АВ0. Резус-належність визначали за аналогічною методикою з використанням ID-карток DiaClon для виявлення Rh(D)-антигену.

За даними медичної документації оцінювали наявність або відсутність резус-конфлікту, а також факт проведення резус-профілактики анти-D імуноглобуліном відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

Інфекційний скринінг, регламентований чинними протоколами спостереження за вагітністю, включав обстеження на сифіліс (RW), вірусні гепатити В і С, а також ВІЛ-інфекцію. Діагностику сифілісу (RW) проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА) із застосуванням реагентів Abbott (США) на імунохемілюмінесцентному аналізаторі Alinity i (Abbott, США).

Визначення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) здійснювали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ЕСІА) з використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Обстеження на вірус гепатиту С (anti-HCV) проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА) із застосуванням реагентів Abbott (США) на аналізаторі Alinity i (Abbott, США).

Скринінг на ВІЛ-інфекцію здійснювали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ЕСІА) з використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на автоматизованих аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцарія). За наявності відповідних даних у медичній документації додатково враховували результати обстеження на стрептокок групи В, що виконували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-Time PCR) із використанням автоматизованих ампліфікаторів CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Оцінку стану уrogenітального тракту проводили на підставі результатів дослідження вагінальних виділень, які включали мікроскопічну оцінку мазка з визначенням кількості лейкоцитів, характеристику мікрофлори, виявлення *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та грибів роду *Candida*, а також визначення ступеня чистоти піхви. Результати цитологічного дослідження епітелію шийки матки (ПАП-тест), зафіксовані в медичній документації, також враховували при комплексній оцінці стану репродуктивної системи.

Біохімічне обстеження крові включало визначення загального білка, креатиніну, сечовини, загального білірубіну та його фракцій (прямого і непрямого), що використовували для оцінки функціонального стану печінки та нирок.

Ендокринно-метаболічний профіль оцінювали за показниками тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), рівня феритину, а також концентрації глюкози натще. Визначення рівнів ТТГ, вільного тироксину, антитіл до тиреопероксидази та феритину проводили методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ЕСІА) з використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на автоматизованих аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411

(Roche Diagnostics, Швейцарія).

За наявності відповідних результатів у медичній документації додатково враховували показники інсулінового профілю та/або похідні індекси (зокрема індекс НОМА-IR), які використовували як маркери можливих метаболічних порушень, здатних впливати на перебіг гестаційного процесу та плацентарну функцію.

З метою оцінки інфекційного статусу та виключення інфекційних чинників, що могли впливати на перебіг вагітності та формування репродуктивних втрат, проводили серологічне дослідження з визначенням специфічних антитіл класу IgG до збудників TORCH-інфекцій. Зокрема, визначали антитіла до *Toxoplasma gondii* та цитомегаловірусної інфекції методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА) із застосуванням реагентів Abbott (США) на аналізаторі Alinity i (Abbott, США), а також антитіла до вірусу простого герпесу I та II типів методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на автоматизованих аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Отримані результати використовували для диференційної оцінки можливих інфекційних причин репродуктивних втрат та комплексної інтерпретації клініко-лабораторних даних.

Особливу увагу в межах лабораторного обстеження приділяли визначенню статусу 25(ОН)D як потенційно модифікованого фактора ризику порушень імплантації, плацентації та ускладненого перебігу вагітності, зокрема у пацієток із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями. З огляду на роль вітаміну D у регуляції імунних реакцій, ендотеліальної функції та процесів ангиогенезу, оцінку його рівня розглядали як важливу складову комплексної прекоцепційної та гестаційної оцінки ризиків.

Рівень 25(ОН)D визначали шляхом дослідження концентрації загального 25-гідроксिवітаміну D (25(ОН)D), що включає фракції вітаміну D2 та D3, у сироватці венозної крові. Забір крові здійснювали з ліктьової вени вранці натще.

Лабораторне визначення концентрації 25(OH)D проводили методом імуноферментного аналізу на стриповому імуноферментному аналізаторі Humareader Single (Німеччина) та методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА) з використанням реагентів Abbott (США) на автоматизованому аналізаторі Alinity i (Abbott, США) відповідно до інструкцій виробників.

Оцінку статусу 25(OH)D здійснювали згідно з референтними межами: концентрацію 25(OH)D 30-50 нг/мл розцінювали як оптимальний рівень; значення в межах 20,0–29,9 нг/мл – як недостатність; показники нижче 19,9 нг/мл – як дефіцит 25(OH)D, при цьому рівень 10,0–19,9 нг/мл відповідав помірному дефіциту, а концентрація менше 10,0 нг/мл — тяжкому дефіциту. Отримані дані використовували для подальшого аналізу асоціацій між дефіцитом 25(OH)D, показниками системи гемостазу та ризиком несприятливих акушерських і перинатальних наслідків.

До переліку досліджуваних показників плазмово-коагуляційного гемостазу входили протромбіновий індекс, тромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час, який характеризує активність внутрішнього шляху згортання крові та залежить від функціонального стану факторів XII, XI, VIII, прекалікреїну та високомолекулярного кініногену. Оцінка зазначених параметрів дозволяла комплексно охарактеризувати прокоагулянтну активність системи гемостазу та виявити можливі порушення гемостатичного балансу, асоційовані з підвищеним ризиком тромботичних і акушерських ускладнень.

Лабораторні дослідження показників плазмового гемостазу виконували клотінговим методом із використанням реагентів Siemens (Німеччина) на автоматизованих коагулологічних аналізаторах Sysmex CN-3000, Sysmex CS-1600, Sysmex CA-660, Sysmex CA-560 та Sysmex CA-50 (Sysmex, Японія).

Виявлення генетично зумовлених форм тромбофілічних розладів, зокрема мутації гена фактора V згортання крові (G1691A, FV Leiden), гена протромбіну (G20210A), гена 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), гена фібриногену (G455A), а також гена глікопротеїну тромбоцитів GPIIb, проводили методом молекулярно-генетичного аналізу із застосуванням

полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження включало послідовні етапи виділення геномної ДНК, ампліфікації цільових ділянок та подальшого аналізу отриманих результатів. Молекулярно-генетичне дослідження виконували методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-Time PCR) із використанням обладнання Xi'an TianLong Science and Technology Co. (Китай) відповідно до інструкцій виробника.

Для діагностики набутих форм тромбофілічних розладів проводили визначення антифосфоліпідних антитіл та їх кофакторів, зокрема вовчакового антикоагулянту, антитіл до кардіоліпіну, β_2 -глікопротеїну I, протромбіну та анексину V класів IgG та IgM. Вовчаковий антикоагулянт визначали клотинговими методами відповідно до міжнародних рекомендацій із застосуванням скринінгових і підтверджувальних тестів. Лабораторні дослідження проводили методом імуноферментного аналізу з використанням реагентів Euroimmun (Німеччина) на автоматизованому аналізаторі EUROIMMUN Analyzer I (Euroimmun, Німеччина). Отримані результати застосовували для комплексної оцінки стану системи гемостазу та стратифікації ризику несприятливих акушерських і перинатальних наслідків.

У межах скринінгового обстеження системи гемостазу додатково проводили клотингові тести з використанням реагентів Siemens (Німеччина) на автоматизованих коагулологічних аналізаторах Sysmex CN-3000, Sysmex CS-1600, Sysmex CA-660, Sysmex CA-560 та Sysmex CA-50 (Sysmex, Японія).

Прогнозування акушерських і хромосомних ризиків у першому триместрі вагітності здійснювали за допомогою комбінованого пренатального скринінгу (Astraia), що включав визначення рівнів асоційованого з вагітністю плазмового протеїну А (PAPP-A, Roche), вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (вільний β -ХГЛ, Roche), з розрахунком відповідних значень у кратних медіани (MoM). Додатково як маркер прогнозування прееклампсії визначали рівень PlGF.

Лабораторне визначення показників PAPP-A, вільного β -ХГЛ та PlGF проводили методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з

використанням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на автоматизованих аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

У другому триместрі вагітності в межах пренатальної діагностики визначали рівень альфа-фетопротеїну (АФП), який використовували як маркер оцінки ризику хромосомних аномалій та вроджених вад розвитку плода. Дослідження виконували методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) із застосуванням реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторах Cobas 8000, Cobas Pro, Cobas 6000 або Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Оцінку показників проводили у терміни, передбачені протоколами ведення вагітності, та/або в динаміці за клінічними показаннями. Усі результати лабораторних та скринінгових досліджень підлягали уніфікації та внесенню до єдиної бази даних відповідно до структури індивідуальної анкети пацієнтки, що забезпечувало стандартизований підхід до збору інформації та коректність подальшої статистичної обробки.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження

Для виявлення ендотеліопатії оцінювали ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії за допомогою ультразвукового апарату Toshiba Xario XG, оснащеного лінійним датчиком 12 МГц. Візуалізацію плечової артерії проводили у поздовжній площині на рівні нижньої третини плеча приблизно за 3 см проксимальніше до медіального надвиростка плечової кістки. Обстеження проводили у вертикальному та горизонтальному положенні тіла. Діаметр артерії визначали у вихідному стані та після реактивної гіперемії, яку індукували компресією проксимальної ділянки плеча манжеткою тонометра. Тиск у манжеті перевищував індивідуальний систолічний на 40–50 мм рт. ст. і підтримувався протягом 180 секунд, після чого швидко знижувався до нуля. Запис продовжувався ще протягом 180 секунд після декомпресії. Загальний час реєстрації становив 600 секунд. Показник ЕЗВД обчислювали за формулою:

$EЗВДп = (ДП_2 - ДП_1) / ДП_2 \times 100 \%$, де $ДП_1$ – початковий діаметр артерії у стані спокою, $ДП_2$ – діаметр артерії через 60 секунд після усунення оклюзії. Фізіологічною реакцією плечової артерії на реактивну гіперемію вважали її дилатацію на 15 % і більше. Менша ступінь вазодилатації або парадоксальна вазоконстрикція розцінювалися як патологічна реакція, що свідчила про дисфункцію ендотелію.

З метою комплексної оцінки стану плода, плацентарного комплексу, матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу, а також венозного відтоку органів малого таза у пацієток обстежуваних груп застосовували ультразвукову діагностику з визначенням біофізичного профілю плода.

Ультразвукове дослідження плода та судин матково-плацентарного і фетоплацентарного кровообігу виконували з використанням ультразвукової системи Voluson E8 (GE Healthcare, США) із застосуванням конвексних та лінійних датчиків відповідної частоти. Обстеження проводили відповідно до гестаційного терміну вагітності та чинних клінічних протоколів, із дотриманням стандартів безпеки та відтворюваності ультразвукових вимірювань.

Під час ультразвукового дослідження плода здійснювали фетометричну оцінку з визначенням біпаріетального розміру, окружності голівки, окружності живота та довжини стегнової кістки з подальшим розрахунком передбачуваної маси плода та її відповідності гестаційному віку. Затримку внутрішньоутробного росту плода діагностували за умови відставання фетометричних показників або розрахункової маси плода менше 10-го перцентиля для відповідного терміну вагітності.

Біофізичний профіль плода визначали відповідно до загальноприйнятих критеріїв протягом 30-хвилинного періоду спостереження з оцінкою дихальних рухів плода, його рухової активності, м'язового тону, кількості навколоплідних вод та результатів нестресового тесту. Кожен показник оцінювали за двобальною шкалою з подальшим підрахунком сумарного бала біофізичного профілю плода. Значення 8-10 балів розцінювали як нормальні, 6-8 балів – як прикордонні, ≤ 4 балів – як патологічні.

Доплерометричну оцінку матково-плацентарної та фетоплацентарної гемодинаміки здійснювали з використанням комбінованого ультразвукового датчика з робочою частотою 3,5 МГц в імпульсному режимі з частотним фільтром 100 Гц. Аналіз кровотоку базувався на вивченні кривих швидкостей кровообігу з подальшим розрахунком кількісних показників, що характеризують периферичний судинний опір та функціональний стан судинного русла.

До основних доплерометричних параметрів належали індекс резистентності, пульсаційний індекс та систоло-діастолічне співвідношення. Систоло-діастолічне співвідношення визначали як відношення пікової систолічної швидкості кровотоку до кінцевої діастолічної швидкості, тоді як індекс резистентності обчислювали як частку різниці між систолічною та діастолічною швидкостями від максимальної систолічної швидкості. Пульсаційний індекс розраховували як відношення амплітуди коливань швидкості кровотоку до її середнього значення, що дозволяло оцінити ступінь згасання пульсової хвилі при проходженні через судинне русло.

Максимальна швидкість кровотоку в фазу систоли відображала скоротливу здатність серця та еластичні властивості стінок досліджуваної судини, тоді як кінцева діастолічна швидкість визначалася рівнем опору дистальних відділів судинного русла. Сукупність отриманих індексів використовували як інтегральну характеристику гемодинамічного навантаження у системі матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу.

Доплерометричні вимірювання проводили в артерії пуповини, правій і лівій маткових артеріях, середній мозковій артерії плода, а також у черевному сегменті аорти плода. Кровотік в артерії пуповини реєстрували в її середній ділянці з дотриманням достатньої відстані від місць прикріплення до плаценти та черевної порожнини плода. Маткові артерії візуалізували під час повздовжнього сканування вздовж латеральних стінок матки. Отримані значення співставляли з нормативними показниками для відповідного гестаційного терміну при фізіологічному перебігу вагітності.

Зростання судинного опору в маткових артеріях трактували як прояв

порушення матково-плацентарної перфузії. Враховуючи фізіологічний резерв кровопостачання матки, початкові зміни гемодинаміки могли не супроводжуватися негайними клінічними ознаками з боку плода. Водночас тривале або прогресуюче зниження перфузії створювало передумови для розвитку плацентарної дисфункції, що клінічно реалізувалося у вигляді затримки росту та формування внутрішньоутробного страждання плода. У зв'язку з цим підвищення індексу резистентності, пульсаційного індексу та систоло-діастолічного співвідношення в маткових артеріях розглядали як ранній прогностичний маркер порушень матково-плацентарного кровообігу.

Додатково проводили порівняльний аналіз доплерометричних показників в артерії пуповини та середній мозковій артерії плода з метою виявлення компенсаторного перерозподілу кровообігу за типом централізації, що є характерною ознакою фетального стресу. Інтерпретацію результатів доплерометрії здійснювали з урахуванням діагностичних критеріїв порушень у системі фетоплацентарного комплексу, запропонованих Л.Б.Маркіним та співавторами, у поєднанні з клінічними та інструментальними даними.

Для оцінки функціонального стану плода та раннього виявлення ознак його внутрішньоутробного страждання проводили кардіотокографічне дослідження, яке виконували починаючи з 28 тижня гестації відповідно до стандартів ведення вагітності високого ризику. Інтерпретацію кардіотокограм здійснювали з використанням критеріїв Доуса–Редмана, що дозволяють об'єктивно оцінити стан плода на підставі автоматизованого аналізу показників серцевої діяльності.

Аналіз кардіотокографічних записів включав оцінку базального ритму серцевої діяльності плода, варіабельності серцевого ритму, наявності акселерацій і децелерацій, а також загальної реактивності кривої. Особливу увагу приділяли визначенню показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (*short-term variability, STV*), який розглядали як чутливий маркер ранніх порушень адаптаційних механізмів плода та розвитку гіпоксичних станів.

Зниження значень *STV* інтерпретували як ознаку підвищеного ризику фетального дистресу. Отримані дані оцінювали в сукупності з результатами

ультразвукового та доплерометричного досліджень, що дозволяло комплексно визначати ступінь тяжкості плацентарної дисфункції та прогнозувати ризик несприятливих перинатальних наслідків.

Отримані результати інструментальних досліджень аналізували в сукупності з клінічними, лабораторними та анамнестичними даними, що забезпечувало комплексний підхід до оцінки стану фетоплацентарної системи та перебігу вагітності у пацієток із синдромом втрати плода.

2.3. Методи статистичної обробки

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням загальноприйнятих методів біостатистики із залученням сучасних комп'ютерних програмних засобів. Для первинної обробки та систематизації даних застосовували можливості електронних таблиць Microsoft Excel, а поглиблений статистичний аналіз виконували з використанням програмного пакета SPSS Statistics, версія 20 (SPSS Inc., США).

Усі кількісні показники підлягали попередній оцінці характеру розподілу та аналізувалися методами варіаційної статистики. Показники з параметричним розподілом подано у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$), тоді як для змінних із непараметричним розподілом результати представлено у форматі медіани та інтерквартильного розмаху – $Me [Q25 \% ; Q75 \%]$.

Порівняння середніх значень між двома незалежними групами при нормальному розподілі здійснювали із застосуванням двобічного t-критерію Ст'юдента після попередньої перевірки відповідності даних закону нормального розподілу. У разі відхилення розподілу від нормального використовували непараметричний U-критерій Манна–Уїтні для незалежних вибірок.

Для аналізу відмінностей у частотах подій розраховували співвідношення шансів (Odds Ratio, OR) та відносний ризик (Relative Risk, RR). Оцінку статистичної значущості відмінностей між категоріальними змінними

здійснювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона з корекцією Йетса на безперервність шляхом побудови таблиць спряженості розміром 2×2 . Для показників співвідношення шансів визначали 95 % довірчий інтервал. Результат вважали статистично значущим за умови, що довірчий інтервал не включав значення 1. Критичний рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$, що відповідало 95 % довірчій імовірності.

2.4. Етичні аспекти дослідження

Дослідження виконували з дотриманням загальноновизнаних міжнародних етичних стандартів проведення медичних наукових досліджень за участю людини. Усі етапи роботи відповідали принципам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, що регламентують етичні засади біомедичних досліджень із залученням людини як об'єкта наукового вивчення.

Протокол дослідження було розглянуто та схвалено Комітетом з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджено протоколом № 9 від 25 жовтня 2021 року. До початку проведення дослідження від усіх учасниць було отримано письмову інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні, обробку персональних даних та використання отриманої інформації в наукових цілях.

Проведення дослідження здійснювали із забезпеченням конфіденційності персональних даних, дотриманням принципів добровільності участі, права пацієнток на відмову від участі на будь-якому етапі дослідження без негативних наслідків, а також із пріоритетом безпеки та благополуччя учасниць над науковими інтересами.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [11, 91, 92].

РОЗДІЛ 3
ВИВЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ
ВТРАТИ ПЛОДА, ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ
ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ

Першим етапом вивчення отриманих результатів було з'ясування факторів ризику розвитку синдрому втрати плода, шляхом ретроспективного аналізу даних 83 пацієток, які склали I (основну) групу. Ретроспективному аналізу було піддано також групу жінок без синдрому втрати плода в анамнезі, що складалася із 83 осіб і була визначена як контрольна група (II група).

Для встановлення наявності відмінностей між групами ретроспективного дослідження проведено порівняння даних анамнезу, структури та частоти екстрагенітальної патології, репродуктивної функції, антропометричних, вітальних, лабораторних і інструментальних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та інших характеристик. Дані порівняльного аналізу представлено нижче.

Вік жінок I групи був від 21 до 42 років, в середньому – $30,86 \pm 5,02$ років, та достовірно не відрізнявся від аналогічних показників осіб II групи – від 18 до 43 років, у середньому – $29,54 \pm 5,49$ років ($p=0,11$). Віковий розподіл пацієток представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл жінок I та II груп за віком

Вік (роки)	I група (n=83)	II група (n=83)
	абс. (%)	абс. (%)
≤18	0	1 (1,2 %)
19-23	7 (8,4 %)	8 (9,6 %)
24-26	12 (14,5 %)	18 (21,7 %)
27-34	40 (48,2 %)	37 (44,6 %)
>34	24 (28,9 %)	19 (22,9 %)
Середній вік (M±σ)	$30,86 \pm 5,02$	$29,54 \pm 5,49$

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з таблиці 3.1, більшість пацієток обох груп належала до вікової категорії 27-34 років: 40 (48,2 %) із 83 жінок I групи та 37 (44,6 %) – II групи. Частота жінок пізнього репродуктивного віку (≥ 35 років) становила 27,9 %, тоді як пацієток віком 18-20 років – тільки 1,2 %.

З'ясовано, що достовірних відмінностей щодо даних соціального анамнезу (табл. 3.2) та середніх значень антропометричних вимірів (табл. 3.3) не було.

Таблиця 3.2

Дані соціального анамнезу жінок I та II груп

Показник	I група (n=83)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Місце проживання:			
місто	56 (67,5 %)	47 (56,6 %)	-
сільська місцевість	27 (32,5 %)	36 (43,4 %)	1,59 [0,84-2,99]
Соціальний стан:			
робітниця	74 (89,2 %)	68 (81,9 %)	1,81 [0,75-4,42]
службовка	0	4 (4,8 %)	-
домогосподарка	8 (9,6 %)	6 (7,2 %)	1,37 [0,45-4,13]
студентка	1 (1,2 %)	5 (6,0 %)	0,19 [0,02-1,67]
Освіта:			
середня	10 (12,0 %)	13 (15,7 %)	0,74 [0,3-1,79]
вища неповна	34 (41 %)	38 (45,8 %)	1,82 [0,44-1,52]
вища повна	39 (47 %)	32 (38,6 %)	1,41 [0,76-2,62]
Сімейний стан:			
заміжня	51 (61,4 %)	57 (68,7 %)	-
незаміжня	32 (38,6 %)	26 (31,3 %)	0,73 [0,38-1,38]

Таблиця 3.3

Порівняння антропометричних показників у жінок I та II групи

Показник	I група (n=83)	II група (n=83)	p
	M±σ	M±σ	
Маса тіла, кг			
діапазон	50-115	50-98	-
M±σ	65,61±15,63	65,27±14,42	0,828
Зріст, см			
діапазон	158-178	140-177	-
M±σ	166,2±3,65	165,1±6,27	0,107
ІМТ, кг/см ²			
діапазон	18,5-41,14	18,07-41,84	-
M±σ	23,69±6,84	23,86±3,95	0,874

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Водночас аналіз розподілу значень ІМТ встановив достовірно вищу частоту пацієток із ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/см²) серед жінок I групи – 12 (14,5 %) проти 3 (3,6 %) у II групі (СШ 4,5; С [95 % ДІ 1,22-16,62], p=0,015) (рис. 3.1).

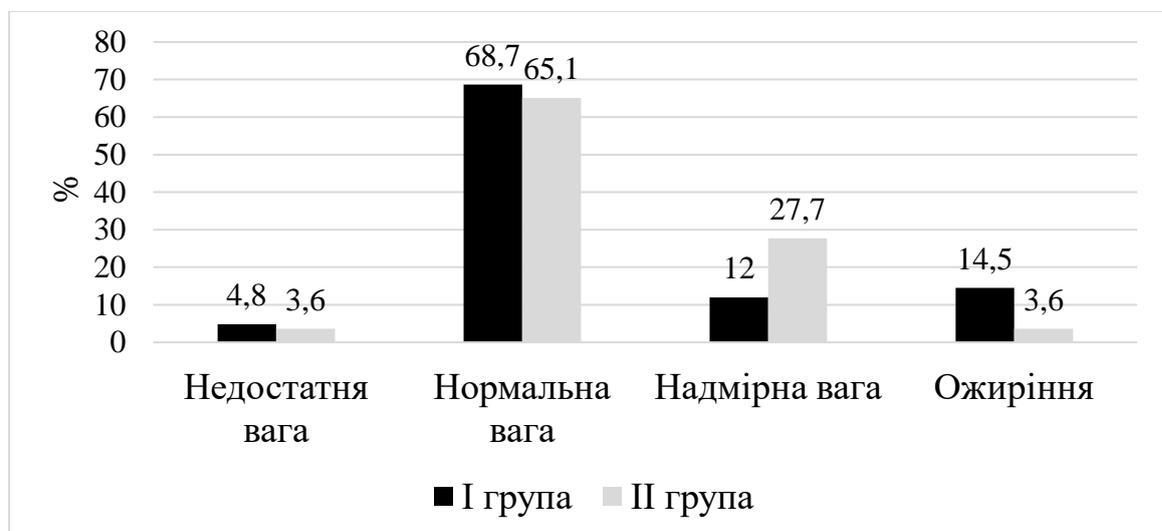


Рис. 3.1. Розподіл жінок I та II групи в залежності від індексу маси тіла.

При аналізі анамнестичних даних звертали особливу увагу на перенесені захворювання, які можуть мати безпосередній і опосередкований вплив на становлення та функціонування репродуктивної системи. Так, для жінок I групи була характерною більша частота перенесених у дитинстві інфекцій порівняно з пацієнтками II групи 15 (18,1 %) проти 6 (7,2 %) відповідно (СШ 2,83; С [95 % ДІ 1,04-7,71], $p=0,036$).

З коморбідної соматичної патології найбільш поширеними виявилися патологія сечовидільної системи (32,5 %), щитоподібної залози (22,9 %), варикозна хвороба (19,3 %), анемія (13,3 %), патологія шлунково-кишкового тракту (13,3 %), хронічні обструктивні захворювання легень (12 %), кісти молочних залоз (фіброаденоми, кісти) (12 %) та гемороїдальна хвороба (12 %).

Порівняння структури супутніх соматичних захворювань виявило більшу схильність I групи до наявності артеріальної гіпертензії (СШ 8,75; 97 % ДІ [1,07-71,58], $p=0,016$), вогнищ хронічної інфекції, зокрема, хронічного тонзиліту (СШ 7,55; 97 % ДІ [1,02-62,81], $p=0,03$), хронічного обструктивного захворювання легень (СШ 11,23; 95 % [1,4-89,87], $p=0,005$), інфекції сечовивідних шляхів (СШ 2,6; 97 % ДІ [1,23-5,49], $p=0,011$), ревматизму ($p=0,042$) та аутоімунних процесів, а саме: аутоімунного тиреоїдиту, в тому числі, у поєднанні з дифузною гіперплазією щитоподібної залози (СШ 3,81; 97 % ДІ [1,44-10,11], $p=0,005$) (табл. 3.4).

Під час порівняння частоти інфекційних захворювань, включаючи інфекції, що передаються статевим шляхом та TORCH інфекції, значущих відмінностей між аналізованими групами виявлено не було – 8 (9,6 %) випадків у I групі та 10 (12,0 %) у II групі ($p=0,618$).

Таблиця 3.4

Відмінності між I та II групами за частотою соматичних захворювань

Нозологічна одиниця	I група (n=83)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Інфекції сечовивідних шляхів	27 (32,5 %)*	15 (18,1 %)	2,6 [1,23-5,49]
Патологія щитоподібної залози	19 (22,9 %)*	6 (7,2 %)	3,81 [1,44-10,11]
Варикозна хвороба	16 (19,3 %)	11 (13,3 %)	1,56 [0,68-3,61]
Анемія	11 (13,3 %)	14 (16,9 %)	0,75 [0,32-1,77]
Патологія шлунково-кишкового тракту	11 (13,3 %)	8 (9,6 %)	1,43 [0,54-3,77]
Хронічне обструктивне захворювання легень	10 (12 %)*	1 (1,2 %)	11,23 [1,4-89,87]
Патологія молочних залоз	10 (12 %)	4 (4,8 %)	2,71 [0,81-9,0]
Гемороїдальна хвороба	10 (12 %)	8 (9,6 %)	1,28 [0,48-3,43]
Артеріальна гіпертензія	8 (9,6 %)	1 (1,2 %)	8,75 [1,07-71,58]
Хронічний тонзиліт	7 (7,2 %)*	1 (1,2 %)	7,55 [1,02-62,81]
Патологія серця	5 (6,0 %)	6 (7,2 %)	0,82 [0,24-2,81]
Ревматизм	4 (4,8 %)	0	-
Патологія жовчовивідних шляхів	3 (3,6 %)	4 (4,8 %)	0,34 [0,03-3,19]
Патологія печінки	1 (1,2 %)	3 (3,6 %)	0,34 [0,03-3,19]
Цукровий діабет II типу	0	2 (2,4 %)	-

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ), * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Поширеність шкідливих звичок (залежність від тютюну, алкоголю, наркотичних речовин) серед жінок I та II груп достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$).

Вивчення репродуктивної функції встановило, що мінімальний вік дебюту менструацій в жінок I групи становив 10 років, максимальним – 15 років. З'ясовано достовірно більш пізні менархе в жінок I групи – $13,69 \pm 1,25$ років проти $13,19 \pm 1,247$ років у осіб II групи (95 % ДІ для різниці 0,09-0,92 років; $p = 0,018$) (рис. 3.2).

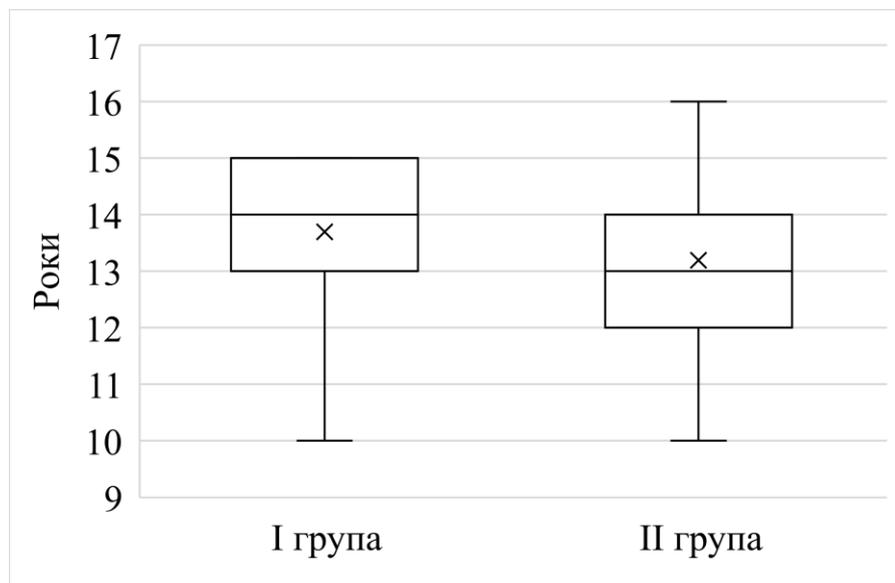


Рис. 3.2. Відмінності між I та II групами за середнім віком менархе.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

Більш пізні менархе в жінок I групи у поєднанні з достовірними відмінностями в схильності до непліддя (СШ 4,95; 95 % ДІ [1,36-18,09], $p = 0,009$), олігоменореї (СШ 3,73, 95 % ДІ [1,3-10,71], $p = 0,01$), аменореї (СШ 6,19, 95 % ДІ [1,33-28,9], $p = 0,009$), синдрому полікістозних яєчників (СШ 2,59, 95 % ДІ [1,01-6,68], $p = 0,043$), ендометріозу ($p = 0,043$), запальних захворювань матки ($p = 0,004$), може свідчити про дисгормональні порушення, які передували менструальній функції, а потім супроводжували її. У кінцевому результаті уся вищеперерахована патологія призводить до

овуляторної дисфункції, яка реалізується через структурно-функціональну недостатність «жовтого тіла», що проявляється неповноцінністю лютеїнової фази. Зведені дані про гінекологічний анамнез аналізованих пацієнок представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Відмінності між I та II групами за частотою гінекологічних захворювань

Нозологічна одиниця	I група (n=83)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Непліддя	13 (15,7 %)*	3 (3,6 %)	4,95 [1,36-18,09]
Порушення оваріо-менструального циклу	16 (19,3 %)*	5 (6,0 %)	3,73 [1,3-10,71]
олігоменорея	11 (13,3 %)*	2 (2,4 %)	6,19 [1,33-28,9]
аменорея	23 (27,7 %)	20 (24,1 %)	1,21 [0,6-2,42]
дисменорея			
Кольпіт	13 (15,7 %)	18 (21,7 %)	0,67 [0,3-1,48]
Аномальні маткові кровотечі	3 (3,6 %)	2 (2,4 %)	1,52 [0,25-9,33]
Дисплазія шийки матки	10 (12 %)	3 (3,6 %)	2,71 [0,81-9,0]
Сальпінгоофорит	0	2 (2,4 %)	-
Кісти яєчників	8 (9,6 %)	3 (3,6 %)	2,84 [0,72-11,12]
Ендометріоз	4 (4,8 %)*	0	-
Синдром полікістозних яєчників	16 (19,3 %)*	7 (8,4 %)	2,59 [1,01-6,68]
Лейоміома матки	21 (25,3 %)	13 (15,7 %)	1,82 [0,84-3,95]
Запальні захворювання матки	8 (9,6 %)*	0	-

Примітки. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

В жінок I групи структура репродуктивних втрат була наступною: у 34 з 83 жінок були спонтанні викидні в терміні гестації 10-12 тижнів вагітності, що становило (41 %); у 12 (14,5 %) – спонтанні викидні 13-22 тижнів вагітності, у 26 (31,3 %) та 8 (9,6 %) – завмерла вагітність до і після 12 тижнів вагітності відповідно. У 4 (4,8 %) обстежених жінок в анамнезі була антенатальна загибель плода та в 2 (2,4 %) рання неонатальна смерть внаслідок передчасних пологів (1 випадок) та тяжкої прееклампсії (1 випадок) (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Структура репродуктивних втрат у жінок I групи.

Тромбофілічні розлади були виявлені в переважній більшості обстежених жінок I групи – 55 (66,3 %) випадків, із них: у 38 (63,3 %) із 60 осіб із викиднями до 12 тижнів гестації, у 13 (65 %) із 20 – з викиднями у терміні 13-22 тижні, у 4 (66,7 %) із 6 – з антенатальною або ранньою неонатальною загибеллю плода.

Найбільш частими формами тромбофілічних розладів в досліджуваній когорті жінок із синдромом втрати плода були циркуляція антифосфоліпідних антитіл – у 19 (34,5 %) із 55 випадків, гетерозиготна форма мутації V фактора та поліморфізму фібриногену – по 8 (14,5 %) та гетерозиготна форма поліморфізму

РАІ-1 - у 24 (43,6 %).

З'ясовано, що серед жінок із спонтанними викиднями до 12 тижнів гестації найпоширенішою формою тромбофілічних розладів був антифосфоліпідний синдром – 17 (44,7 %) із 38 випадків (СШ 7,69; 95 % ДІ [1,57-37,75], $p=0,006$), а в жінок із спонтанними викиднями пізніше 12 тижнів – генетичні форми тромбофілічних станів – 12 (92,3 %) із 13 випадків (СШ 7,03; 95 % ДІ [1,02-58,95], $p=0,043$) [9].

Дані щодо проведення тромбофілічного скринінгу в аналізованій медичній документації пацієток II групи в більшості випадків були відсутніми.

У процесі вивчення акушерського анамнезу встановлено, що 41 (49,4 %) жінка I групи мали в анамнезі щонайменше одні пологи, що свідчить про наявність у значної частини обстежених реалізованої репродуктивної функції. Водночас у 27 повторновагітних жінок I групи пологи в анамнезі були першими, тобто вони реалізували репродуктивну функцію лише під час попередньої вагітності.

Серед зазначених 27 повторновагітних жінок I групи, які народжували вперше, частота передчасних пологів становила 29,6 % (8 із 27 випадків). При цьому у 7 із 8 таких пацієток в анамнезі були зафіксовані втрати вагітності в різні гестаційні терміни, що свідчить про поєднання передчасного розродження з високим ризиком несприятливих репродуктивних наслідків.

Водночас аналіз структури синдрому втрати плода у повторновагітних жінок I групи, які народжували вперше та доносили вагітність до терміну 37-40 тижнів гестації ($n=19$), продемонстрував переважання ранніх репродуктивних втрат. Зокрема, найчастіше реєструвалися спонтанні викидні до 12 тижнів гестації— 10 із 19 випадків (52,6 %), а також завмерла вагітність у ранніх термінах — 6 (31,6 %) випадків. Отримані результати свідчать про домінування ранніх порушень імплантації та ембріогенезу в структурі синдрому втрати плода у цієї категорії пацієток (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Наслідки попередніх вагітностей у повторновагітних жінок I групи,
які народжували вперше (n=27)**

Наслідки вагітностей до перших пологів	Повторновагітні жінки, які народжували вперше	
	Термінові пологи (n=19)	Передчасні пологи (n=8)
	абс. (%)	абс.
Артифіційний аборт	2 (10,5 %)	0
Спонтанні викидні до 12 тижнів	10 (52,6 %)	2/8
Спонтанні викидні 13-22 тижнів	1 (5,3 %)	2/8
Завмерла вагітність до 12 тижнів	6 (31,6 %)	2/8
Завмерла вагітність 13-22 тижнів	2 (10,5 %)	1/8
Аntenатальна загибель плода	0	1/8
Рання неонатальна смерть	0	1/8

Серед повторновагітних жінок I групи, які мали в анамнезі два і більше пологів та народжували повторно в доношеному терміні вагітності (n=12), проведено окремий аналіз структури синдрому втрати плода. У зазначеній підгрупі переважали ранні репродуктивні втрати, зокрема завмерла вагітність у ранніх термінах, яка була зафіксована у 6 випадках, що становило 50 % від загальної кількості спостережень.

Отримані результати свідчать про те, що навіть за наявності повторних доношених пологів у анамнезі збереження високої частоти ранніх ембріональних втрат може відображати персистування патогенетичних чинників, пов'язаних із порушеннями імплантації, плацентації та системи гемостазу (табл. 3.7).

Наслідки попередніх вагітностей у повторновагітних жінок I групи, які народжували повторно (n=14)

Наслідки вагітностей до перших пологів	Повторно вагітні жінки, які народжували повторно	
	Термінові пологи (n=12)	Передчасні пологи (n=2)
	абс. (%)	абс.
Артифіційний аборт	4 (33,3 %)	1/2
Спонтанні викидні до 12 тижнів	3 (25 %)	1/2
Спонтанні викидні 13-22 тижнів	1 (8,3 %)	0
Завмерла вагітність до 12 тижнів	6 (50 %)	0
Завмерла вагітність в 13-22 тижнів	3 (25 %)	0
Аntenатальна загибель плода	0	0
Рання неонатальна смерть	0	0

Порівняння середніх значень лабораторних показників у двох групах не виявило статистично значущих відмінностей щодо показників загального аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові та коагулограми, за виключенням 25(OH)D, сироватковий рівень котрого був достовірно в 1,8 рази нижчим у пацієток I групи – в середньому $21,74 \pm 9,37$ нг/мл проти, $38,31 \pm 5,96$ нг/мл в жінок II групи (95 % ДІ для різниці віж -17,65 до -15,46; $p < 0,001$).

При цьому достовірно більша кількість жінок I групи мали нестачу та дефіцит 25(OH)D – 23 (27,7 %) і 41 (49,4 %) відповідно проти 6 (7,2 %) та 1 (1,2 %) пацієток контрольної групи – СШ 4,92; 95 % ДІ [1,88-12,8], $p < 0,001$) та СШ 82,0; 95 % ДІ [10,89-617,3], $p < 0,001$ відповідно (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Статус 25(OH)D у сироватці крові жінок основної групи та контрольної групи

25(OH)D, нг/мл	I група (n=83)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
>30	19 (22,9 %)	76 (91,6 %)*	-
20-29,9	23 (27,7 %)	6 (7,2 %)*	4,92 [1,88-12,8]
<20	41 (49,4 %)	1 (1,2 %)*	82,0 [10,89-617,3]

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,001$.

З метою оцінки особливостей перебігу наступної вагітності у жінок із синдромом втрати плода, які мали реалізовану репродуктивну функцію (пологи в анамнезі) та в подальшому повторно завагітніли, проведено порівняльний аналіз між повторновагітними пацієнтками I (основної) групи (n=41) та жінками II групи (контрольної) з фізіологічним перебігом вагітності і пологів (n=83). Аналізували перебіг саме останньої вагітності, що дозволило оцінити вплив синдрому втрати плода на частоту та структуру акушерських ускладнень за наявності попередніх пологів.

Особливості перебігу вагітностей та результати їх порівняльного аналізу в зазначених групах представлено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Відмінності між повторновагітними пацієнтками I та II групи щодо ускладнень перебігу останньої вагітності

Нозологічна одиниця	I група (n=41)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
1	2	3	4
Нудота і блювання під час вагітності (НБВ)	11 (26,8 %)	13 (15,7 %)	1,97 [0,8-4,9]
ГРВІ	12 (29,3 %)	15 (18,1 %)	1,88 [0,78-4,5]

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
Анемія вагітних	14 (34,1 %)	16 (19,3 %)	2,17 [0,93-5,06]
Безсимптомна бактеріурія	10 (24,4 %)	18 (21,7 %)	1,17 [0,48-2,82]
Прееклампсія	10 (24,4 %)	9 (10,8 %)	1,12 [0,43-2,93]
Загрозливий викидень до 12 тижнів гестації	17 (41,5 %)*	11 (13,3 %)	4,64 [1,91-11,27]
Загрозливий викидень 13-22 тижнів гестації	4 (9,8 %)*	1 (1,2 %)	8,87 [1,04-82,05]
Багатоводдя	2 (4,8 %)	5 (6,0 %)	0,8 [0,15-4,31]
Маловоддя	6 (14,6 %)	7 (8,4 %)	1,86 [0,58-5,95]
Ретрохоріальна гематома	4 (9,8 %)	2 (2,4 %)	4,38 [0,77-24,98]
Плацентарна дисфункція	13 (31,7 %)*	9 (10,8 %)	3,81 [1,47-9,92]
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	4 (9,8 %)*	1 (1,2 %)	8,87 [1,09-82,05]
Кровотеча	2 (4,9 %)	5 (6,0 %)	1,8 [0,15-4,31]
Передчасний розрив плідних оболонок	10 (24,4 %)*	4 (4,8 %)	6,37 [1,86-21,83]
ЗРП	20 (48,8 %)*	10 (12,0 %)	6,95 [2,82-17,12]
Сумнівний стан плода	6 (14,6 %)	8 (9,6 %)	1,61 [0,52-4,99]
Аntenатальна загибель плода	6 (14,6 %)*	0	-
Передчасні пологи	10 (24,4 %)*	5 (6,0 %)	5,03 [1,59-15,91]
Завмерла вагітність	1 (2,4 %)	0	-
Спонтанний викидень	2 (4,9 %)	1 (1,2 %)	4,21 [0,37-47,78]

Примітки. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.9, у повторновагітних жінок I групи, порівняно з пацієнтками II групи з фізіологічним перебігом вагітності, достовірно частіше реєструвалися клінічно значущі ускладнення гестаційного періоду, що свідчить про збереження високого акушерського ризику навіть за наявності пологів в анамнезі.

Зокрема, повторновагітні жінки I групи достовірно частіше мали значну кількість серйозних ускладнень вагітності, а саме: загрозливий викидень до 12 тижнів гестації – 17 (41,5 %) проти 11 (13,3 %) випадків у II групі (СШ 4,64; 95 % ДІ [1,91-11,27], $p < 0,001$), загрозливий викидень 13-22 тижнів гестації – 4 (9,8 %) проти 1 (1,2 %) відповідно (СШ 8,87; 95 % ДІ [1,04-82,05], $p = 0,023$), ЗРП – 20 (48,8 %) проти 10 (12,0 %) відповідно (СШ 6,95; 95 % ДІ [2,82-17,12], $p < 0,001$), плацентарної дисфункції – 13 (31,7 %) проти 9 (10,8 %) відповідно (СШ 3,81; 95 % ДІ [1,47-9,92], $p = 0,004$), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти – 4 (9,8 %) проти 1 (1,2 %) відповідно (СШ 8,87; 95 % ДІ [1,09-82,05], $p = 0,023$), ранніх передчасних пологів – 10 (24,4 %) проти 5 (6,0 %) відповідно (СШ 5,03; 95 % ДІ [1,59-15,91], $p = 0,003$) та передчасного розриву плідних оболонок – 10 (24,4 %) проти 4 (4,8 %) відповідно (СШ 6,37; 95 % ДІ [1,86-21,83], $p = 0,001$).

У трьох випадках (4,9 % у I групі та 1,2 % у II групі) вагітність самостійно перервалася (самовільні викидні до 12 тижнів гестації) в середньому в терміні гестації $11,82 \pm 2,36$ тижні. Усім цим випадкам передувало загрозливий викидень та проведення лікування (призначення прогестагенів та гемостатична терапія).

Аntenатальна загибель плода наступила в 6 (14,6 %) випадках у жінок I групи, що, ймовірно, спричинила важка плацентарної дисфункції на тлі патології пуповини. Гістологічне дослідження встановлено дифузні диспластичні зміни магістральних судин плаценти та пуповини.

Порівняльний аналіз перебігу пологів виявив, що первинна слабкість пологової діяльності та дистрес плода достовірно частіше спостерігалися в I (основній) групі повторновагітних жінок - 11 (26,8 %) проти 4 (9,8 %) у II групі (СШ 7,24; 95 % ДІ [2,14-24,51], $p < 0,001$) та 6 (14,6 %) проти 3 (3,6 %) відповідно

(СШ 4,57; 95 % ДІ [1,08-19,33], $p=0,026$). Збільшений ризик первинної слабкості пологової діяльності може бути пов'язаний із дисгормональними явищами, котрі притаманні пацієнткам із синдромом втрати плода. (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Відмінності між повторновагітними пацієнтками I (основної) групи та II групи (контрольної) щодо ускладнень перебігу пологів

Нозологічна одиниця	I група (n=41)	II група (n=83)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Слабкість пологової діяльності	11 (26,8 %)*	4 (9,8 %)	7,24 [2,14-24,51]
Слабкість потуг	3 (3,6 %)	1 (1,2 %)	6,47 [0,65-64,28]
Дистрес плода	6 (14,6 %)*	3 (3,6 %)	4,57 [1,08-19,33]
Інтранатальна загибель плода	0	1 (2,4 %)	-
Гіпотонічна кровотеча	5 (12,2 %)	4 (4,8 %)	2,74 [0,7-10,82]
Коагулопатична кровотеча	1 (2,4 %)	1 (1,2 %)	2,05 [0,13-33,62]

Примітки. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,05$.

У кількісній та якісній структурі пологового травматизму й оперативних втручань статистично значущої різниці між I (основною) групою повторновагітних жінок та II групою не встановлено. За винятком кесаревого розтину, частота виконання котрого в I групі пацієнток була достовірно вищою, ніж у II групі – 13 (31,7 %) проти 9 (10,8 %) відповідно (СШ: 3,81; ДІ: [1,47-9,92]; $p=0,004$).

Інтранатальна загибель плода в II групі була обумовлена гострою асфіксією на тлі передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Аналіз антропометричних та вітальних показників проведено серед

живонароджених дітей, народжених у результаті останньої вагітності повторновагітних жінок I групи із синдромом втрати плода. Із загальної кількості 41 пацієнтки цієї групи у 9 випадках вагітність завершилася репродуктивними втратами (6 – антенатальна загибель плода, 1 – завмерла вагітність, 2 – спонтанний викидень), у зв'язку з чим зазначені спостереження були виключені з подальшого аналізу неонатальних показників.

Таким чином, у 32 жінок I групи вагітність завершилася народженням живих дітей. Серед них у двох випадках зафіксовано багатоплідну вагітність із народженням двійні, що зумовило включення до статистичного аналізу даних 34 новонароджених.

Порівняння антропометричних та вітальних показників народжених живими немовлят з'ясувало відмінності у середніх значеннях маси тіла та стану дитини за шкалою Апгар (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Відмінності I групи повторновагітних жінок та II групи щодо антропометричних та вітальних характеристик новонароджених

Нозологічна одиниця	I група (n=34)	II група (n=81)	p
	M±σ	M±σ	
Маса тіла дитини, г	2944,9±533,9	3591,7±543,3	<0,001
Зріст дитини, см	50,16±6,576	52,41±4,0	0,049
Обвід голови, см	34,54±2,56	35,06±2,09	0,047
Обвід грудної клітини, см	32,82±1,94	33,75±2,26	0,056
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв, бали	6,15±1,62	7,0±1,12	0,001
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв, бали	7,61±1,6	8,16±0,81	0,011

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з таблиці 3.10, живонароджені діти від матерів I групи повторновагітних жінок мали достовірно на 18 % нижчу масу тіла при народженні – 2944,9±533,9 г проти 3591,7±543,3 г у II групі (95 % ДІ для різниці від -865,7 до -428,0 г, p<0,001) (рис. 3.4).

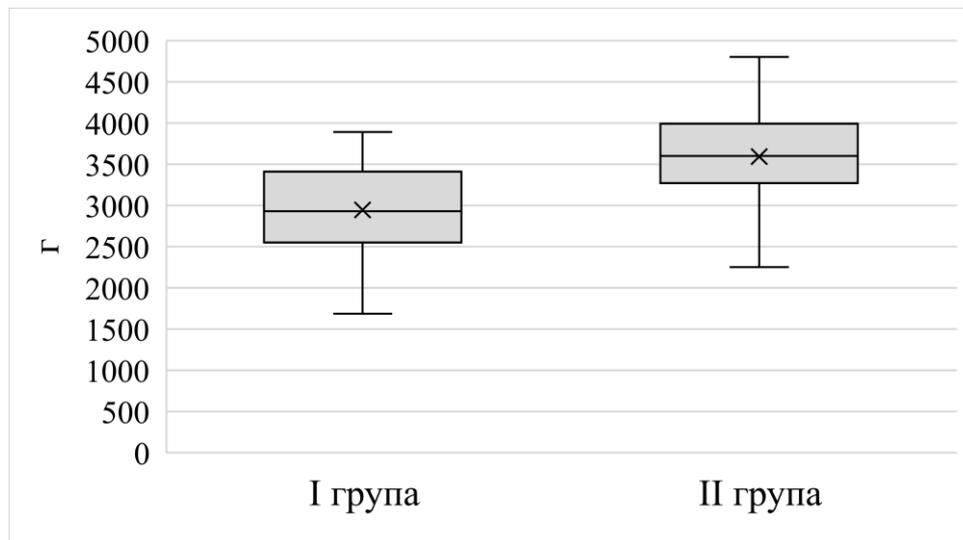


Рис. 3.4. Відмінності між I та II групами за середнім значенням маси тіла живонароджених немовлят.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

Також зафіксовано достовірно нижчі оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар як на 1хв на 12,1 %, так і на 5 хв на 6,7 % – в I групі $6,15 \pm 1,62$ проти $7,0 \pm 1,12$ балів (95 % ДІ для різниці від -1,39 до -0,36 балів, $p=0,001$) та $7,61 \pm 1,6$ проти $8,16 \pm 0,81$ балів (95 % ДІ для різниці від -1,0 до -0,11 балів, $p=0,011$) (рис. 3.5).

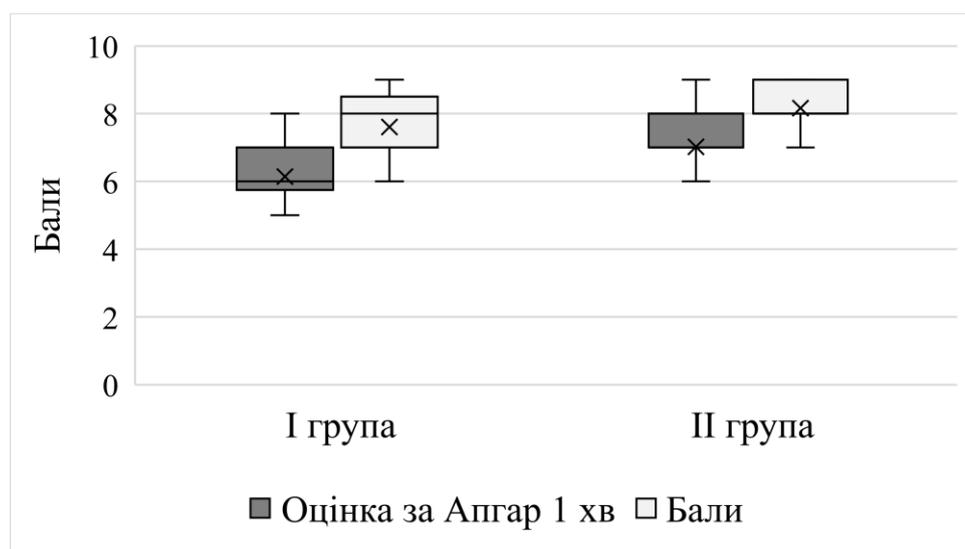


Рис. 3.5. Відмінності між I та II групами за середнім значенням оцінки живонароджених дітей за шкалою Апгар на 1 і 5 хв.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

Порівняння структури патології новонароджених встановлено статистично значущу відмінність у частоті розвитку синдрому дихальних розладів – 20 (58,8 %) із 34 випадків у I групі проти 18 (22,2 %) із 81 в II групі (СШ 5,0; 95 % ДІ [2,11-11,82], ($p < 0,001$)). Інших відмінностей щодо вроджених вад розвитку, патологій та потреби в спеціалізованій неонатальній патології виявлено не було. Аналіз перебігу раннього післяпологового періоду не виявив відмінностей серед жінок I та II групи ($p > 0,05$).

Для з'ясування ролі тромбофілічних розладів у розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів нами було здійснено порівняльний аналіз груп, де в якості експозиційного фактора обрано наявність гемостазіологічних порушень у жінок I (основної) групи із синдромом втрати плода ($n=83$).

Експозиційна підгрупа пацієток із репродуктивними втратами та тромбофілічними розладами складалася з 55 осіб. Підгрупа жінок із синдромом втрати плода без гемостазіологічних порушень, що складалася з 28 осіб, була визначена як порівняльна. Ці підгрупи виявилися однорідними за віковим складом, місцем проживання, соціальним і сімейним статусом ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз даних анамнезу, структури та частоти екстрагенітальної та гінекологічної патології, антропометричних, лабораторних показників не встановив статистично значущих відмінностей між пацієтками в підгрупах із тромбофілічними розладами та без таких, за виключенням більшої частоти доброякісних утворень матки в підгрупі пацієток без гемостазіологічних порушень – 11 (39,3 %) із 28 осіб проти 10 (18,2 %) з 55 жінок із тромбофілічними розладами (СШ 2,91; 95 % ДІ [1,05-8,09], $p=0,037$). Відмінностей у тривалості гестації між зазначеними підгрупами виявлено не було. Водночас при порівнянні перебігу вагітностей пологів з'ясовано, що наявність тромбофілічних розладів в жінок із репродуктивними втратами в

анамнезі асоціювалася з статистично значущими відмінностями в схильності до затримки росту плода ($p=0,031$), антенатальної загибелі плода ($p=0,044$), передчасних пологів ($p=0,045$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Відмінності щодо ускладнень перебігу вагітності та пологів

Нозологічна одиниця	Підгрупа жінок із тромбофілічними розладами (n=26)	Підгрупа жінок без тромбофілічних розладів (n=15)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
ЗРП	16 (61,5 %)*	4 (26,7 %)	4,4 [1,1-17,67]
Антенатальна загибель плода	6 (23,1 %)*	0	-
Передчасні пологи	9 (34,6 %)*	1 (3,6 %)	7,41 [1,04-65,8]

Примітки. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,05$.

Як видно з таблиці 3.12, наявність тромбофілічних розладів, котра була виявлена в переважній більшості (66,3 %) обстежених жінок із синдромом втрати плода не пояснює всіх ускладнень перебігу вагітності та пологів (див. табл. 3.9, 3.10) у жінок із синдромом втрати плода. Тому виникає закономірне питання який із патофізіологічних варіантів все ж таки є провідним у жінок цієї категорії:

а) негативний вплив на вагітність і пологи мають виключно тромбофілічні розлади, а інші фактори ризику репродуктивних втрат (ожиріння, артеріальна гіпертензія, вогнища хронічної інфекції, дефіцит 25(OH)D і т.п.) значуще не впливають, оскільки вони досить широко представлені й у групі жінок без синдрому втрати плода та/або без гемостазіологічних порушень;

б) негативний вплив на вагітність і пологи чинить комплекс тромбофілічних розладів й інших факторів ризику невиношування вагітності;

в) негативний вплив на вагітність і пологи спричиняється різними

факторами ризику репродуктивних втрат, а гемостазіологічні порушення є лише сприятливим фактором для їх виникнення, тобто опосередкованим чинником.

Для виявлення найбільш ймовірного патофізіологічного варіанту нами було проведено мультифакторне порівняння таких груп вагітних: жінки, що мають тромбофілічні розлади і не мають інших факторів ризику репродуктивних втрат – 12 (46,2 %) із 26 осіб; жінки, які мають тромбофілічні розлади та ожиріння – 3 (11,5 %) із 26 осіб; жінки, які мають тромбофілічні розлади, ожиріння та артеріальну гіпертензію – 3 (11,5 %) із 26 осіб; жінки з тромбофілічними розладами та зниженим статусом 25(OH)D – 15 (57,7 %) із 26 осіб; жінки з тромбофілічними розладами, ожирінням та зниженим статусом 25(OH)D – 3 (11,5 %) із 26 осіб; жінки без тромбофілічних розладів з ожирінням – 3 (3,1 %) з 98 осіб; жінки без гемостазіологічних порушень та із недостатністю або дефіцитом 25(OH)D – 20 (20,4 %) з 98 осіб; жінки без тромбофілічних розладів з ожирінням та артеріальною гіпертензією – 3 (3,1 %) з 98 осіб; жінки без гемостазіологічних порушень, з ожирінням і недостатністю/дефіцитом 25(OH)D – 3 (3,1 %) з 98 осіб; жінки без соматичної патології та гемостазіологічних змін – 81 (82,7 %) з 99 осіб.

При порівнянні зазначених груп встановлено наступні закономірності:

1) преєклампсія вірогідніше розвинеться в підгрупі жінок із тромбофілічними розладами, порівняно з пацієнтками із надмірною масою тіла та без гемостазіологічних порушень (СШ 17,5; 95 % ДІ [1,22-250,3], $p=0,02$) та пацієнтками, які мають виключно тромбофілічні розлади (СШ 13,33; 95 % ДІ [1,71-103,7], $p=0,006$);

2) загрозовий викидень до 12 тижнів вагітності (СШ 12,0; 95 % ДІ [21,02-141,3]; $p=0,027$), плацентарної дисфункції (СШ 20,0; 95 % ДІ [1,42-282,4]; $p=0,013$) та преєклампсії (СШ 44,0; 95 % ДІ [2,19-882,5]; $p=0,003$) вірогідніше розвинується в підгрупі жінок із тромбофілічними розладами та зниженим статусом 25(OH)D, ніж у групі жінок без гемостазіологічних порушень та із недостатністю або дефіцитом 25(OH)D у сироватці крові;

3) затримка росту плода (СШ 5,63; 95 % ДІ [1,02-30,9]; $p=0,037$),

антенатальна загибель плода ($p=0,014$), передчасні пологи (СШ 7,88; 95 % ДІ [1,04-63,3]; $p=0,034$) вірогідніше розвинуться в групі пацієток із ізольованими тромбофілічними розладами, ніж у групі жінок без них та без соматичної патології;

4) гіпертензивні розлади під час вагітності (СШ 95 % 27,0 ДІ [1,183-399,2]; $p=0,003$) вірогідніше розвинуться у підгрупі жінок із гемостазіологічними порушеннями, ожирінням та зниженим статусом 25(OH)D, ніж у підгрупі пацієток без тромбофілічних станів, ожирінням і недостатністю або дефіцитом 25(OH)D;

5) плацентарна дисфункція (СШ 0,03; 95 % ДІ [0,001-0,77]; $p=0,008$) та передчасні пологи (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,005-0,98]; $p=0,043$) менш вірогідно розвинуться у групі з ожирінням та гіпертензією без тромбофілічних розладів, ніж у підгрупі пацієток із відповідним соматичним статусом та гемостазіологічними порушеннями.

Таким чином, отримані в результаті комбінаторного аналізу дані демонструють, що негативний вплив на вагітність і пологи створює комплекс гемостазіологічних порушень та інших факторів ризику синдрому втрати плода. Зокрема, з'ясовано, що наявність ізольованих тромбофілічних розладів (без соматичної патології) збільшує шанси затримки росту плода, антенатальної загибелі плода, передчасних пологів, але приєднання недостатності/дефіциту 25(OH)D додатково підвищує ризик загрозливого викидня, плацентарної дисфункції та преєклампсії.

Ожиріння на тлі тромбофілічних розладів є більш ризикованим станом щодо виникнення преєклампсії, ніж ожиріння за відсутності гемостазіологічних порушень у вагітної жінки. Поєднання тромбофілічних розладів, ожиріння та зниженого статусом 25(OH)D є більш значущим фактором для виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності, а гемостазіологічні порушення, ожирінням та гіпертензії – для розвитку плацентарної дисфункції та передчасних пологів, ніж аналогічні симптомокомплекси на тлі гемостазіологічних змін притаманних відповідному терміну гестації [9, 12].

Проведений аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та інших характеристик жінок із синдромом втрати плода дозволив встановити фактори ризику репродуктивних втрат та існування високого ризику ускладненого перебігу вагітності та пологів у жінок цієї категорії. Отримані результати дозволяють зробити висновок про наявність резервів для подолання проблеми синдрому втрати плода та передчасних пологів, а також забезпечення можливості народження бажаної дитини в більшості випадків, що є обґрунтуванням нашого наступного етапу дослідження. Результати останнього представлені в розділі 4.

Резюме

1. Фактори ризику синдрому втрати плода є надзвичайно різноманітними та включають генетичні, гормональні, інфекційні, анатомічні, імунологічні причини, а також вплив способу життя та наявність хронічних захворювань. Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що важливим факторами ризику репродуктивних втрат є: перенесені в дитинстві інфекції (СШ 2,83; 95 % ДІ [1,04-7,71], тромбофілічні розлади ($p < 0,001$), ожиріння (СШ 4,5; 95 % ДІ [1,22-16,62]), артеріальна гіпертензія (СШ 8,75; 97 % ДІ [1,07-71,58]), вогнища хронічної інфекції, зокрема, хронічний тонзиліт (СШ 7,55; 97 % ДІ [1,02-62,81]), хронічне обструктивне захворювання легень (СШ 11,23; 95 % ДІ [1,4-89,87]), інфекції сечовивідних шляхів (СШ 2,6; 97 % ДІ [1,23-5,49]), ревматизм, аутоімунний тиреоїдит (СШ 3,81; 97 % ДІ [1,44-10,11]), пізнь менархе ($p = 0,018$), олігоменорея (СШ 3,73, 95 % ДІ [1,3-10,71]), аменорея (СШ 6,19, 95 % ДІ [1,33-28,9]), синдром полікістозних яєчників (СШ 2,59, 95 % ДІ [1,01-6,68]), ендометріоз ($p = 0,043$).

2. Встановлено, що недостатність і дефіцит 25(ОН)D виявляються в жінок із синдромом втрати плода частіше, ніж у жінок із нормальним перебігом вагітності та пологів (СШ 4,92; 95 % ДІ [1,88-12,8] та СШ 82,0; 95 % ДІ [10,89-617,3], відповідно).

3. У жінок із синдромом втрати плода в анамнезі є достовірно вищою

частота застосування допоміжних репродуктивних технологій (СШ 5,72; 95 % ДІ [1,83-17,85]). З'ясовано, що в жінок цієї категорії збільшується ризик серйозних ускладнень вагітності, а саме: ризик загрозового викидня в термінах гестації до 12 тижнів в 4,64 рази та 12 – 22 тижнів в 8,87 рази, затримки росту плода у 6,95 разів, плацентарної дисфункції в 3,81 рази, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в 8,87 разів, ранніх передчасних пологів у 5,03 разів та передчасного розриву плодових оболонок у 6,37 разів.

4. Тромбофілічні розлади є досить поширеним станом (частота – 66,3 %) серед жінок із синдромом втрати плода. Гемостазіологічні порушення, як ізольовано, так і в поєднанні з іншими факторами ризику репродуктивних втрат, у різному ступені асоціюються з підвищенням акушерських та перинатальних ризиків. З'ясовано, що у вагітних із тромбофілічними розладами без соматичних змін вірогідність розвитку ЗРП та передчасних пологів відповідно в 5,63 та 7,88 разів вище, ніж у відносно здорових жінок. Ймовірність виникнення прееклампсії в жінок із тромбофілічними розладами та ожирінням у 17,5 разів вище, ніж у пацієток із надмірною масою тіла та без гемостазіологічних порушень та у 13,33 рази у пацієток, які мають виключно тромбофілічні розлади. Конкомінантність тромбофілічних розладів та зниженого статусу 25(ОН)D підвищує ризик загрозового викидня в ранньому терміні у 12 разів, плацентарної дисфункції – у 20 разів та прееклампсії – у 44 рази. Поєднання тромбофілічних розладів з ожирінням та зниженого статусом 25(ОН)D підвищує шанси розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності в 27 разів, а тромбофілічних розладів з ожирінням та наявністю гіпертензії – плацентарної дисфункції та передчасних пологів, порівняно з соматично відповідним контингентом без тромбофілічних розладів в 5 разів ($p < 0,05$).

5. Встановлено, що в жінок із синдромом втрати плода є вищим ризик ускладнень перебігу пологів слабкістю пологової діяльності та гострим дистресом плода відповідно в 7,24 та 4,57 рази ($p < 0,001$ та $p = 0,026$), а також більшим ризик абдомінального оперативного розродження в 3,81 рази ($p = 0,004$),

ніж у осіб без репродуктивних втрат в анамнезі.

6. Народжені живими діти від матерів із анамнестичним синдромом втрати плода мали достовірно на 18 % нижчу масу тіла при народженні ($p < 0,001$), нижчі оцінки за шкалою Апгар на 1хв ($p = 0,001$) та на 5 хв ($p = 0,011$).

Матеріали цього розділу висвітлені нами у публікаціях в фахових наукових журналах [9, 12].

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ В ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА ТА ТРОМБОФІЛІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ В АНАМНЕЗИ

4.1. Порівняльний аналіз результатів обстеження та перебігу вагітності й пологів у досліджуваних групах жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі

Для оцінки ефективності прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі нами було проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 пацієнок віком від 23 до 40 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $30,56 \pm 5,19$ років), які відповідали критеріям залучення в дане дослідження. Із них було рандомізовано сформовані дві підгрупи по 40 пацієнок. Основна підгрупа жінок (1О) отримувала отримували розроблений нами оптимізований комплекс прегравідарної підготовки, що включав призначення препарату фолієвої кислоти, вітамінно-мінерального комплексу з біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітаміну D3 та L-аргініну. Жінки підгрупи порівняння (1П) не отримували специфічних лікувально-профілактичних втручань, а їхній прегравідарний період здійснювався відповідно до сучасних вітчизняних і зарубіжних клінічних рекомендацій, при цьому вагітність у них настала без застосування запропонованої нами прекоцепційної підготовки. Водночас учасниці підгрупи порівняння проходили обстеження в обсязі, ідентичному до такого в основній підгрупі (1О).

З метою підтвердження порівняльності 1О та 1П підгруп на момент включення в дослідження було проведено їх аналіз за показниками анамнезу, структурою й частотою соматичної патології, особливостями репродуктивної функції, антропометричними, вітальними, лабораторними та інструментальними

параметрами, а також іншими релевантними характеристиками.

Середній вік жінок 1О підгрупи становив $30,71 \pm 5,69$ років, 1П підгрупи – $30,13 \pm 4,91$ років. Віковий розподіл за групами наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл жінок 1О та 1П підгруп за віком

Вік (роки)	1О підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)
	абс. (%)	абс. (%)
19-23	2 (5,0 %)	3 (7,5 %)
24-26	10 (25,0 %)	6 (15,0 %)
27-34	18 (45,0 %)	17 (42,5 %)
>34	10 (25,0 %)	14 (35,0 %)
Середній вік ($M \pm \sigma$)	$30,71 \pm 5,69$	$30,13 \pm 4,91$

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Жінки обох підгруп були порівнянними за даними соціального анамнезу (табл. 4.2) та середніми значеннями антропометричних показників (табл. 4.3).

Таблиця 4.2

Дані соціального анамнезу жінок 1О та 1П підгруп

Показник	1О підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
1	2	3	4
Місце проживання			
місто	25 (62,5 %)	27 (67,5 %)	-
сільська місцевість	15 (37,5 %)	13 (32,5 %)	0,8 [0,31-2,02]
Соціальний стан:			
робітниця	23 (57,5 %)	26 (65,0 %)	0,73 [0,3-1,8]
службовка	2 (5,0 %)	4 (10,0 %)	0,47 [0,09-2,75]
домогосподарка	14 (35,0 %)	8 (20,0 %)	2,15 [0,78-5,92]
студентка	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)	0,49 [0,04-5,6]

Продовження таблиці 4.2

Освіта:			0,73 [0,15-3,5]
середня	3 (7,5 %)	4 (10,0 %)	1,83 [0,75-4,45]
вища неповна	22 (55,0 %)	16 (40,0 %)	1,6 [0,25-1,46]
вища повна	15 (37,5 %)	20 (50,0 %)	
Сімейний стан:			
заміжня	36 (90,0 %)	34 (85,0 %)	-
незаміжня	4 (10,0 %)	6 (15,0 %)	1,59 [0,41-6,12]

Таблиця 4.3

Порівняння антропометричних даних у жінок 1О та 1П підгруп

Показник	1О підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)	р
	М±σ	М±σ	
Маса тіла, кг			
діапазон	50,0-115,0	51,0-114,0	-
М±σ	69,07±8,35	70,88±21,86	0,667
Зріст, см			
діапазон	158,0-179,0	140,0-178,0	-
М±σ	167,3±5,18	167,4±6,78	0,971
ІМТ, кг/см ²			
діапазон	17,0-30,0	17,3-43,3	-
М±σ	21,6±3,17	23,02±7,22	0,052

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Наявність коморбідної соматичної патології було виявлено в 17 (42,5 %) із 40 жінок 1О підгрупи та в 14 (35,0 %) із 40 пацієнток 1П підгрупи. При аналізі анамнестичних даних між 1О та 1П підгрупами не було виявлено відмінностей щодо частоти соматичних захворювань, зокрема, тих, котрі визначені нами як важливі фактори ризику репродуктивних втрат: перенесені в дитинстві інфекції

– 10 (25,0 %) в 1О підгрупі та 4 (10,0 %) в 1П підгрупі ($p=0,077$), ожиріння – 2 (5,0 %) та 3 (7,5 %) ($p=0,644$), артеріальна гіпертензія – 2 (5,0 %) і 1 (2,5 %) ($p=0,556$), вогнища хронічної інфекції, зокрема, хронічний тонзиліт – 3 (7,5 %) та 4 (10,0 %) ($p=0,692$), хронічне обструктивне захворювання легень – 2 (5,0 %) та 6 (15,0 %) ($p=0,136$), інфекції сечовивідних шляхів – 10 (25,0 %) та 14 (35,0 %) ($p=0,329$), аутоімунний тиреоїдит – 8 (20,0 %) та 11 (27,5 %) ($p=0,431$), олігоменорея – 4 (10,0 %) та 7 (17,5 %) ($p=0,33$), аменорея – 7 (17,5 %) та 9 (22,5 %) ($p=0,576$), синдром полікістозних яєчників – 9 (22,5 %) та 6 (15,0 %) ($p=0,39$), ендометріоз – 1 (2,5 %) та 2 (5,0 %) ($p=0,556$) відповідно (табл. 4.4, 4.5).

Таблиця 4.4

Супутні захворювання на момент постановки на облік

Нозологічна одиниця	1О підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Інфекції сечовивідних шляхів	10 (25,0 %)	14 (35,0 %)	0,62 [0,24-1,63]
Патологія щитоподібної залози	8 (20,0 %)	11 (27,5 %)	1,66 [0,23-1,87]
Варикозна хвороба	7 (17,5 %)	6 (15,0 %)	1,2 [0,37-3,9]
Анемія	6 (15,0 %)	4 (10,0 %)	0,62 [0,16-2,43]
Патологія шлунково-кишкового тракту	6 (15,0 %)	5 (12,5 %)	1,24 [0,34-4,43]
Обструктивне захворювання легень	2 (5,0 %)	6 (15,0 %)	0,3 [0,06-1,58]
Патологія молочних залоз	4 (10,0 %)	5 (12,5 %)	0,78 [0,19-3,14]
Гемороїдальна хвороба	4 (10,0 %)	8 (20,0 %)	0,44 [0,12-1,62]
Артеріальна гіпертензія	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)	2,79 [0,24-32,25]
Хронічний тонзиліт	3 (7,5 %)	4 (10,0 %)	0,73 [0,15-3,5]
Патологія серця	3 (7,5 %)	5 (12,5 %)	1,57 [0,13-2,56]
Ревматизм	0	1 (2,5 %)	-
Патологія жовчовивідних шляхів	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)	3,16 [0,32-31,77]
Патологія печінки	1 (2,5 %)	0	-

Таблиця 4.5

Гінекологічний анамнез жінок 10 та 1П підгруп

Нозологічна одиниця	10 підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Непліддя	4 (10,0 %)	9 (22,5 %)	0,38 [0,11-1,37]
Порушення оваріо- менструального циклу	4 (10,0 %)	7 (17,5 %)	0,52 [0,14-1,95]
олігоменорея	7 (17,5 %)	9 (22,5 %)	0,73 [0,24-2,2]
аменорея	4 (10,0 %)	8 (20,0 %)	0,44 [0,12-1,62]
дисменорея			
Кольпіт	8 (20,0 %)	6 (15,0 %)	1,42 [0,44-4,53]
Аномальні маткові кровотечі	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	1,0 [0,06-16,56]
Дисплазія шийки матки	5 (12,5 %)	4 (10,0 %)	1,29 [0,32-5,19]
Сальпінгофорит	1 (2,5 %)	0	-
Кісти яєчників	4 (10,0 %)	2 (5,0 %)	2,11 [0,36-12,24]
Ендометріоз	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)	0,49 [0,04-5,6]
Синдром полікістозних яєчників	9 (22,5 %)	6 (15,0 %)	1,64 [0,53-5,15]
Лейоміома матки	7 (17,5 %)	11 (27,5 %)	0,56 [0,2-1,63]

Жінки обох аналізованих підгруп не мали відмінностей щодо частоти та структури репродуктивних втрат в анамнезі (рис. 4.1).

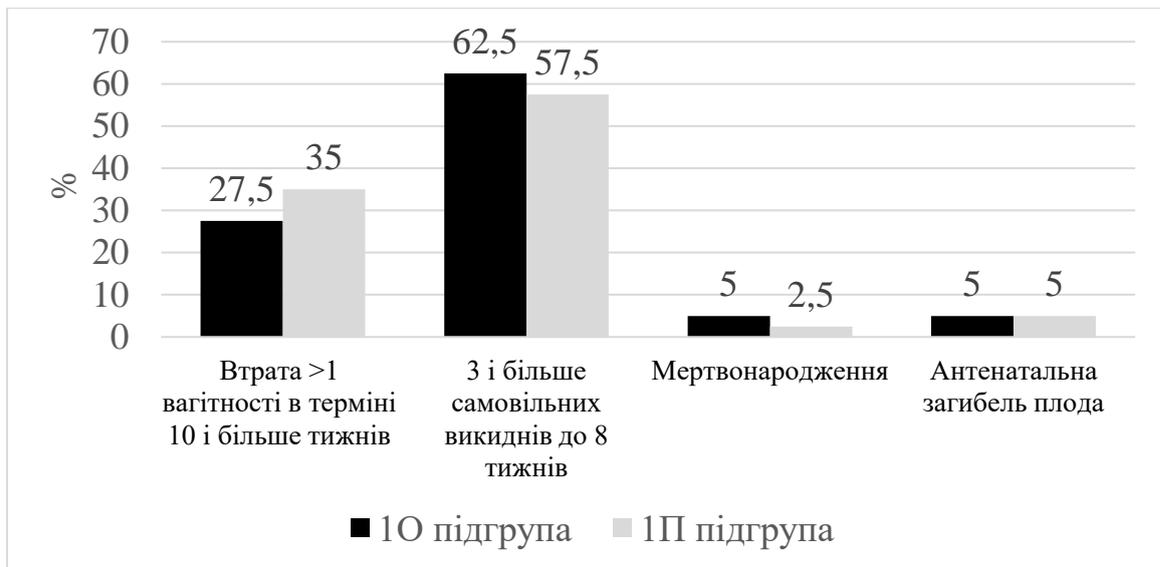


Рис. 4.1. Структура репродуктивних втрат у жінок 1О та 1П підгруп.

Найпоширенішою тромбофілією в досліджуваних пацієнок була гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (PAI:675 5G>4G) – 24 з 80 випадків, що становило 30,0 %. На другому місці за частотою виявлення був поліморфізм генів фолатного циклу – 21 (26,3 %), з яких найчастіше визначався гетерозиготний стан MTRR:66 A>G (метіон-синтаза-редуктаза) – 14 (17,5 %) випадків. Гетерозигота за алелем F₅-Лейден: 1691 G>A була відзначена в 8 (10,0 %) та мутація FGB фібриноген: FGB455 G>A – ще в 8 (10,0 %) випадках. Також відзначено випадки сполучення декількох мутацій – PAI:675 5G>4G і F13A1:9 G>T у 11 (13,8 %) жінок, PAI: 675 5G>4G і ITGA2- α 2:807 C>T у 5 (6,3 %) випадках, F₅-Лейден: 1691 G>A та F7: 10976 G>A у 2 (2,5 %) жінок, F₅-Лейден: 1691 G>G та F7: 10976 G>A в 1 (1,3 %) пацієнтки.

Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії статистично значуще не відрізнялася між досліджуваними підгрупами (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії в жінок
10 та 1П підгруп**

Тромбофілічні розлади	10	1П	СШ [95 % ДІ]
	підгрупа (n=40)	підгрупа (n=40)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (PAI:675 5G>4G)	13 (32,5 %)	11 (27,5 %)	1,27 [0,49-3,31]
Поліморфізм генів фолатного циклу: MTRR: 66 A>G (метіон-синтаза- редуктаза)	6 (15,0 %)	8 (20,0 %)	
MTR: 2756 A>G (метіонін-синтаза)	1 (2,5 %)	3 (7,5 %)	0,71 [0,22-2,26]
MTHFR 1298 A>C – (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	0	2 (5,0 %)	0,32 [0,03-3,32] -
MTHFR: 677 C>T – (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	0	1 (2,5 %)	-
Мутація F ₅ -Лейден: 1691 G>A	3 (7,5 %)	5 (12,5 %)	0,57 [0,13-2,55]
Мутація FGB фібриноген: FGB455 G>A	6 (15,0 %)	2 (5,0 %)	3,35 [0,63-17,74]
Сполучення декількох мутацій: PAI:675 5G>4G і F13A1:9 G>T			
PAI: 675 5G>4G і ITGA2-α2:807 C>T			
F ₅ -Лейден: 1691 G>A та F7: 10976 G>A	5 (12,5 %) 4 (10,0 %)	6 (15,0 %) 1 (2,5 %)	0,81 [0,23-2,9] 4,33 [0,46-40,6]
F ₅ -Лейден: 1691 G>G та F7: 10976 G>A	1 (2,5 %) 1 (2,5 %)	1 (2,5 %) 0	1,0 [0,06-16,56] -

Також було встановлено, що 1П (підгрупа порівняння) була максимально співставна з 1О групою (основною) за концентрацією 25(OH)D у сироватці крові. Так, сироватковий рівень 25(OH)D у пацієток 1О підгрупи становив у середньому $21,08 \pm 6,76$ нг/мл, у жінок 1П підгрупи – $22,16 \pm 4,43$ нг/мл ($p=0,401$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Статус 25(OH)D у сироватці крові жінок 1О та 1П підгруп

25(OH)D, нг/мл	1О підгрупа (n=40)	1П підгрупа (n=40)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
>30	8 (20,0 %)	4 (10,0 %)	2,25 [0,62-8,18]
20-29,9	18 (45,0 %)	21 (52,5 %)	0,74 [0,31-1,78]
<20	14 (35,0 %)	15 (37,5 %)	0,9 [0,36-2,23]
Середній рівень 25(OH)D ($M \pm \sigma$)	$21,08 \pm 6,76$	$22,16 \pm 4,43$	-

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

При цьому, як видно з таблиці 4.7, оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові мали 8 (20,0 %) жінок 1О підгрупи та 4 (10,0 %) жінок 1П підгрупи, тоді як у достовірно більшої кількості пацієток обох підгруп був субоптимальний рівень цього показника в діапазоні 20-29,9 нг/мл – у 18 (45,0 %) та 21 (52,5 %) жінок відповідно або дефіцит 25(OH)D із сироватковим рівнем <19,9 нг/мл – у 14 (35,0 %) та 15 (37,5 %) пацієток відповідно.

Етіопатогенетично обґрунтована прекоцепційна підготовка в жінок із тромбофілічними розладами в анамнезі є однією із основних заporук успішності профілактики синдрому втрати плода та може призвести до поліпшення результатів вагітності в пацієток цієї категорії. З урахуванням отриманих

результатів на попередньому етапі дослідження (див. розділ 3), ми оптимізували програму преконцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та наявними гемостазіологічними порушеннями, котра була апробована у нашому клінічному дослідженні.

З моменту діагностики бажаної вагітності (37 – одноплідна, 3 – двійнею в 1О підгрупі та 38 – одноплідна, 2 – двійнею в 1П підгрупі) отримано дані клініко-лабораторного та інструментального моніторингу перебігу вагітності та пологів усіх учасниць дослідження. Для встановлення наявності відмінностей між виділеними клінічними підгрупами проведено порівняльний аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та інших характеристик.

Результати порівняльного аналізу показали, що проведена схема преконцепційної підготовки дала можливість уникнути репродуктивних втрат у достовірно більшої кількості жінок основної підгрупи – 39 (97,5 %) проти 33 (82,5 %) підгрупи порівняння (СШ 8,3; 95 % ДІ [1,06-70,7], $p=0,025$), котрі народили живих дітей.

Структура репродуктивних втрат при аналізованій нами вагітності була наступною: в 1О підгрупі в 1 пацієнтки стався спонтанний викидень в терміні гестації 8 тижнів, що становило 2,5 %; в 1П підгрупі мали місце 2 (5,0 %) спонтанні ранні викидні в 6 і 10 тижнів вагітності та 3 (7,5 %) випадки спонтанних викиднів в 13-22 тижні гестації, а також 2 (5,0 %) завмерлі вагітності (1 до й 1 після 12 тижнів гестації).

Крім цього, слід зазначити, що проведення оптимізованої нами преконцепційної підготовки, у цілому, продемонструвало виразний клінічний ефект у запобіганні розвитку ускладненого перебігу поточної вагітності в проаналізованих жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Відмінності перебігу вагітності в жінок 1О та 1П підгруп

Тип патології	1О підгрупа (n=39)	1П підгрупа (n=33)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Загрозливий викидень	5 (12,8 %)	8 (24,2 %)	0,46 [0,13-1,57]
Анемія вагітних	8 (20,5 %)	7 (21,2 %)	0,96 [0,31-2,998]
Плацентарна дисфункція	4 (10,3 %)*	18 (54,5 %)	0,1 [0,03-0,33]
ЗРП	1 (2,6 %)*	6 (18,2 %)	0,12 [0,01-0,94]
НБВ	11 (28,2 %)	9 (27,3 %)	0,05 [0,37-2,95]
Гіпертензивні розлади de novo	3 (7,7 %)*	11 (33,3 %)	0,17 [0,04-0,66]
Дистрес плода	3 (7,7 %)	7 (21,2 %)	0,31 [0,07-1,31]
Відшарування плаценти	1 (2,6 %)	1 (3,0 %)	0,84 [0,05-4,14]
Передчасний розрив плодових оболонок	1 (2,6 %)	4 (12,1 %)	0,19 [0,02-1,8]
Гестаційний діабет	2 (5,1 %)	1 (3,0 %)	1,73 [0,15-19,9]
Гестаційний пієлонефрит	3 (7,7 %)	4 (12,1 %)	0,6 [0,13-2,92]
Бактеріальний вагіноз	5 (12,8 %)	3 (9,1 %)	0,47 [0,32-6,68]

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 4.8, у пацієток 1П підгрупи найбільш частими випадками перинатальної патології були розвиток плацентарної дисфункції – 18 (54,5 %), гіпертензивних розладів під час вагітності de novo – 11 (33,3 %), нудоти і блювання під час вагітності – 9 (27,3 %) та загрозливого викидня – 8

(24,2 %). Встановлено, що проведення оптимізованої нами преконцепційної підготовки дозволило статистично значуще знизити частоту плацентарної дисфункції – 4 (10,3 %) серед пацієток 1О підгрупи проти 18 (54,5 %) в 1П підгрупі (СШ 0,1; 95 % ДІ [0,03-0,33], $p < 0,001$), затримки росту плода – 1 (2,6 %) проти 6 (18,2 %) відповідно (СШ 0,12; 95 % ДІ [0,01-0,94], $p = 0,026$) та гіпертензивних розладів *de novo* – 3 (7,7 %) проти 11 (33,3 %) відповідно (СШ 0,217; 95 % ДІ [0,04-0,66], $p = 0,006$) (див. табл. 4.8).

При дослідженні ендотелійзалежної вазорегуляторної функції в I триместрі вагітності встановлено, що середній показник ЕЗВД по плечовій артерії в пацієток 1О підгрупи становив у середньому $20,33 \pm 5,46$ %, що було достовірно на 15,6 % більше, ніж у жінок 1П підгрупи – $16,43 \pm 7,82$ % (95 % ДІ для різниці 0,899-6,902; $p = 0,012$) (рис. 4.2).

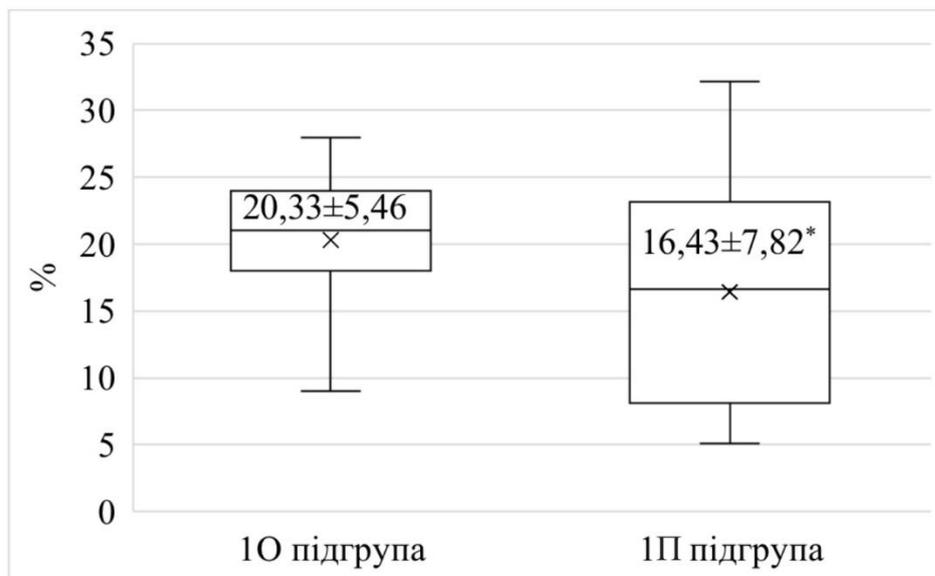


Рис. 4.2. Відмінності між 1О та 1П підгрупами за середнім значенням ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м кватилів (коробка) і 10-90-м – кватилів (вуса); * – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок іншої підгрупи.

Розбіжність показника ЕЗВД по плечовій артерії в пацієток 1П підгрупи виявилася доволі цікавою, тому ми вирішили деталізувати статус ендотелійзалежної вазорегуляторної функції в аналізованих підгрупах. З'ясовано, що нормативні показники ЕЗВД були виявлені в достовірно більшій кількості пацієток 1О підгрупи – 33 (84,6 %) проти 19 (57,6 %) в 1П підгрупі (СШ 7,0; 95 % ДІ [2,28-21,53], $p < 0,001$). Натомість, згідно з запропонованим В.М. Запорожаном та ін. [22] градації критеріальним показником (ЕЗВД < 10 %), гестаційна ендотеліопатія в I триместрі вагітності була діагностована в 6 пацієток 1О підгрупи, що становило 15,4 %, проти 14 (42,4 %) у 1П підгрупі (СШ 0,33; 95 % ДІ [0,11-0,97], $p = 0,039$).

Аналіз перебігу вагітності в жінок у залежності від статусу ендотелійзалежної вазодилатації судин встановив, що в обох клінічних підгрупах у пацієток із діагностованою гестаційною ендотеліопатією була статистично значуще вищою частота плацентарної дисфункції – в 1О підгрупі: 2 (33,3 %) у жінок із ЕЗВД < 10 % проти 2 (6,1 %) – із ЕЗВД > 10 % (СШ 7,75; 95 % ДІ [1,12-71,3], $p = 0,043$) та гіпертензивних розладів *de novo* – 2 (33,3 %) проти 1 (3,0 %) відповідно (СШ 16,0; 95 % ДІ [1,17-218,8], $p = 0,01$); в 1П підгрупі: 11 (78,6 %) у жінок із ЕЗВД < 10 % проти 7 (36,8 %) – із ЕЗВД > 10 % (СШ 6,29; 95 % ДІ [1,29-30,5], $p = 0,017$), гіпертензивних розладів *de novo* – 9 (64,3 %) проти 2 (10,5 %) відповідно (СШ 15,3; 95 % ДІ [2,46-95,2], $p = 0,001$), а також нудоти і блювання під час вагітності – 7 (50,0 %) проти 2 (10,5 %) відповідно (СШ 8,5; 95 % ДІ [1,4-51,5], $p = 0,012$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Відмінності перебігу вагітності в жінок 1О та 1П підгруп у залежності від статусу ендотелійзалежної вазодилатації

Тип патології	1О підгрупа (n=39)		1П підгрупа (n=33)	
	ЕЗВД<10 % (n=6)	ЕЗВД>10 % (n=33)	ЕЗВД<10 % (n=14)	ЕЗВД>10 % (n=19)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Загрозливий викидень	1 (16,7 %)	4 (12,1 %)	3 (21,4 %)	5 (26,3 %)
Анемія вагітних	2 (33,3 %)	6 (18,2 %)	4 (28,6 %)	3 (15,8 %)
Плацентарна	2 (33,3 %)*	2 (6,1 %)	11	7 (36,8 %)
ЗРП	0	1 (3,0 %)	4 (28,6 %)	2 (10,5 %)
НБВ	3 (50,0 %)	8 (24,2 %)	7 (50,0 %)*	2 (10,5 %)
Гіпертензивні розлади de novo	2 (33,3 %)*	1 (3,0 %)	9 (64,3 %)*	2 (10,5 %)
Дистрес плода	1 (16,7 %)	2 (6,1 %)	2 (14,3 %)	5 (26,3 %)
Відшарування	0	1 (3,0 %)	1 (7,1 %)	0
Передчасний розрив плодових оболонок	0	1 (3,0 %)	3 (21,4 %)	1 (5,3 %)
Гестаційний діабет	1 (16,7 %)	1 (3,0 %)	0	1 (5,3 %)
Гестаційний пієлонефрит	0	3 (9,1 %)	2 (14,3 %)	2 (10,5 %)
Бактеріальний вагіноз	2 (33,3 %)	3 (9,1 %)	1 (7,1 %)	2 (10,5 %)

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з підгрупою з ЕЗВД>10 % $p<0,05$.

Також окремо були проаналізовані особливості перебігу вагітності в залежності від дозування препарату вітаміну D3, котрі призначалися

досліджуваним пацієнткам у відповідності до початкового рівня 25(OH)D у сироватці крові. Підгрупи із ініціальною сироватковою концентрацією 25(OH)D 20-29,9 нг/мл склали 17 вагітних 1П підгрупи, які отримували препарати вітаміну D3 дозою 2000 МО на добу з початком вагітності, та 18 жінок 1О підгрупи, яким було призначено препарати вітаміну D3 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 місяців прегравідарної підготовки з наступною саплементацією вітаміну D3 20000 МО 1 раз на тиждень за умови нормалізації його рівня у крові до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Відмінності перебігу вагітності в жінок 1О та 1П підгруп, які мали попередньо встановлену недостатність 25(OH)D (сироватковий 25(OH)D 22,1-28,0 нг/мл)

Тип патології	1О підгрупа (n=18)	1П підгрупа (n=17)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Загрозливий викидень	2 (11,1 %)	3 (17,6 %)	0,58 [0,08-4,01]
Анемія вагітних	4 (22,2 %)	3 (17,6 %)	1,33 [0,25-7,08]
Плацентарна дисфункція	1 (5,6 %)*	8 (47,1 %)	0,07 [0,01-0,62]
ЗРП	0*	4 (23,5 %)	-
НБВ	3 (16,7 %)	2 (11,8 %)	1,5 [0,22-10,3]
Гіпертензивні розлади de novo	2 (11,1 %)	6 (35,3 %)	0,23 [0,04-1,35]
Дистрес плода	1 (5,6 %)	1 (5,9 %)	0,94 [0,05- 16,34]
Відшарування плаценти	1 (5,6 %)	0	-
Передчасний розрив плодових	1 (5,6 %)	2 (11,8 %)	0,44 [0,04-5,37]
Гестаційний діабет	0	1 (5,9 %)	-
Гестаційний пієлонефрит	2 (11,1 %)	2 (11,8 %)	0,94 [0,12-7,52]
Бактеріальний вагіноз	3 (16,7 %)	1 (5,9 %)	3,2 [0,3-34,24]

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 4.10, в пацієток із ініціальною сироватковою концентрацією 25(OH)D 20-29,9 нг/мл позитивний ефект було досягнуто при додатковій саплементації вітаміну D3 у складі 3-місячної прекоцепційної підготовки, що виявилось зменшенням випадків плацентарної дисфункції з 8 (47,1 %) у 1П підгрупі до 1 (5,6 %) в 1О підгрупі (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,01-0,62], $p=0,005$) та затримки росту плода з 4 (23,5 %) до 0 ($p=0,029$).

Значущі відмінності перебігу вагітності також були виявлені й у підгрупах із ініціальним дефіцитом 25(OH)D (25(OH)D <20 нг/мл), в яких жінки отримували препарати вітаміну D3 дозою 2000 МО на добу з початком вагітності (1П підгрупа, $n=13$) або 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 місяців прегравідарної підготовки з наступним прийомом вітаміну D3 20000 МО 1 раз на тиждень за умови нормалізації його рівня у крові до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності (1О підгрупа, $n=14$). Так, виявлено достовірно нижчу частоту плацентарної дисфункції в жінок 1О підгрупи з ініціальним дефіцитом 25(OH)D – 2 (15,3 %) проти 7 (53,8 %) в 1П підгрупі (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,02-0,91], $p=0,029$) та гіпертензивних розладів de novo – 0 проти 4 (30,8 %) відповідно ($p=0,025$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Відмінності перебігу вагітності в жінок 1О та 1П підгруп, які мали попередньо встановлений дефіцит 25(OH)D (сироватковий 25(OH)D <20 нг/мл)

Тип патології	1О підгрупа ($n=14$)	1П підгрупа ($n=13$)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
1	2	3	4
Загрозливий викидень	2 (15,3 %)	4 (30,8 %)	0,38 [0,06-2,52]
Анемія вагітних	3 (21,4 %)	2 (15,4 %)	1,5 [0,21-10,81]

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4
Плацентарна дисфункція	2 (15,3 %)	7(53,8 %)*	0,14 [0,02-0,91]
ЗРП	1 (7,1 %)	2 (15,4 %)	0,42 [0,03-5,32]
НБВ	4 (28,6 %)	4 (30,8 %)	0,9 [0,17- 4,7]
Гіпертензивні розлади de novo	0	4 (30,8 %)*	-
Дистрес плода	2 (15,3 %)	4 (30,8 %)*	0,38 [0,06-2,52]
Відшарування плаценти	0	0	-
Передчасний розрив плодових оболонок	0	0	-
Гестаційний діабет	1 (7,1 %)	0	-
Гестаційний пієлонефрит	1 (7,1 %)	1 (7,7 %)	0,92 [0,05-16,5]
Бактеріальний вагіноз	1 (7,1 %)	1 (7,7 %)	0,92 [0,05-16,5]

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$.

Різниці в частоті та структурі ускладнень пологів в 1О та 1П підгрупах встановлено не було, за виключенням меншої частоти аномалій пологової діяльності в пацієток 1О підгрупи – 4 (10,3 %) проти 11 (33,3 %) в 1П підгрупі (СШ 0,23; 95 % ДІ [0,06-0,81], $p=0,016$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Відмінності перебігу пологів та післяпологового періоду в жінок
1О та 1П підгруп**

Показник	1О підгрупа (n=39)	1П підгрупа (n=33)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Вид пологів			
вагінальні пологи	30 (76,9 %)	26 (78,8 %)	0,89 [0,29-2,75]
оперативні вагінальні пологи	1 (2,6 %)	0	-
кесарів розтин	8 (20,5 %)	7 (21,2 %)	0,96 [0,31-2,99]
Аномалії пологової діяльності	4 (10,3 %)	11 (33,3 %)*	0,23 [0,06-0,81]
Травма пологових шляхів	3 (7,7 %)	6 (18,2 %)	0,38 [0,09-1,64]
Післяпологова кровотеча	6 (15,4 %)	5 (15,2 %)	1,02 [0,28-3,7]
Субінволюція матки	2 (5,1 %)	4 (12,1 %)	0,39 [0,07-2,29]
Післяпологові септичні ускладнення	1 (2,6 %)	0	-

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$.

При використанні запропонованої прекоцепційної підготовки, не було встановлено випадків побічної дії препаратів вітаміну D3 і L-аргініну, як з боку матері, так і з боку плода й новонародженої дитини.

4.2. Порівняльний аналіз результатів обстеження та перебігу вагітності й пологів у досліджуваних групах жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі

У дослідженні ефективності прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі взяли участь

49 жінок віком від 25 до 42 років (у середньому – $32,14 \pm 3,1$ років), які відповідали критеріям залучення в дослідження. Ці жінки були розділені на дві підгрупи. Основну підгрупу (2О) склали 23 жінки, які отримували розроблений нами модифікований комплекс прекоцепційної підготовки, що включав призначення препарату фолієвої кислоти, вітамінно-мінерального комплексу з біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітаміну D3 та L-аргініну. Підгрупу порівняння (2П) сформували 26 пацієнок, у яких прегравідарний період здійснювався відповідно до сучасних вітчизняних і зарубіжних клінічних рекомендацій, при цьому вагітність настала без застосування запропонованої нами прекоцепційної підготовки.

Для підтвердження порівнянності 2О та 2П підгруп на момент включення в дослідження проведено порівняння даних їх анамнезу, структури та частоти соматичної патології, репродуктивної функції, антропометричних, вітальних, лабораторних і інструментальних та інших показників.

Середній вік жінок 2О підгрупи становив $31,95 \pm 4,53$ років, 2П підгрупи – $32,04 \pm 5,74$ років ($p=0,956$) із віковим розподілом, котрий представлений у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Розподіл жінок 2О та 2П підгруп за віком

Вік (роки)	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)
	абс. (%)	абс. (%)
19-23	1 (4,3 %)	3 (11,5 %)
24-26	2 (8,7 %)	1 (3,8 %)
27-34	14 (60,9 %)	12 (46,2 %)
>34	6 (26,1 %)	10 (38,5 %)
Середній вік ($M \pm \sigma$)	$31,95 \pm 4,53$	$32,04 \pm 5,74$

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Жінки обох підгруп були тотожними за даними соціального анамнезу (табл. 4.14) та середніми значеннями антропометричних показників (табл. 4.15).

Таблиця 4.14

Дані соціального анамнезу жінок 2О та 2П підгруп

Показник	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Місце проживання			
місто	16 (69,6 %)	17 (65,4 %)	-
сільська місцевість	7 (30,4 %)	9 (34,6 %)	1,21 [0,36-4,02]
Соціальний стан:			
робітниця	14 (60,8 %)	10 (38,5 %)	2,49 [0,789-7,87]
службовка	3 (13,0 %)	6 (23,1 %)	0,5 [0,11-2,28]
домогосподарка	4 (17,4 %)	7 (26,9 %)	0,57 [0,14-2,28]
студентка	2 (8,7 %)	3 (11,5 %)	0,73 [0,11-4,81]
Освіта:			
середня	2 (8,7 %)	3 (11,5 %)	0,73 [0,11-4,81]
вища неповна	7 (30,4 %)	11 (42,3 %)	0,59 [0,18-1,9]
вища повна	14 (60,9 %)	12 (46,2 %)	1,82 [0,58-5,66]
Сімейний стан:			
заміжня	19 (82,6 %)	22 (84,6 %)	-
незаміжня	4 (17,4 %)	4 (15,4 %)	0,86 [0,19-3,93]

Таблиця 4.15

Порівняння антропометричних даних у жінок 2О та 2П підгруп

Показник	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	р
	М±σ	М±σ	
Маса тіла, кг	53-104	51-116	-
діапазон М±σ	70,69±15,53	69,23±17,6	0,761
Зріст, см	160-173	140-178	-
діапазон М±σ	166,9±3,46	163,8±7,96	0,104
ІМТ, кг/см ²	17,7-34,1	15,3-40,7	-
діапазон М±σ	22,8±4,84	23,15±6,66	0,838

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Порівняльний аналіз основних анамнестичних характеристик 2О та 2П підгруп не виявив достовірних відмінностей між ними та підтверджує їх репрезентативність за даними соматичного, гінекологічного та репродуктивного статусу. Так, не було встановлено відмінностей щодо частоти коморбідних соматичних патологій: перенесених у дитинстві інфекції – 9 (39,1 %) в 2О підгрупі та 5 (19,2 %) в 2П підгрупі (р=0,124), ожиріння – 2 (8,7 %) та 3 (11,5 %) (р=0,743), артеріальна гіпертензія – 4 (17,4 %) і 3 (11,5 %) (р=0,559), вогнища хронічної інфекції, зокрема, хронічний тонзиліт – 5 (21,7 %) і 2 (7,7 %) (р=0,161), хронічне обструктивне захворювання легень – 0 та 1 (3,8 %) (р=0,342), інфекції сечовивідних шляхів – 10 (43,5 %) та 9 (34,6 %) (р=0,525), аутоімунний тиреоїдит – 5 (21,7 %) та 8 (30,8 %) (р=0,475), олігоменорея – 6 (26,1 %) та 5 (19,2 %) (р=0,566), аменорея – 3 (13,0 %) та 5 (19,2 %) (р=0,559), синдром полікістозних яєчників – 6 (26,1 %) та 8 (30,8 %) (р=0,717), ендометріоз – 0 та 1 (3,8 %) (р=0,342) відповідно (табл. 4.16, 4.17).

Таблиця 4.16

**Супутні захворювання в жінок 2О та 2П підгруп на момент
взяття на облік**

Нозологічна одиниця	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Інфекції сечовивідних шляхів	10 (43,5 %)	9 (34,6 %)	1,45 [0,46-4,61]
Патологія щитоподібної залози	5 (21,7 %)	8 (30,8 %)	0,63 [0,17-2,28]
Варикозна хвороба	5 (21,7 %)	7 (26,9 %)	0,75 [0,2-2,81]
Анемія	8 (34,8 %)	9 (34,6 %)	1,0 [0,31-3,27]
Патологія шлунково-кишкового тракту	11 (47,8 %)	12 (46,2 %)	1,1 [0,35-3,29]
Обструктивне захворювання легень	0	1 (3,8 %)	-
Патологія молочних залоз	2 (8,7 %)	3 (11,5 %)	0,73 [0,11-4,81]
Гемороїдальна хвороба	3 (13,0 %)	1 (3,8 %)	3,75 [0,36-38,86]
Артеріальна гіпертензія	4 (17,4 %)	3 (11,5 %)	1,61 [0,32-8,12]
Хронічний тонзиліт	5 (21,7 %)	2 (7,7 %)	3,33 [0,58-19,18]
Патологія серця	6 (26,1 %)	4 (15,4 %)	1,94 [0,47-7,99]
Ревматизм	1 (4,3 %)	0	-
Патологія жовчовивідних шляхів	5 (21,7 %)	7 (26,9 %)	0,75 [0,2-2,81]
Патологія печінки	2 (8,7 %)	3 (11,5 %)	0,73 [0,11-4,81]

Таблиця 4.17

Гінекологічний анамнез жінок 2О та 2П підгруп

Нозологічна одиниця	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Непліддя	5 (21,7 %)	3 (11,5 %)	2,13 [0,4-10,12]
Порушення оваріо- менструального циклу			
олігоменорея	6 (26,1 %)	5 (19,2 %)	1,48 [0,39-5,71]
аменорея	3 (13,0 %)	5 (19,2 %)	0,63 [0,13-2,99]
дисменорея	5 (21,7 %)	6 (23,1 %)	0,93 [0,24-3,56]
Кольпіт	12 (52,2 %)	11 (42,3 %)	1,49 [0,48-4,6]
Аномальні маткові кровотечі	1 (4,2 %)	0	-
Дисплазія шийки матки	5 (21,7 %)	6 (23,1 %)	0,93 [0,24-3,56]
Сальпінгоофорит	4 (17,4 %)	7 (26,9 %)	0,57 [0,14-2,28]
Кісти яєчників	2 (8,7 %)	2 (7,7 %)	1,14 [0,15-8,84]
Ендометріоз	0	1 (3,8 %)	-
Синдром полікістозних яєчників	6 (26,1 %)	8 (30,8 %)	0,79 [0,23-2,77]
Лейоміома матки	1 (4,2 %)	2 (7,7 %)	0,55 [0,05-6,44]
Хронічний ендометрит	4 (17,4 %)	6 (23,1 %)	0,7 [0,17-2,88]

Жінки 2О та 2П підгруп не мали відмінностей щодо частоти та структури репродуктивних втрат в анамнезі (рис. 4.3).

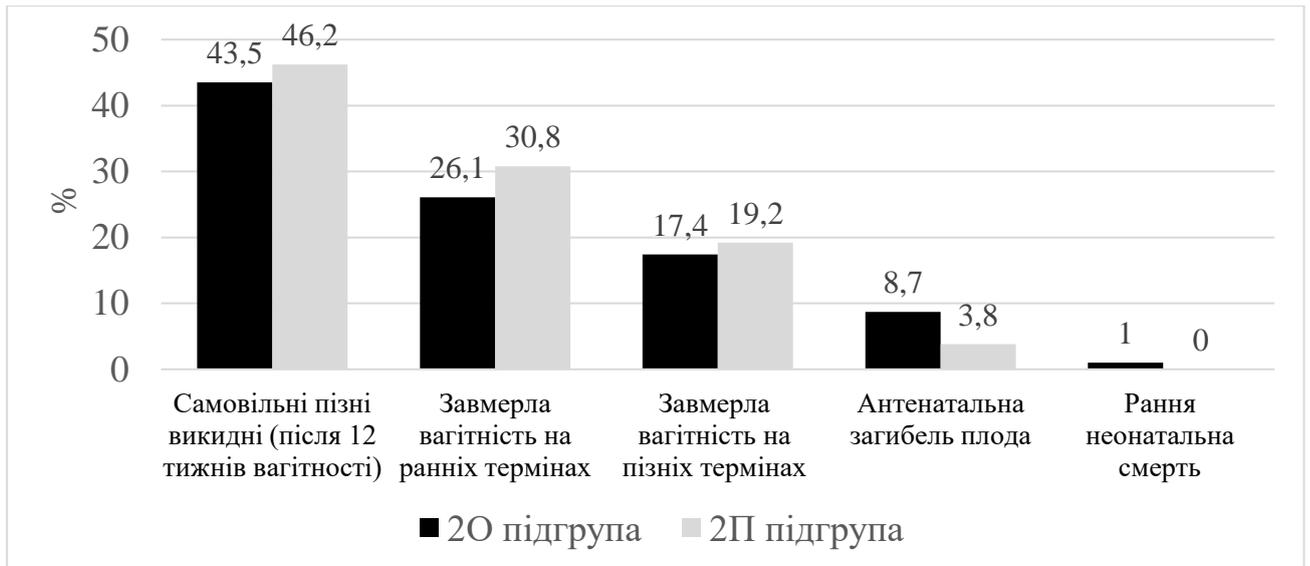


Рис. 4.3. Структура репродуктивних втрат у пацієток 2О та 2П підгруп.

Частота виявлених тромбофілічних розладів високого ризику статистично значуще не відрізнялася між аналізованими підгрупами пацієток. Найпоширенішим тромбофілічним розладом в учасниць дослідження була циркуляція антифосфоліпідних антитіл – у 15 (65,3 %) випадках 2О підгрупи та в 12 (46,2 %) – в 2П підгрупи ($p=0,181$). На другому місці за частотою виявлення були 3 (13,0 %) та 5 (19,2 %) випадків патологічної гомозиготи за алелем F₅-Лейден: 1691 A/A в жінок 2О та 2П підгруп ($p=0,559$) та патологічної гомозиготи за алелем F₂-протромбін: 20210 A/A – у 2 (8,7 %) та 6 (32,1 %) пацієток відповідно ($p=0,174$). Рідше відзначено 3 (6,1 %) випадки сполучення F₅-Лейден: 1691 G>A та F₂-протромбін: 20210 G>A – у 2 (8,7 %) жінок 2О підгрупи та у 1 (3,8 %) – в 2П підгрупи ($p=0,48$). Вроджений дефіцит протеїну С мали 2 (7,7 %) пацієтки 2П підгрупи та дефіцит протеїну S був виявлений в 1 (4,3 %) жінки 2О підгрупи (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Характеристика виявлених тромбофілічних розладів у 2О та 2П підгрупах

Тромбофілічні розлади	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Циркуляція антифосфоліпідних антитіл	15 (65,3 %)	12 (46,2 %)	2,19 [0,69-6,93]
F ₅ -Лейден: 1691 A/A	3 (13,0 %)	5 (19,2 %)	0,63 [0,13-2,99]
F ₂ -протромбін: 20210 A/A	2 (8,7 %)	6 (32,1 %)	0,32 [0,06-1,76]
Дефіцит протеїну С	0	2 (7,7 %)	-
Дефіцит протеїну S	1 (4,3 %)	0	-
Сполучення декількох мутацій: F ₅ -Лейден: 1691 G>A та F ₂ - протромбін: 20210 G>A	2 (8,7 %)	1 (3,8 %)	2,38 [0,2-28,13]

2П підгрупа (порівняння) була максимально співставною з 2О підгрупою (основною) також за концентрацією 25(OH)D у сироватці крові. Так, сироватковий рівень 25(OH)D у пацієток 2О підгрупи становив у середньому 21,62±6,35 нг/мл, у жінок 2П підгрупи – 22,42±4,14 нг/мл (p=0,401) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Статус 25(OH)D у сироватці крові жінок в жінок 2О та 2П підгруп

25(OH)D, нг/мл	2О підгрупа (n=23)	2П підгрупа (n=26)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
>30	3 (13,0 %)	1 (3,8 %)	3,75 [0,36-38,86]
20-29,9	12 (52,2 %)	16 (61,5 %)	0,68 [0,22-2,13]
<20	8 (34,8 %)	9 (34,7 %)	1,01 [0,31-3,27]
Середній рівень 25(OH)D (M±σ)	21,62±6,35	22,42±4,14	-

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з таблиці 4.19, оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові мали лише 3 (13,0 %) жінок 2О підгрупи та 1 (3,8 %) пацієнтка 2П підгрупи ($p=0,241$), тоді як у достовірно більшої кількості жінок в обох групах був субоптимальний рівень цього показника в діапазоні 20-29,9 нг/мл – у 12 (52,2 %) і 16 (61,5 %) осіб відповідно або дефіцит 25(OH)D із сироватковим рівнем $<19,9$ нг/мл – у 8 (34,8 %) та 9 (34,7 %) випадках відповідно.

Преконцепційну підготовку завершили всі 23 жінки 2О підгрупи, котрі були включені в дослідження.

З моменту діагностики бажаної вагітності (22 одноплідні та 1 двійнею в 2О підгрупі, 24 одноплідні та 2 двійнею в 2П підгрупі) отримано дані клініко-лабораторного та інструментального моніторингу перебігу вагітності та пологів усіх учасниць дослідження. Для встановлення наявності відмінностей між 2О та 2П клінічними підгрупами проведено порівняльний аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та інших характеристик.

Структура репродуктивних втрат при поточній вагітності була наступною: в 2П підгрупі відбувся 1 (3,8 %) спонтанний викидень в 12 тижнів гестації, зафіксовано 1 (4,3 %) випадок завмерлої вагітності до 12 тижнів гестації в 2О підгрупі, по 2 (7,7 %) випадки завмерлої вагітності до 12 тижнів і 13-22 тижнів гестації у 2П підгрупі, а також мала місце 1 (3,8 %) антенатальна загибель плода в 2П підгрупі та 1 (4,3 %) рання неонатальна смерть в 2О підгрупі. Таким чином, не дивлячись на збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 20 (76,9 %) в підгрупі порівняння до 21 (91,3 %) в основній підгрупі, зміна показника репродуктивних втрат серед вагітних, включених у дослідження, є недостовірною (СШ 3,15; 95 % ДІ [0,57-17,47], $p=0,174$) і може бути розцінена лише як тенденція.

З'ясовано, що клінічний перебіг вагітності мав статистично значущі відмінності ($p<0,05$) між підгрупами в залежності від алгоритму ведення прегравідарного періоду (запропонованого та стандартного) (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Відмінності перебігу вагітності в жінок 2О та 2П підгруп

Тип патології	2О підгрупа (n=21)	2П підгрупа (n=20)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
1	2	3	4
Перший триместр			
Загрозливий викидень	1 (4,8 %)*	10 (50,0 %)	0,05 [0,01-0,45]
Ретрохоріальна гематома	0	3 (15,0 %)	-
НБВ	9 (42,9 %)	11 (55,0 %)	0,61 [0,18-2,11]
Гестаційний пієлонефрит	3 (14,3 %)	1 (5,0 %)	3,17 [0,3-33,31]
Дефіцит 25(ОН)D	3 (14,3 %)*	11 (55,0 %)	0,14 [0,03-0,62]
Анемія вагітних	3 (14,3 %)*	10 (50,0 %)	0,17 [0,04-0,75]
Другий триместр			
Загрозливий викидень	6 (28,6 %)*	14 (70,0 %)	0,17 [0,04-0,66]
Дисфункція плаценти	8 (38,1 %)*	14 (70,0 %)	0,26 [0,07-0,97]
Дисфункція плаценти та затримка росту плода	2 (9,5 %)*	9 (45,0 %)	0,13 [0,02-0,71]
Передчасне відшарування	1 (4,8 %)	4 (20,0 %)	0,2 [0,02-1,97]
Аntenатальна загибель	0	1 (5,0 %)	-
Вроджені вади розвитку	1 (4,8 %)	0	-
Анемія	9 (42,9 %)	11 (55,0 %)	0,61 [0,18- 2,11]
Гестаційний пієлонефрит	4 (19,0 %)	3 (15,0 %)	1,33 [0,26-6,88]
Третій триместр			
Дисфункція плаценти	8 (38,1 %)	14 (70,0 %)	0,26 [0,07-1,01]
Дисфункція плаценти та затримка росту плода	2 (9,5 %)*	11 (55,0 %)	0,02 [0,02-0,47]
Гіпертензивні розлади de novo	2 (9,5 %)*	11 (55,0 %)	0,02 [0,02-0,47]
Передчасне відшарування	1 (4,8 %)	2 (10,0 %)	0,45 [0,04-5,39]
Передчасні пологи	2 (9,5 %)	5 (25,0 %)	0,32 [0,05-1,86]

Продовження таблиці 4.20

1	2	3	4
Рання неонатальна смерть	1 (4,8 %)	0	-
Анемія вагітних	16 (76,2 %)	19 (95,0 %)	0,17 [0,02-1,59]
Гестаційний пієлонефрит	1 (4,8 %)	1 (5,0 %)	0,95 [0,06-16,29]

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 4.20, проведення оптимізованої нами прекоцепційної підготовки дозволило статистично значуще знизити в 2О підгрупі частоту загрозливого викидня – 1 (4,8 %) проти 10 (50,0 %) в 2П підгрупі (СШ 0,05; 95 % ДІ [0,01-0,45], $p=0,001$), недостатності та дефіциту 25(OH)D – 3 (14,3 %) проти 11 (55,0 %) відповідно (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,03-0,62], $p=0,006$) та анемії вагітних – 3 (14,3 %) проти 10 (50,0 %) відповідно (СШ 0,17; 95 % ДІ [0,04-0,75], $p=0,014$). Різниці в частоті та структурі ускладнень II та III триместрів вагітності в аналізованих 2О та 2П підгрупах виявлено не було, за виключенням меншої частоти загрозливого викидня – 6 (28,6 %) проти 14 (70,0 %) в 2П підгрупі (СШ 0,17; 95 % ДІ [0,04-0,66], $p=0,008$), дисфункції плаценти – 8 (38,1 %) проти 14 (70,0 %) відповідно (СШ 0,26; 95 % ДІ [0,07-0,97], $p=0,041$), в тому числі дисфункції плаценти з затримкою росту плода у II триместрі в пацієток 2О підгрупи та 2 (9,5 %) проти 9 (45,0 %) у 2П підгрупі (СШ 0,13; 95 % ДІ [0,02-0,71], $p=0,01$) відповідно, а також нижчої частоти гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти з затримкою росту плода в III триместрі в пацієток 2О підгрупи – 2 (8,7 %) проти 11 (42,3 %) у 2П підгрупі (СШ 0,02; 95 % ДІ [0,02-0,47], $p=0,002$) (див. табл. 4.20).

При дослідженні ендотеліязалежної вазорегуляторної функції в I триместрі вагітності встановлено, що середній показник ЕЗВД по плечовій артерії в пацієток 2О підгрупи становив у середньому $19,62 \pm 6,13$ %, що було достовірно на 21,8 % більше, ніж у жінок 2П підгрупи – $15,35 \pm 6,02$ % (95 % ДІ для різниці 0,43-8,109; $p=0,03$) (рис. 4.4).

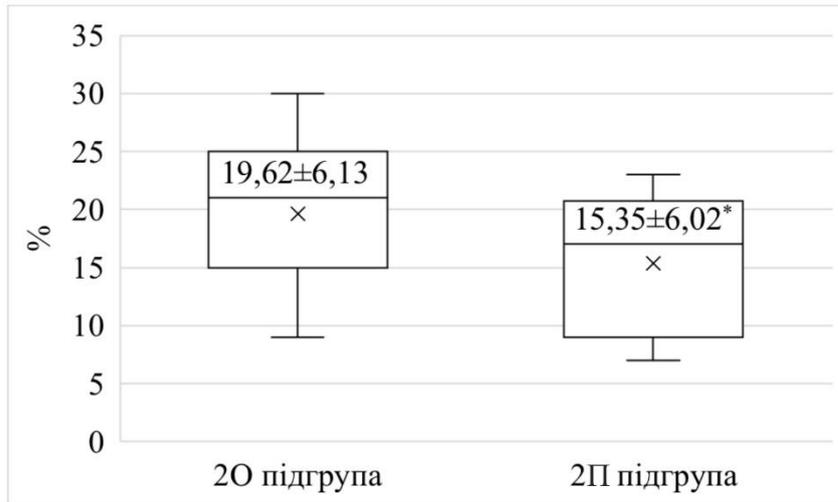


Рис. 4.4. Відмінності між 2О та 2П підгрупами за середнім значенням ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м кватилів (коробка) і 10-90-м – кватилів (вуса); * – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок іншої групи.

З'ясовано, що нормативні показники ЕЗВД були виявлені в достовірно більшій кількості пацієток 2О підгрупи – 19 (90,5 %) проти 13 (65,0 %) в 2П підгрупі (СШ 5,12; 95 % ДІ [1,18-28,64], $p=0,048$), а гестаційна ендотеліопатія в І триместрі вагітності (ЕЗВД < 10 %) була виявлена в 2 пацієток 2О підгрупи, що становило 19,5 %, проти 7 (35,0 %) у 2П підгрупі (СШ 0,19; 95 % ДІ [0,03-0,98], $p=0,048$).

Аналіз перебігу вагітності в пацієток у залежності від статусу ендотелійзалежної вазодилатації судин встановив, що на відміну від жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, в 2О та 2П клінічних підгрупах різниці в частоті та структурі ускладнень вагітності в вагітних із діагностованою гестаційною ендотеліопатією та без такої з'ясовано не було (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

**Відмінності перебігу вагітності в жінок 2О та 2П підгруп у залежності
від статусу ендотелійзалежної вазодилатації**

Тип патології	2О підгрупа (n=21)		2П підгрупа (n=20)	
	ЕЗВД<10 % (n=2)	ЕЗВД>10 % (n=19)	ЕЗВД<10 % (n=7)	ЕЗВД>10 % (n=13)
	абс.	абс.	абс.	абс.
1	2	3	4	5
Перший триместр				
Загрозливий викидень	0	1 (5,3 %)	4/7	6/13
Ретрохоріальна	0	0	1/7	2/13
НБВ	2/2	7 (36,8 %)	5/7	6/13
Гестаційний	0	3 (15,8 %)	0	1/13
Дефіцит 25(ОН)D	1/2	2 (10,5 %)	4/7	7/13
Анемія вагітних	0	3 (15,8 %)	4/7	6/13
Другий триместр				
Загрозливий викидень	0	6 (31,6 %)	6/7	8/13
Дисфункція плаценти	1/2	7 (36,8 %)	5/7	9/13
Дисфункція плаценти та затримка росту	0	2 (10,5 %)	3/7	6/13
Передчасне відшарування	0	1 (5,3 %)	3/7	1/13
Аntenатальна загибель	0	0	1/7	0
Вроджені вади	0	1 (5,3 %)	0	0
Анемія	2/2	7 (36,8 %)	4/7	7/13
Гестаційний	0	4 (21,1 %)	1/7	2/13
Третій триместр				
Дисфункція плаценти	2/2	6 (31,6 %)	6/7	8/13

Продовження таблиці 4.21

1	2	3	4	5
Дисфункція плаценти та затримка росту	0	2 (10,5 %)	5/7	6/13
Гіпертензивні розлади de novo	0	2 (10,5 %)	4/7	7/13
Передчасне відшарування	0	1 (5,3 %)	0	2/13
Передчасні пологи	0	2 (10,5 %)	2/7	3/13
Рання неонатальна	0	1 (5,3 %)	0	0
Анемія вагітних	2/2	14 (73,7 %)	7/7	12/13
Гестаційний пієлонефрит	0	1 (5,3 %)	1/7	0

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з підгрупою з ЕЗВД > 10 % $p < 0,05$.

Проте, були встановлені відмінності в перебігу вагітності залежно від дозування препарату вітаміну D3, котрі призначалися досліджуваним пацієнткам у відповідності до початкового рівня 25(OH)D у сироватці крові. Підгрупи із ініціальною сироватковою концентрацією 25(OH)D 20-29,9 нг/мл склали 11 жінок 2П підгрупи, які отримували препарати вітаміну D3 дозою 2000 МО на добу з початком вагітності, та 12 жінок 2О підгрупи, яким було призначено препарати вітаміну D3 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 місяців прегравідарної підготовки з наступною саплементацією вітаміну D3 20000 МО 1 раз на тиждень за умови нормалізації його рівня у крові до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності. З'ясовано тенденцію до зниження частоти плацентарної дисфункції (СШ 0,16; 95 % ДІ [0,03-1,01], $p=0,049$) та затримки росту плода (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,01-1,03], $p=0,052$) в пацієнток 2О підгрупи із ініціальною сироватковою концентрацією 25(OH)D 20-29,9 нг/мл при додатковій саплементації вітаміну D3 складі 3-місячної

преконцепційної підготовки, що виявилось (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Відмінності перебігу вагітності в жінок 2О та 2П підгруп, які мали попередньо встановлену недостатність 25(ОН)D (сироватковий 25(ОН)D 22,1-28,0 нг/мл)

Тип патології	2О підгрупа (n=12)	2П підгрупа (n=11)	СШ [95 % ДІ]
	абс.	абс.	
Загрозливий викидень	5/12	8/11	0,42 [0,08-2,25]
Анемія вагітних	10/12	11/11	0,91 [0,05-16,54]
Плацентарна дисфункція	3/12	8/11	0,16 [0,03-1,01]
ЗРП	1/12	5/11	0,14 [0,01-1,03]
НБВ	5/12	6/11	0,83 [0,16-4,29]
Гіпертензивні розлади de novo	1/12	4/11	0,2 [0,02-2.16]
Дистрес плода	1/12	3/11	0,3 [0,03-3,43]
Передчасне відшарування плаценти	1/12	4/11	0,2 [0,02-2.16]
Передчасний розрив плодових оболонок	3/12	4/11	0,75 [0,13-4,49]
Гестаційний діабет	0	0	-
Гестаційний пієлонефрит	1/12	3/11	0,1 [0,01-1,29]

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Достовірних відмінностей у перебігу вагітності в підгрупах із ініціальним дефіцитом 25(ОН)D (25(ОН)D < 20 нг/мл), в яких пацієнтки отримували препарати вітаміну D3 дозою 2000 МО на добу з початком вагітності (2П підгрупа, n=9) або 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 2 місяців прегравідарної підготовки з наступним прийомом вітаміну D3 20000 МО 1 раз на

тиждень за умови нормалізації його рівня у крові протягом ще 1 місяця до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності (2О підгрупа, n=6), з'ясовано не було. Виключенням були лише гіпертензивних розладів de novo – 0 в 2О підгрупі проти 7 із з випадків 2П підгрупи (p=0,003) (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Відмінності перебігу вагітності в жінок 2О та 2П підгруп, які мали попередньо встановлений дефіцит 25(ОН)D (сироватковий 25(ОН)D <20 нг/мл)

Тип патології	2О підгрупа (n=6)	2П підгрупа (n=9)	СШ [95 % ДІ]
	абс.	абс.	
Загрозливий викидень	1/6	6/9	0,1 [0,01-1,29]
Анемія вагітних	4/6	8/9	0,25 [0,02-3,66]
Плацентарна дисфункція	2/6	6/9	0,25 [0,03-2,24]
ЗРП	0	6/9	-
НБВ	3/6	5/9	0,8 [0,1- 6,35]
Гіпертензивні розлади de novo	0*	7/9	-
Дистрес плода	0	1/9	-
Передчасне відшарування плаценти	1/6	2/9	0,7 [0,05-10,01]
Передчасний розрив плодових оболонок	2/6	1/9	4,0 [0,27-58,55]
Гестаційний діабет	0	0	-
Гестаційний пієлонефрит	2/6	0	-

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою p<0,05.

Різниці в частоті та структурі ускладнень пологів в 2О та 2П підгрупах виявлено не було (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

**Відмінності перебігу пологів та післяпологового періоду в жінок
2О та 2П підгруп**

Показник	2О підгрупа (n=21)	2П підгрупа (n=20)	СШ [95 % ДІ]
	абс. (%)	абс. (%)	
Вид пологів			
вагінальні пологи	16 (76,2 %)	10 (50,0 %)	3,2 [0,84-12,13]
оперативні вагінальні пологи	0	1 (5,0 %)	-
кесарів розтин	5 (23,8 %)	9 (45,0 %)	0,38 [0,1-1,45]
Аномалії пологової діяльності	5 (23,8 %)	7 (35,0 %)	0,58 [0,15-2,26]
Дистрес плода	2 (9,5 %)	5 (25,0 %)	0,32 [0,05-1,86]
Травма пологових шляхів	6 (28,6 %)	4 (20,0 %)	1,6 [0,38-6,81]
Післяпологова кровотеча	3 (14,3 %)	4 (20,0 %)	0,67 [0,13-3,4]
Субінволюція матки	4 (19,0 %)	0	-
Післяпологові септичні ускладнення	0	1 (5,0 %)	-

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$.

При використанні запропонованої прекоцепційної підготовки жінкам із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику випадків побічної дії препаратів вітаміну D3 і L-аргініну, як з боку матері, так і з боку плода й новонародженої дитини виявлено не було.

Резюме

1. З'ясовано, що гестаційна ендотеліопатія пов'язана з вірогідним зростанням випадків плацентарної дисфункції ($p=0,017$) та гіпертензивних розладів de novo ($p=0,001$).

2. Початок саплементації вітаміну D3 у складі 3-місячної прекоцепційної підготовки, порівняно з її початком після настання вагітності, асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції, затримки росту плода в жінок із ініціально зниженим статусом 25(OH)D та зниженням частоти плацентарної дисфункції, гіпертензивних розладів *de novo* в пацієнток із ініціальним дефіцитом 25(OH)D.

3. Для попередження випадків перинатальної патології жінкам із синдромом втрати плода, тромбофілічними розладами та рівнем 25(OH)D <30 нг/мл додаткова саплементція вітаміну D3 має бути початковою дозою 20000 МО 2 рази на тиждень із початком щонайменше за 3 місяці до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності.

4. Включення в програму модифікованої прекоцепційної підготовки, що передбачає поєднання препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів та мінеральних речовин мінералів з біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітаміну D3 та L-аргініну жінкам із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику асоціюється зі зменшенням випадків гестаційної ендотеліопатії (СШ 0,33; 95 % ДІ [0,11-0,97]), плацентарної дисфункції (СШ 0,1; 95 % ДІ [0,03-0,33]), затримки росту плода (СШ 0,12; 95 % ДІ [0,01-0,94]), гіпертензивних розладів *de novo* (СШ 0,217; 95 % ДІ [0,04-0,66]) (СШ 0,21; 95 % ДІ [0,05-0,84]), аномалій пологової діяльності (СШ 0,23; 95 % ДІ [0,06-0,81]).

5. Встановлено, що призначення модифікованої прекоцепційної програми, що передбачає поєднання препарату фолієвої кислоти, комплексу вітамінів та мінеральних речовин мінералів з біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітаміну D3 та L-аргініну на етапі комплексної прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі призвело до зменшення частоти загрозливого викидня (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,008-0,63]), дефіциту 25(OH)D (СШ 0,205; 95 % ДІ [0,048-0,86]), анемії вагітних (СШ 0,24; 95 % ДІ [0,056-0,99]) у I триместрі, загрозливого викидня та дисфункції плаценти

із ЗРП (СШ 0,303; 95 % ДІ [0,09-0,98] та СШ 0,179; 95 % ДІ [0,034-0,95] відповідно) відповідно в II триместрі та гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із ЗРП в III триместрі вагітності (СШ 0,152; 95 % ДІ [0,029-0,795]).

б. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду в жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі дає змогу статистично значуще зберегти бажану вагітність шляхом зниження ризику перинатальних втрат з 82,5 % до 97,5 % (СШ 8,3; 95 % ДІ [1,06-70,7]) та виявляє лише тенденцію до збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9 % до 91,3 % (СШ 3,15; 95 % ДІ [0,57-17,47]).

Матеріали цього розділу висвітлені у публікаціях в фахових наукових журналах [54, 55, 56] та тезах міжнародних науково-практичних конференцій [10, 11, 13, 91, 92].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах військового стану та демографічної кризи в Україні негативна динаміка зниження показника народжуваності зумовлює надзвичайну актуальність питання розробки та впровадження в клінічну практику ефективних заходів попередження репродуктивних втрат. Синдром втрати плода є відносно новим терміном, котрий включає: один і більше спонтанних викиднів після 10 тижнів гестації (включаючи вагітність, що не розвивається), три та більше спонтанних викиднів на преємбріональній або ранній ембріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування, мертвонародження та неонатальну смерть унаслідок передчасних пологів або плацентарної недостатності [67, 188, 172]. Його частота оцінюється діапазоном від 2 % до 55 %, сягаючи 80 % у першому триместрі [67, 188, 172]. Синдром втрати плода асоціюється зі збільшенням ризику серйозних акушерських та психологічних ускладнень, серед яких прееклампсія, мертвонародження, депресія, посттравматичний стресовий розлад [89, 101].

Незважаючи на велику кількість інформації, питання етіопатогенезу та профілактики репродуктивних втрат до теперішнього часу залишаються без чіткої відповіді. Ймовірно це пояснюється тим фактом, що етіологія синдрому втрати плода є надзвичайно різноманітною та залежить від багатьох факторів. Деякі з цих факторів безпосередньо призводять до закладання аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови щодо його нормального розвитку.

Упродовж останніх років значна увага приділяється вивченню порушень системи гемостазу як одного з ключових патогенетичних механізмів репродуктивних втрат, оскільки за умов тромбофілічних розладів тромбоз судин мікроциркуляторного русла та ішемія призводять до ушкодження ендотелію з подальшим формуванням ендотеліальної дисфункції. З наявністю тромбофілій, поширеність яких у медичній практиці становить 15–20 % [20, 60], пов'язані дефекти імплантації яйцеклітини, інвазії тромбобласту на ранніх етапах гестації та порушення кровообігу в системі матір-плацента-плід у більш пізніх термінах

вагітності. Зростає кількість епідеміологічних доказів, що пов'язують гемостазіологічні порушення з розвитком не лише репродуктивних втрат, але й таких акушерських ускладнень, як тяжка прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність та затримка росту плода [6]. Так, обсерваційні дослідження показують, що на частку генетичних форм тромбофілій припадає від 10 до 30 % усіх акушерських ускладнень [16]. Незважаючи на численні наукові дослідження щодо проблем тромбофілій, багато питань залишаються невирішеними, зокрема, до кінця не сформовані погляди дослідників на питання впливу гемостазіологічних розладів на перебіг гестаційного процесу, наслідки вагітності, а також стан здоров'я дітей та їх систему гемостазу. Не зрозумілим залишається чи тромбофілічні розлади є патологією, основою якого є виключно посилення коагуляційного потенціалу крові, чи мають місце й інші порушення: ендотеліальні, імунологічні, метаболічні і т.п. Вивчення факторів і механізмів, що сприяють розвитку невиношування вагітності у жінок із гемостазіологічними та ендотеліальними порушеннями, а також зі зниженим статусом 25(OH)D, має вирішальне значення для поглиблення уявлень щодо вибору методів диференційованої, патогенетично обґрунтованої та раціональної прекоцепційної підготовки пацієнток із синдромом втрати плода та тромбофілією в анамнезі. В ході ретроспективної частини дослідження, до якої було залучено 166 пацієнток, з метою з'ясування частоти тромбофілій серед жінок, які мали синдромом втрати плода в анамнезі, її ізольованого й поєднаного впливу на перебіг вагітності та пологів, напрямку й сили зв'язку з іншими патологічними станами було проведено аналіз даних 83 пацієнток фертильного віку, середній вік яких склав від 21 до 42 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $30,86 \pm 5,02$ років), котрі зверталися за медичною допомогою до акушерсько-гінекологічних стаціонарів м. Вінниці протягом 2017-2022 років. Ці жінки склали I (основну) групу. В жінок цієї групи структура репродуктивних втрат була наступною: 41 % випадків спонтанні викидні у терміні гестації 10-12 тижнів, 14,5 % – спонтанні викидні в 13-22 тижні вагітності, 31,3 % та 9,6 % – завмерла вагітність до і після 12 тижнів вагітності відповідно, 4,8 % –

антенатальна загибель плода, 2,4 % – рання неонатальна смерть внаслідок передчасних пологів (1 випадок) та тяжкої прееклампсії (1 випадок).

Для забезпечення коректності порівняльного аналізу та оцінки впливу виявлених порушень на перебіг гестаційного процесу в межах ретроспективного етапу дослідження було сформовано II (контрольну) групу, до якої увійшли жінки без репродуктивних втрат в анамнезі (n=83). Учасниці цієї групи були зіставні за віком та основними соціально-демографічними характеристиками з пацієнтками основної групи. Дану групу використано для визначення базових клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників і встановлення міжгрупових відмінностей. З цією метою проведено порівняльний аналіз даних анамнезу, структури та частоти екстрагенітальної патології, особливостей репродуктивної функції, антропометричних, вітальних, лабораторних і інструментальних показників, перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Відмінності в основній групі (синдромом втрати плода в анамнезі) були зафіксовані на більшості етапів дослідження. Так, аналіз розподілу значень ІМТ встановив достовірно вищу частоту пацієток із ожирінням ($IMT \geq 30$ кг/см²) серед жінок із синдромом втрати плода в анамнезі (СШ 4,5; 95 % ДІ [1,22-16,62]). За даними літератури, надмірна маса тіла тісно пов'язана з непліддям, у тому числі в контексті повторних втрат вагітності [140]. Систематичний огляд та мета-аналіз показав, що індекс маси тіла ≥ 25 кг/м² асоціюється з підвищенням ризику повторної втрати вагітності як у загальній популяції, так і серед жінок із обтяженим репродуктивним анамнезом (СШ 1,21; 95 % ДІ [1,08–1,36]), при цьому найбільший ризик спостерігався у пацієток з ожирінням ($BMI \geq 30$ кг/м²). [85]. У жінок із ожирінням підвищується ризик невиношування вагітності, мертвонародженості, розвитку гестаційної ендотеліопатії, тромбоемболізму; аномалії росту та розвитку плода [116, 93]. J.S. Rhee et al. (2016) дійшли висновку, що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласту) Rhee. G.S. Antoniotti et al. (2018) наводять докази підвищеного накопичення в ендометрії пацієток із

ожирінням кінцевих продуктів глікозилювання, що порушує процес децидуалізації та інгібує інвазію трофобласта *in vitro* [69]. Проте, досі не з'ясовано, чи ожиріння саме по собі є чинником збільшення ризику несприятливих результатів вагітності, чи сприяє розвитку інших патологічних станів, що підвищують ці ризики [28]. При порівняльному аналізі анамнестичних даних встановлено, що частота перенесених у дитячому віці інфекцій у пацієнток із синдромом втрати плода була статистично значуще вищою (СШ 2,83; 95 % ДІ [1,04–7,71]). Отримані результати підтверджують важливу роль окремих інфекційних агентів, зокрема патогенів групи TORCH, які здатні трансплацентарно передаватися та спричиняти тяжкі ускладнення вагітності, зокрема обмеження росту плода, передчасні пологи, формування тяжких вроджених вад розвитку та внутрішньоутробну загибель плода. Відомо, що до патогенів групи TORCH належать збудники низки дитячих інфекцій, зокрема вірус вітряної віспи-зостер, вірус краснухи, цитомегаловірус тощо. Окрім цього, інфекційні агенти, асоційовані з перинатальними ускладненнями, можуть також підвищувати ризик спонтанного викидня [150, 126].

Аналіз структури супутніх соматичних захворювань показав більшу схильність експозиційної групи до артеріальної гіпертензії (СШ 8,75; 97 % ДІ [1,07-71,58]), вогнищ хронічної інфекції, зокрема, хронічного тонзиліту (СШ 7,55; 97 % ДІ [1,02-62,81]), хронічного обструктивного захворювання легень (СШ 11,23; 95 % ДІ [1,4-89,87]), інфекцій сечовивідних шляхів (СШ 2,6; 97 % ДІ [1,23-5,49]), ревматизму ($p=0,042$) та аутоімунних процесів, а саме: аутоімунного тиреоїдиту, в тому числі, у поєднанні з дифузною гіперплазією щитоподібної залози (СШ 3,81; 97 % ДІ [1,44-10,11]). Ці дані вкладаються в класичне уявлення про етіологічні фактори синдрому втрати плода [77, 96, 131, 142, 175, 170, 172]. Хоча чіткої детермінації цього взаємозв'язку наразі не встановлено, наявні дані свідчать, що низка фонових хронічних захворювань матері, зокрема ендокринопатії, серцево-судинні захворювання та метаболічні порушення, можуть сприяти перериванню вагітності. [142]. Вважається, що в патогенез залучені різні механізми порушення регуляції метаболічних, судинних

і прозапальних ефектів стосовно різних органів і систем [28]. Епігенетичні зміни у відповідь на підвищені концентрації прозапальних цитокінів, ліпідів, глюкози, що внутрішньоутробно впливають на плід, можуть призводити до транзиторних або перманентних змін метаболічного програмування, і це проявлятиметься підвищеним ризиком різних захворювань упродовж усього подальшого життя. Ці фактори також можуть вважатися модифікованими, оскільки добре контрольовані материнські стани значно рідше призводять до втрати вагітності.

Як ендокринний чинник синдрому втрати плода доцільно розглядати високу частоту порушень менструальної функції серед проаналізованих пацієнок. Достовірно більш пізнє менархе в жінок ($p=0,018$) у поєднанні з достовірними відмінностями в схильності до непліддя (СШ 4,95; 95 % ДІ [1,36-18,09]), олігоменореї (СШ 3,73, 95 % ДІ [1,3-10,71]), аменореї (СШ 6,19, 95 % ДІ [1,33-28,9]), синдрому полікістозних яєчників (СШ 2,59, 95 % ДІ [1,01-6,68]), ендометріозу ($p=0,043$), запальних захворювань матки ($p=0,004$), може свідчити про дисгормональні порушення, які передували менструальній функції, а потім супроводжували її. У кінцевому результаті уся вищеперерахована патологія реалізується через структурно-функціональну недостатність жовтого тіла та згідно з даними численних досліджень асоціюється з несприятливим впливом на перебіг вагітностей унаслідок недостатності лютеїнової фази, що розвивається при овуляторній дисфункції. На тлі відносної чи абсолютної гіпопрогестеронемії відбуваються розлади механізмів гравідаційної трансформації ендометрія, формування «вікна імплантації», розвивається неадекватна імунна відповідь матері на ембріон [3, 33, 94, 106, 127].

Нами було встановлено, що переважна більшість (66,3 %) жінок із синдромом втрати плода мали тромбофілічні розлади, котрі характеризуються змінами балансу згортальної системи крові та проявляються підвищеною схильністю до процесу тромбоутворення, що співвідноситься з даними різних авторів щодо оцінки ролі тромбофілічних розладів у структурі причин синдрому втрати плода на рівні 40-75 % [100]. Зокрема, в жінок із спадковими тромбофіліями вищу загальну частоту втрати плода підтвердили дані

Європейського проспективного когортного дослідження тромбофілії (EPCOT) [152].

На теперішній час вплив спадкових тромбофілій на ризик втрати вагітності залишається незрозумілим через суперечність доказів [134, 156, 162, 163]. Ймовірно відмінності між результатами таких досліджень обумовлені як гетерогенністю популяцій, так і впливом різних факторів, які часто не аналізуються належним чином [136, 149]. Існує гіпотеза, що тромбофілічні стани збільшують ризик тромбозу судин мікроциркуляції, що призводить до пошкодження ендотелію, розвиток ендотеліальної дисфункції та опосередкованих плацентою ускладнень, таких як втрата вагітності, смерть плода, прееклампсія, порушення росту плода та відшарування плаценти [107]. Розвиток і функціонування плаценти є складним процесом ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій, які можуть порушуватися за наявності розладів гемостазу. Так, гіпофібриноліз із десинхронізацією процесів фібринолізу та фібриноутворення може спричиняти появу дефектів імплантації бластоцисти і порушення інвазії трофобласта. В свою чергу неповноцінна інвазія трофобласта у спіральні артерії викликає порушення плацентарної перфузії. Крім цього, генетично зумовлені та набуті порушення гемостазу не можуть не позначитися на регуляції запальних процесів. Ендотеліопатія, мікротромбози та стан гіпофібринолізу в подальшому спричиняють розвиток синдрому втрати плода, прееклампсії, плацентарної недостатності й т.п.

Найбільш частими формами тромбофілічних розладів в досліджуваній когорті жінок із синдромом втрати плода були гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (43,6 %) та циркуляція антифосфоліпідних антитіл (34,5 %). Згідно з даними різних авторів, тромбофілія імунного генезу – антифосфоліпідний синдром – є найчастішим серед набутих тромбофілічних станів [29], тоді як найбільш частими серед спадкових тромбофілій є мутації фактора V Лейдена та протромбінового гена, які разом становлять від 50 до 60 % спадкових (первинних) гіперакоагуляційних станів у представників європеїдної раси [74, 138]. Як і в нашому дослідженні, інші випробування також

демонструють дуже високу (близько 50 %) поширеність поліморфізму PAI-1 (4G/5G) у загальній популяції, з них 20-25 % є гомозиготними 4G/4G «тромбогенного» генотипу. Це асоціюється з двократним збільшенням рівня PAI-1. На сьогодні доведеним є зв'язок цих генотипів із преєкламписією та іншими несприятливими результатами вагітності [166]. Високоякісні епідеміологічні дослідження не виявили значного збільшення ризику тромбозів серед осіб, гомозиготних за поліморфізмом MTHFR (C677T, A1298C) [166]. Гомозиготність цього гена є відносно поширеною причиною помірно підвищеного рівня гомоцистеїну плазми в жінок, котра часто виникає у зв'язку з рівнями фолату сироватки на нижній межі норми.

Нами було встановлено, що серед жінок із спонтанними викиднями в терміні гестації до 12 тижнів (44,7 %) найчастішою формою тромбофілічних розладів був антифосфоліпідний синдром (СШ 7,69; 95 % ДІ [1,57-37,75]), а в жінок спонтанними викиднями в терміні гестації 13-22 тижні – генетичні форми тромбофілічних розладів – 92,3 % випадків (СШ 7,03; 95 % ДІ [1,02-58,95]). Отриманий результат повністю узгоджується з даними інших дослідників, згідно з якими у випадках набутих тромбофілій репродуктивні втрати переважно реєструються в термінах до 10 тижнів вагітності. [81, 187]. Щодо впливу спадкових тромбофілій на ранні викидні це питання є дискутабельним, оскільки більшість проспективних досліджень не підтвердили цього зв'язку [98, 162, 163], тоді як мета-аналізи та ретроспективні дослідження показали помірний зв'язок між гетерозиготністю фактора V Лейдена (і, можливо, гетерозиготністю протромбінового G20210A, а також дефіцитом білків C і S) та втратою плода після 10 тижнів гестації і, особливо, для неповторних втрат плода після 20 тижнів гестації [74, 138, 141]. Вже цитоване вище дослідження EPCOT продемонструвало статистично значущим лише ризик мертвородження в жінок із спадковою тромбофілією (СШ 3,6; 95 % ДІ [1,4-9,4], але не викидня (СШ 1,27; 95 % ДІ [0,94-1,71]) [148]. При цьому СШ для мертвородження в жінок із множинними тромбофілічними розладами становив 14,3 (95 % ДІ [2,4-86,0]), що вказує на дозозалежний ефект [152]. Таким чином, незважаючи на те, що є

відмінності між окремими дослідженнями щодо зв'язку з спадкових тромбофілій із синдромом втрати плода, всі вони, як і результати нашого дослідження, демонструють сильніший зв'язок між цими тромбофілічними розладами та пізніми втратами вагітності.

Порівняння середніх значень лабораторних показників довело значущі відмінності в концентраціях 25(OH)D у сироватці крові, котрі були в 1,8 рази нижчі в пацієток із синдромом втрати плода ($p < 0,001$). Зв'язок недостатності або дефіциту цього вітаміну із синдромом втрати плода, а також окремими його варіантами, вивчений недостатньо. Також наразі існує недостатньо доказів для точної оцінки того, чи знижує доконцепційна корекція дефіциту 25(OH)D ризик втрати вагітності у жінок цієї категорії [168].

Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що недостатність і дефіцит 25(OH)D виявляється в жінок із синдромом втрати плода частіше, ніж у жінок із нормальним перебігом вагітності та пологів (СШ 4,92; 95 % ДІ [1,88-12,8] та СШ 82,0; 95 % ДІ [10,89-617,3] відповідно) та доповнюють поточні докази, котрі свідчать про те, що жінки з дефіцитом 25(OH)D мають підвищений ризик викидня на додаток до інших серйозних акушерських ускладнень та наслідків вагітності [87, 88]. Ці дані підтверджують важливу роль вітаміну D до зачаття та/або на ранніх термінах вагітності, адже плацента є ключовою тканиною для накопичення і 25(OH)D, і активного 1,25-дигідроксивітаміну D – 1,25(OH)₂D [163], що впливає на інвазію трофобласта, ремоделювання плацентарної спіральної артерії та функцію імунних клітин [97, 108, 133].

При порівнянні перебігу вагітності встановлено значущі відмінності за такими станами: загрозливий викидень до 12 тижнів вагітності (СШ 4,64; 95 % ДІ [1,91-11,27]), загрозливий викидень в терміні вагітності 13-22 тижні (СШ 8,87; 95 % ДІ [1,04-82,05]), ЗРП (СШ 6,95; 95 % ДІ [2,82-17,12]), плацентарна дисфункція (СШ 3,81; 95 % ДІ [1,47-9,92]), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (СШ 8,87; 95 % ДІ [1,09-82,05]), дистрес плода (СШ 4,57; 95 % ДІ [1,08-19,33]), ранні передчасні пологи (СШ 5,03; 95 % ДІ [1,59-15,91]), передчасний розрив плідних оболонок (СШ 6,37; 95 % ДІ [1,86-21,83]). Отримані

дані свідчать, що всі жінки з репродуктивними втратами в анамнезі становлять групу ризику невиношування та ускладнень вагітності [33, 61].

Наведена структура ускладнень вагітності та пологів може пояснити достовірні відмінності деяких характеристик новонароджених. Так, середні значення маси тіла (95 % ДІ для різниці від -865,7 до -428,0 г, $p < 0,001$) та стану плода за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині (95 % ДІ для різниці від -1,39 до -0,36 балів, $p = 0,001$ та 95 % ДІ для різниці від -1,0 до -0,11 балів, $p = 0,011$ відповідно) були статистично значуще нижчими в експозиційній групі, що притаманно немовлятам із ЗРП та дистресом плода. Останнім можна пояснити й значущу відмінність у частоті розвитку синдрому дихальних розладів плода (СШ 5,0; 95 % ДІ [2,11-11,82]).

При порівнянні перебігу пологів у пацієток із синдромом втрати плода та групою контролю з'ясовано значущі відмінності за частотою первинної слабкості пологової діяльності (СШ 7,24; 95 % ДІ [2,14-24,51]), що може бути пов'язано з дисгормональними явищами, котрі притаманні пацієткам із синдромом втрати плода. Достовірна більша частота ускладнень вагітності та пологів пояснює більшу частоту абдомінального розродження (СШ 3,81; ДІ [1,47-9,92]), зокрема, великою кількістю кесаревого розтину в інтересах плода за наявності важкої прееклампсії, дистресу чи ЗРП, частота яких, як було зазначено вище, була вищою в пацієток із репродуктивними втратами в анамнезі, а також ургентних кесарських розтинів при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти.

У літературі можна знайти підтвердження того, що втрата попередньої вагітності збільшує ризик втрати подальшої вагітності, при чому незалежно від віку матері [142]. В аналізованій нами когорті пацієнтів у 4,9 % жінок із синдромом втрати плода вагітність самостійно перервалася (спонтанні викидні до 12 тиж. гестації) в середньому в терміні гестації $11,82 \pm 2,36$ тижні. Усім цим випадкам передувало загрозливий викидень та проведення лікування (призначення прогестагенів та гемостатична терапія). Антенатальна загибель плода наступила в 14,6 % випадках у експозиційній групі, що, ймовірно,

спричинила важка плацентарної дисфункції на тлі патології пуповини. Інтранатальна загибель плода в II групі була обумовлена гострою асфіксією на тлі передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Таким чином, отримані нами дані підтвердили, що етіологія синдрому втрати плода є надзвичайно різноманітною та залежить від багатьох факторів. Як було зазначено вище, в ході проведеного аналізу було виявлено, що 66,3 % випадків втрати вагітності в досліджуваній когорті вірогідно були спричинені дефектами гемостазу у вагітної, що стало причиною для більш поглибленого аналізу цієї патології з метою оптимізації тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями в анамнезі на прекоцепційному етапі.

Для з'ясування ролі тромбофілій у розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів нами було здійснено порівняльний аналіз груп, де в якості експозиційного фактору було обрано наявність гемостазіологічних порушень у жінок із синдромом втрати плода. Експозиційна підгрупа пацієнток із репродуктивними втратами та тромбофілією складалася з 55 осіб. Підгрупа жінок із синдромом втрати плода без гемостазіологічних порушень, що складалася з 28 осіб, була визначена як порівняльна. В цих підгрупах було з'ясовано значущі відмінності щодо частоти затримки внутрішньоутробного росту плода (СШ 4,4; 95 % ДІ [1,1-17,67]), антенатальної загибелі плода ($p=0,044$), передчасних пологів (СШ 7,41; 95 % ДІ [1,04-65,8]), але наявність тромбофілічних розладів не пояснювала всіх ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із синдромом втрати плода. Нами проведено аналіз різних комбінацій патологічних станів, котрий продемонстрував, що негативний вплив на вагітність і пологи спричинявся як самою тромбофілією, так і її комплексом з іншими факторами ризику репродуктивних втрат. Доведено, що наявність ізольованого тромбофілічного розладу (без соматичної патології) збільшує шанси виникнення затримки росту плода (СШ 5,63; 95 % ДІ [1,02-30,9]), антенатальної загибелі плода ($p=0,014$), передчасних пологів (СШ 7,88; 95 % ДІ [1,04-63,3]), а приєднання ожиріння додатково підвищує схильність до

пreeклампсії (СШ 13,33; 95 % ДІ [1,71-103,7]). Відсутність тромбофілічних розладів в жінок із ожирінням та гіпертензією сприяє зменшенню шансів виникнення плацентарної дисфункції (СШ 0,03; 95 % ДІ [0,001-0,77]) та передчасних пологів (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,005-0,98]). Крім того, знижений статус 25(ОН)D на тлі тромбофілічних розладів є більш ризикованим станом щодо загрозливого викидня в ранньому терміні (СШ 12,0; 95 % ДІ [21,02-141,3]), плацентарної дисфункції (СШ 20,0; 95 % ДІ [1,42-282,4]) та пreeклампсії (СШ 44,0; 95 % ДІ [2,19-882,5]). Поєднання тромбофілічних розладів, ожиріння та зниженого статусом 25(ОН)D підвищує шанси розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності (СШ 95 % 27,0 ДІ [1,183-399,2]) а тромбофілічних розладів з ожирінням та гіпертензії – плацентарної дисфункції та передчасних пологи, порівняно з соматично відповідним контингентом без тромбофілічних розладів в 5 разів ($p < 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та інших характеристик жінок із синдромом втрати плода дозволив встановити фактори ризику репродуктивних втрат та наявність резервів для подолання проблеми невиношування вагітності та передчасних пологів, а також забезпечення можливості народження бажаної дитини в більшості випадків.

З метою попередження гестаційних ускладнень у жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями був розроблений спосіб ведення прекоцепційної підготовки, котрий включав циклічний прийом медикаментозних препаратів (препарати фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітаміну D3 та L-аргініну). Для оцінки ефективності запропонованої програми прегравідарної підготовки проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження в жінок із тромбофілічними розладами низького та високого ризику, які мали репродуктивні втрати в анамнезі.

Дослідження ефективності запропонованої нами програми проводилося з грудня 2019 по грудень 2024 років. У дослідженні взяли участь 129 жінок, які

анамнестично мали синдромом втрати плода, планували вагітність і спостерігалися з приводу вагітності в акушерських стаціонарах м. Вінниці. Із загальної кількості учасниць 80 жінок мали тромбофілічні розлади низького ризику та 49 пацієнток із тромбофілічними розладами високого ризику. Із них було рандомізовано сформовані по дві клінічні підгрупи. 1О (основну) підгрупу склали 40 жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, які отримували оптимізовану нами прегравідарну підготовку, котра включала препарат фолієвої кислоти, комплекс вітамінів і мінералів з біологічно активною формою фолату четвертого покоління, вітамін D3 та L-аргінін. До 1П підгрупи (порівняння) були віднесені 40 жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, що спостерігалися паралельно та не отримували специфічних втручань. 2О підгрупу (n=23) сформували жінки із тромбофілічними розладами високого ризику, що брали участь у оптимізованій нами прекоцепційній підготовці. 2П (підгрупу порівняння) склали 26 пацієнток із стандартним веденням прегравідарного періоду, вагітність яких настала без запропонованої нами прекоцепційної підготовки. Усі жінки обох підгруп були порівнянні за більшістю пріоритетних характеристик (вік, антропометричні показники, соматичний статус, лабораторні дані і т.п.) із жінками 1О та 2О підгруп і проходили обстеження, ідентичні тим, що проводилися в 1О та 2О підгрупах. Структура репродуктивних втрат і виявлених поліморфізмів генів тромбофілії також статистично значуще не відрізнялася між відповідними порівнюваними групами.

Бажана вагітність була діагностована в усіх жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі (37 – одноплідна, 3 – двійнею в 1О підгрупі та 38 – одноплідна, 2 – двійнею в 1П підгрупі). Проведення оптимізованої нами прекоцепційної підготовки, у цілому, продемонструвало виразний клінічний ефект у запобіганні розвитку ускладненого перебігу поточної вагітності в аналізованих жінок із тромбофілічними розладами низького ризику. Так, доведено значущі відмінності між 1П і 1О підгрупами за такими станами: плацентарна дисфункція (СШ 0,1; 95 % ДІ [0,03-0,33]), затримка росту плода (СШ 0,12; 95 % ДІ [0,01-0,94]),

гіпертензивні розлади *de novo* (СШ 0,217; 95 % ДІ [0,04-0,66]), котрі рідше виникали в 1О підгрупі. Крім того, деталізація статусу ендотелійзалежної вазорегуляторної функції в цих групах виявила статистично значуще вищий середній показник ЕЗВД по плечовій артерії в I триместрі вагітності в жінок 1О підгрупи – 20,33±5,46 %, у порівнянні з показником 16,43±7,82 % у 1П підгрупі (95 % ДІ для різниці 0,899-6,902; $p=0,012$). Наявність гестаційної ендотеліопатії виявилася суттєво нижчою в пацієток 1О підгрупи – 15,4 % проти 42,4 % у 1П підгрупі (СШ 0,33; 95 % ДІ [0,11-0,97]). Даний ефект був очікуваним, оскільки за існуючими даними гестаційна ендотеліопатія передбачає недостатню генерацію судинорозширювальних молекул, таких, як NO [19, 166]. Тому прийом L-аргініну, котрий є прямим попередником NO, сприяє покращенню функції плаценти, адже сприяє ремоделюванню матково-плацентарних артерій, збільшуючи їхній діаметр, зменшує судинний опір, покращує кровопостачання плода, запобігає таким чином плаценто-опосередкованим ускладненням.

Виходячи з проаналізованих нами даних, у перебігу вагітностей жінок із гестаційною ендотеліопатією та без неї доведено значущі відмінності за такими станами в 1О підгрупі: плацентарна дисфункція (СШ 7,75; 95 % ДІ [1,12-71,3]) та гіпертензивні розлади *de novo* (СШ 16,0; 95 % ДІ [1,17-218,8]); в 1П підгрупі: плацентарна дисфункція (СШ 6,29; 95 % ДІ [1,29-30,5]), гіпертензивні розлади *de novo* (СШ 15,3; 95 % ДІ [2,46-95,2]), а також нудота і блювання під час вагітності (СШ 8,5; 95 % ДІ [1,4-51,5]), частота котрих була вищою в пацієток обох груп із наявною гестаційною ендотеліопатією (ЕЗВД<10 %). Цей факт підтверджує висновок про те, що наявність тромбофілічних розладів низького ризику не є самостійним фактором акушерського ризику, а також свідчить про ефективність оптимізованої прекоцепційної підготовки. Адже численні дослідники дійшли висновку, що система L-аргініну/NO бере участь у патофізіології наведених вище акушерських станів, що пояснює встановлений нами позитивний вплив додаткового прийому L-аргініну на ендотелійзалежні процеси та кінцеві точки акушерських ускладнень, у патогенезі котрих ключову роль відіграє ендотеліальна дисфункція [22, 117, 170, 172]. Зокрема, в систематичному огляді

наслідків використання добавок L-аргініну для матері та плода з'ясовано покращення фетоплацентарного кровообігу, маси плода при народженні та неонатальних результатів у жінок, які виношували плодів із затримкою росту [143], а систематичний огляд і метааналіз F. Naderipour et al. (2024) показали, що препарати L-аргініну під час вагітності знижують частоту прееклампсії у вагітних високого ризику [144].

Застосування препарату вітаміну D3 у складі прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику мало такі клінічно значущі ефекти, як зменшення випадків плацентарної дисфункції (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,01-0,62], $p=0,005$), затримки росту плода ($p=0,029$) в пацієток із ініціальною сироватковою концентрацією 25(OH)D 20-29,9 нг/мл та нижчу частоту плацентарної дисфункції (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,02-0,91], $p=0,029$), гіпертензивних розладів *de novo* ($p=0,025$) в жінок із ініціальним дефіцитом 25(OH)D (25(OH)D <20 нг/мл). Наведені дані підтверджують результати існуючих досліджень, у яких також був продемонстрований зв'язок саплементції вітаміну D3 у догравідарному періоді на ранніх термінах вагітності зі зменшенням ризику прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, низької ваги при народженні [137]. Цей факт підкреслює важливість нормалізації статусу 25(OH)D для підтримання цілісності плаценти, її нормального функціонування та формування й забезпечення оптимальних умов для розвитку дитини. Ці ефекти реалізуються через численні механізми, серед яких: участь у регуляції гормонального балансу (естроген, прогестерон), вплив на проліферацію та диференціацію клітин плаценти, модуляція імунної відповіді та запобігання надмірним запальним процесам, котрі можуть пошкодити плаценту і призвести до ускладнень.

Слід відмітити, що під час опитування учасниць дослідження не було встановлено випадків побічної дії препаратів вітаміну D3 і L-аргініну, як з боку матері, так і з боку плода й новонародженої дитини.

Проведена прекоцепційна підготовка дала можливість уникнути репродуктивних втрат у достовірно більшої кількості жінок 10 підгрупи – 97,5 %

проти 82,5 % в 1П підгрупі (СШ 8,3; 95 % ДІ [1,06-70,7]), котрі народили живих дітей. Цей факт підкреслює важливість саплементації вітаміну D3 у догравідарному періоді та на ранніх термінах вагітності, адже сучасні дослідження демонструють збільшення ризику репродуктивних втрат у жінок із дефіцитом 25(OH)D (<20 нг/мл) в порівнянні з тим, хто має нормальний рівень 25(OH)D (>30 нг/мл) [137, 168]. Також заслуговують уваги дослідження, котрі продемонстрували зниження ризику втрати вагітності в жінок, які приймали вітамінні добавки, включаючи фолієву кислоту, в прегравідарному періоді [112] та на ранніх термінах вагітності [121].

Наведені дані свідчать про ефективність оптимізації прегравідарного ведення жінок із синдромом втрати плода та наявними тромбофілічними розладами низького ризику, оскільки через синергічний ефект саплементації вітаміну D3, препарату L-аргініну та фолієвої кислоти відбувається не тільки попередження репродуктивних втрат, але й стримання процесів розвитку і поглиблення плацентарної дисфункції, що може призвести до поліпшення результатів вагітності в пацієток цієї категорії.

Серед жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі бажана вагітність була діагностована в усіх 49 випадках (22 одноплідні та 1 двійнею в 2О підгрупі, 24 одноплідні та 2 двійнею в 2П підгрупі).

Аналізуючи перебіг вагітностей і пологів у залежності від алгоритму ведення прегравідарного періоду (запропонованого, стандартного) доведено, що 2О та 2П підгрупи відрізнялися за такими станами: загрозливий викидень (СШ 0,05; 95 % ДІ [0,01-0,45]), недостатність та дефіцит 25(OH)D (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,03-0,62]) анемія вагітних (СШ 0,17; 95 % ДІ [0,04-0,75]), загрозливий викидень до та після 12 тижнів вагітності (СШ 0,17; 95 % ДІ [0,04-0,66]), дисфункція плаценти (СШ 0,26; 95 % ДІ [0,07-0,97]), в тому числі дисфункції плаценти з затримкою росту плода у II триместрі гестації (СШ 0,13; 95 % ДІ [0,02-0,71]) гіпертензивні розлади *de novo*, дисфункція плаценти з затримкою росту плода в III триместрі (СШ 0,02; 95 % ДІ [0,02-0,47]), частота котрих була статистично

значуще нижчою в 2О клінічній групі.

Нами було зроблено припущення, що зменшення частоти зазначених вище ускладнень, як і в жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, пов'язано із саплементациєю вітаміну D3 і препарату L-аргініну. Тим більше, що дослідження ендотелійзалежної вазорегуляторної функції в I триместрі вагітності в жінок цієї категорії виявив достовірно нижчий показник ЕЗВД по плечовій артерії в 2П підгрупі – $15,35 \pm 6,02$ %, ніж у 2О підгрупі – $19,62 \pm 6,13$ %, ($p=0,03$) та зниження частоти гестаційної ендотеліопатії (ЕЗВД <10 %) з 35,0 % до 19,5 % відповідно (СШ 0,19; 95 % ДІ [0,03-0,98]). Але на відміну від жінок із тромбофілічними розладами низького ризику, в 2О та 2П клінічних підгрупах різниці в частоті та структурі ускладнень вагітності в вагітних із діагностованою гестаційною ендотеліопатією та без такої з'ясовано не було. Отримані дані можуть свідчити про пріоритетну роль прокоагуляційних змін в системі згортання крові (гіперкоагуляції), а не дисбалансу судинних медіаторів, у пошкодженні ендотелію судин плацентарного русла та розвитку плаценто-опосередкованих гестаційних ускладнень. Проте, це безумовно не виключає значення недостатнього утворення ендогенних вазодилататорів (оксид азоту – NO, простагліцилін) у генезі репродуктивних втрат.

Натомість саплементация вітаміну D3 у складі прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику продемонструвала тенденцію до зниження частоти плацентарної дисфункції (СШ 0,16; 95 % ДІ [0,03-1,01]) та затримки росту плода (СШ 0,14; 95 % ДІ [0,01-1,03]) в пацієток 2О підгрупи із ініціальною сироватковою концентрацією 25(ОН)D 20-29,9 нг/мл та гіпертензивних розладів *de novo* ($p=0,003$) в жінок із ініціальним дефіцитом 25(ОН)D (25(ОН)D <20 нг/мл). Вважається, що така тенденція, як це вже було зазначено вище, пов'язана з суттєвим впливом вітаміну D на функцію плаценти, участю в синтезі реніну, котрий впливає на рівень артеріального тиску, а також зменшенням запальних процесів. Останні є фактором ризику тромбоутворення, хоча, безперечно, прямі механізми взаємодії кальциферолу з факторами згортання потребують

подальших досліджень.

Структура репродуктивних втрат при поточній вагітності в жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику в анамнезі була наступною: в 2П підгрупі відбулося 3,8 % спонтанних викидні в 12 тижнів гестації, зафіксовано 4,3 % випадків завмерлої вагітності на ранніх термінах в 2О підгрупі, по 7,7 % випадків завмерлої вагітності до і після 12 тижнів вагітності у 2П підгрупі, а також мала місце 1 (3,8 %) антенатальна загибель плода в 2П підгрупі та 1 (4,3 %) рання неонатальна смерть в 2О підгрупі.

Таким чином, не дивлячись на збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9 % в 2П підгрупі до 91,3 % в 2О підгрупі, зміна показника репродуктивних втрат серед вагітних із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат та тромбофілічними розладами високого ризику є недостовірною ($p=0,174$) і може бути розцінена лише як тенденція. Тим не менш ця тенденція демонструє можливість запобігти частині випадків невиношування вагітності та гестаційних ускладнень, тому має стати плідним ґрунтом для подальших наукових розробок.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клініко-лабораторного дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат і гемостазіологічними порушеннями, а також запропоновано оптимізовану програму прекоцепційної підготовки з метою запобігання гестаційних ускладнень у жінок цієї категорії.

1. Важливим факторами ризику репродуктивних втрат є: перенесені в дитинстві інфекцій (СШ 2,83; 95 % ДІ [1,04-7,71], тромбофілічні розлади ($p < 0,001$), ожиріння (СШ 4,5; 95 % ДІ [1,22-16,62]), артеріальна гіпертензія (СШ 8,75; 97 % ДІ [1,07-71,58]), вогнища хронічної інфекції, зокрема, хронічний тонзиліт (СШ 7,55; 97 % ДІ [1,02-62,81]), хронічне обструктивне захворювання легень (СШ 11,23; 95 % ДІ [1,4-89,87]), інфекції сечовивідних шляхів (СШ 2,6; 97 % ДІ [1,23-5,49]), ревматизм, аутоімунний тиреоїдит (СШ 3,81; 97 % ДІ [1,44-10,11]), пізнє менархе ($p = 0,018$), олігоменорея (СШ 3,73, 95 % ДІ [1,3-10,71]), аменорея (СШ 6,19, 95 % ДІ [1,33-28,9]), синдром полікістозних яєчників (СШ 2,59, 95 % ДІ [1,01-6,68]), ендометріоз ($p = 0,043$), недостатність і дефіцит 25(OH)D (СШ 4,92; 95 % ДІ [1,88-12,8] та СШ 82,0; 95 % ДІ [10,89-617,3], відповідно). У жінок із синдромом втрати плода в анамнезі є достовірно вищою частота застосування допоміжних репродуктивних технологій (СШ 5,72; 95 % ДІ [1,83-17,85]). Під час вагітності в жінок цієї категорії відбувається підвищення частоти акушерських ускладнень, а саме: ризик загрозливого викидня до та після 12 тижні гестації в 4,64 та 8,87 рази, затримки росту плода у 6,95 разів, плацентарної дисфункції в 3,81 рази, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в 8,87 разів, ранніх передчасних пологів у 5,03 разів, передчасного розриву плодових оболонок у 6,37 разів, слабкості пологової діяльності та гострим дистресом плода відповідно в 7,24 та 4,57 рази, а також більшим ризик абдомінального оперативного розродження в 3,81 рази.

2. Встановлено, що під час вагітності на фоні тромбофілічних розладів, які зустрічається в 66,3 % жінок із індивідуальним анамнезом репродуктивних

втрат, відбувається підвищення частоти акушерських ускладнень, а саме: затримка росту плода (СШ 4,4; 95 % ДІ [1,1-17,67]), антенатальна загибель плода ($p=0,044$), передчасні пологи (СШ 7,41; 95 % ДІ [1,04-65,8]).

3. Доведено, що наявність гемостазіологічних порушень може самостійно або в комплексі з іншими факторами ризику в різній мірі підвищувати акушерські та перинатальні ризики. Доведено, що у вагітних із тромбофілічними розладами без соматичних змін вірогідність розвитку ЗРП та передчасних пологів відповідно в 5,63 та 7,88 разів вище, ніж у відносно здорових жінок. Ймовірність виникнення прееклампсії в жінок із тромбофілічними розладами та ожирінням у 17,5 разів вище, ніж у пацієток із надмірною масою тіла та без гемостазіологічних порушень та у 13,33 рази у пацієток, які мають виключно тромбофілічні розлади. Конкомінантність тромбофілічних розладів та зниженого статусу 25(ОН)D підвищує ризик загрозливого викидня в ранньому терміні (СШ 12,0; 95% ДІ [21,02-141,3]), плацентарної дисфункції (СШ 20,0; 95% ДІ [1,42-282,4]) та прееклампсії (СШ 44,0; 95% ДІ [2,19-882,5]). Поєднання тромбофілічних розладів, ожиріння та зниженого статусу 25(ОН)D підвищує шанси розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності (СШ 27,0; 95% ДІ [1,183-399,2]), а тромбофілічних розладів, ожиріння та гіпертензії – плацентарної дисфункції та передчасних пологів, порівняно з соматично відповідним контингентом без тромбофілічних розладів в 5 разів ($p<0,05$).

4. Комплексна модифікована прекоцепційна підготовка у жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику асоціюється зі зменшенням випадків гестаційної ендотеліопатії (СШ 0,33; 95 % ДІ [0,11-0,97]), плацентарної дисфункції (СШ 0,1; 95 % ДІ [0,03-0,33]), затримки росту плода (СШ 0,12; 95 % ДІ [0,01-0,94]), гіпертензивних розладів de novo (СШ 0,217; 95 % ДІ [0,04-0,66]) (СШ 0,21; 95 % ДІ [0,05-0,84]), аномалій пологової діяльності (СШ 0,23; 95 % ДІ [0,06-0,81]); а в пацієток із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами високого ризику – із зниженням частоти загрозливого викидня (СШ 0,07; 95 % ДІ [0,008-0,63]), анемії вагітних (СШ 0,24; 95 % ДІ [0,056-0,99]) у I триместрі, загрозливого викидня та дисфункції плаценти

із ЗРП (СШ 0,303; 95 % ДІ [0,09-0,98] та СШ 0,179; 95 % ДІ [0,034-0,95] відповідно) відповідно в II триместрі та гіпертензивних розладів *de novo*, дисфункції плаценти із ЗРП в III триместрі вагітності (СШ 0,152; 95 % ДІ [0,029-0,795]).

5. Впровадження запропонованої тактики ведення прегравідарного періоду в жінок із синдромом втрати плода та тромбофілічними розладами низького ризику в анамнезі дозволила статистично значуще зберегти бажану вагітність шляхом зниження ризику перинатальних втрат з 82,5 % до 97,5 % (СШ 8,3; 95 % ДІ [1,06-70,7]) та виявила лише схильність до збільшення кількості випадків збереження бажаної вагітності з 76,9 % до 91,3 % (СШ 3,15; 95 % ДІ [0,57-17,47]) у пацієнток із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат та тромбофілічними розладами високого ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі преконцепційної підготовки в жінок із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат та гемостазіологічними порушеннями доцільно визначати статус 25(OH)D. При виявленні зниження сироваткового рівня 25(OH)D слід очікувати високий ризик плацентарної дисфункції, затримки росту плода в жінок із ініціально зниженим статусом 25(OH)D та плацентарної дисфункції, гіпертензивних розладів *de novo* в пацієнток із ініціальним дефіцитом 25(OH)D.

2. ЕЗВД по плечовій артерії в I триместрі у вагітних із індивідуальним анамнезом репродуктивних втрат та гемостазіологічними порушеннями можуть бути використані як маркер гестаційної ендотеліопатії, його значення 10 % і менше пов'язано з вірогідним зростанням випадків плацентарної дисфункції ($p=0,017$) та гіпертензивних розладів *de novo* ($p=0,001$).

3. Для попередження випадків перинатальної патології жінкам із синдромом втрати плода, тромбофілічними розладами та рівнем 25(OH)D <30 нг/мл додаткова саплементация вітаміну D3 має бути початковою дозою 20000 МО 2 рази на тиждень із початком щонайменше за 3 місяці до настання вагітності та 2000 МО 1 раз на день протягом усієї вагітності.

4. Для попередження синдрому втрати плода та акушерських ускладнень у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями показано проведення преконцепційної підготовки до вагітності. До її складу необхідно включити:

– L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно краплинно дозою 100 мл 1 раз на день курсом 5 днів, у подальшому – пероральну форму L-аргінін аспартату по 5 мл 4 рази на день курсом 20 дні;

– вітамін D3 дозою 20000 МО 2 рази на тиждень протягом 8 тижнів, в подальшому при нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові – 20000 МО 1 раз на тиждень протягом всього періоду прегравідарної підготовки;

– препарат фолієвої кислоти, комплекс вітамінів та мінеральних речовин мінералів з біологічно активною формою фолату четвертого покоління.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Вплив порушень коагуляційного гомеостазу в розвитку акушерських ускладнень вагітних із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом та ожирінням. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;(7):65–72.
2. Булавенко О.В., Боднарчук О.В., Гончаренко О.О., Косьяненко С.М., Коньков Д.Г. Динаміка маркерів ліпідного обміну під час комбінованої профілактичної терапії вагітних із ожирінням та зниженим вітамінним D статусом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022;(66):54–60.
3. Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Таран О.А., Фурман О.В., Кливак В.В. Особливості корекції метаболічних порушень у жінок із синдромом полікістозних яєчників: огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024;(73):60–66.
4. Гайструк Н.А., Мельник А.В., Дубас Л.Г., Гайструк А.Н., Булавенко О.В., Кливак В.В. Профіль VEGF і маркерів оксидативного стресу в крові вагітних із хронічним багатоводдям. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2025;2(48):112–119.
5. Геряк С.М., Петренко Н.В., Добрянська В.Ю. Плацентарні фактори розвитку передчасних пологів у вагітних з коморбідною патологією. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;8(63):6–10.
6. Говсеєв Д.О. Профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі. *Здоров'я жінки*. 2018;10(136):61–64.
7. Гошовська А., Горпініч А. Ризик виникнення перинатальних ускладнень, пологів на тлі асоційованої інфекції жіночих статевих органів. *Scientific Collection «InterConf»*. 2022;(131):133–138.
8. Демидчик Р.Я., Носенко О.М., Насібулін Н.А. Активність ендотеліальної синтази оксиду азоту в ендометрії жінок з імплантаційною

недостатністю в період очікуваного вікна імплантації. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;4(74):37–44.

9. Демянюк С.В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. *Український журнал перинатології і педіатрії*. 2024;4(100):29–34.

10. Демянюк С.В. Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями низького ризику. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою», ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського*. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., С. 12-13.

11. Демянюк С.В. Персоніфікована тактика докоцепційного ведення жінок із синдромом втрати плода та порушеннями системи гемостазу. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*. Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.

12. Демянюк С.В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2025;1(29):60–63.

13. Демянюк С.В., Таран О.А. Фармацевтичні підходи до лікування тромбофілії з метою профілактики синдрому втрати плода в клінічній практиці. *Матеріали I науково-практичної конференції «Фарміновації: від освітнього процесу до наукових досягнень»*. Вінниця, 3-4 грудня 2024 р., С. 164-165.

14. Державна служба статистики України. Індикатор 3.2.1. Рівень перинатальної та неонатальної смертності. Київ; 2023.

15. Державний експертний центр МОЗ України; Асоціація акушерів-гінекологів України. Спонтанний викидень та звичне невиношування вагітності: клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2025.

16. Дола Л.Л., Генік Н.І., Кінаш Н.М., Сніжко Т.Б. Значення прегравідарної підготовки у жінок із синдромом втрати плода на фоні вроджених форм тромбофілії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;1:62–64.

17. Дубоссарська Ю.О., Гуленко О.І., Артьоменко В.В., Гребініченко Г.О., Жабченко І.А., Камінський В.В., Хаджинова Н.А. Стандарт медичної

допомоги «Затримка росту плода». Державний експертний центр МОЗ України. Київ; 2023:25.

18. Жилка Н.Я., Слабкий Г.О., Щербінська О.С. Особливості антенатальної допомоги вагітним в умовах війни. Київ; 2023.

19. Жилка Н.Я., Щербінська О.С., Нецкар І.П. Ситуаційний аналіз проблеми материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;(4):7–12.

20. Жук С.І., Ус І.В., Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування: сучасне бачення проблеми. *Здоров'я України*. 2012;12:28.

21. Жук С.І., Щуревська О.Д. Синдром системної запальної реакції плода (клінічна лекція). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;(1):37–43.

22. Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л. Деклараційний патент на корисну модель № 77984 А, Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. № U2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013. Бюл. № 5.

23. Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям за 2022 рік. Центр медичної статистики МОЗ України. Київ; 2022. 21 с.

24. Калиниченко І.О., Калиниченко Д.О. Репродуктивне здоров'я жінок раннього фертильного віку: фактори ризику та збереження: монографія. Київ; 2023. 13 с.

25. Калугіна Л.В., та ін. Персистенція антифосфоліпідних антитіл у жінок з репродуктивними втратами. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024;(3):62–69.

26. Камінський В.В., Лоскутова Т.О. Репродуктивні втрати: сучасний погляд на проблему. *Здоров'я жінки*. 2022;(4):12–18.

27. Коньков Д.Г., Жук С.І., Рудь В.В., Буран В.В. Особливості профілактики прееклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у І

триместрі. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;6(69):46–56. doi:10.30841/2708-8731.6.2023.289996

28. Коритко О.О. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;7(79):22–26. doi:10.22141/2224-0721.7.79.2016.86415

29. Куса О.М., Пахаренко Л.В., Басюга І.О. Антифосфоліпідний синдром та вагітність. *About the Problems of Practice, Science and Ways to Solve Them*. 2021;14:149.

30. Лоскутова Т.О. Стан плода при гіпертензивних розладах під час вагітності, асоційованих із тромбофілією. *Грааль науки*. 2025;(48):493–498.

31. Лоскутова Т.О., Петулько А.П. Прогнозування звичного невиношування вагітності. *Клінічна медицина*. 2025;5(43):13–19.

32. Льовкіна О.Л., Масіброда Н.Г., Мунтян О.А., Клівак В.В., Вознюк А.В. Вплив хронічного стресу сьогодення на менструальну функцію жінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023;27(2):331–335.

33. Маланчук Л.М., Кучма З.М., Маланчук С.Л. Синдром втрати плода: сучасні підходи до лікування. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2015;9(95):19–22.

34. Мельник А.А., Фурман О.В., Руденко А.А., Дзісь Н.П., Хитрук К.М., Хитрук С.В. Порівняння інформативності індексів НОМА та Матсуда як провідних діагностичних показників інсулінорезистентності. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024;(7):38–43.

35. Мельник А.А., Фурман О.В., Руденко А.А., Хитрук К.М., Хитрук С.В., Сергійчук О.В., Гайдай О.О. Дослідження змін секреції інсуліну залежно від антропометричних, анамнестичних та лабораторних показників із використанням однофакторної лінійної моделі. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024;(5):13–18.

36. Моїсеєнко Р.О., Жилка Н.Я., Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Голубчиков М.В., Окисюк Ж.С. Стан репродуктивного здоров'я жінок України. *Україна. Здоров'я нації*. 2023;1(71):51–59.

37. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.10.2023 № 1718 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Затримка росту плода”». Київ: МОЗ України; 2023.
38. Наказ МОЗ України від 08.09.2025 № 1400 «Про затвердження стандарту медичної допомоги “Спонтанний викидень (спонтанний аборт)”». Київ; 2025.
39. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження стандартів медичної допомоги “Нормальна вагітність”». Київ; 2022.
40. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 № 329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень». Київ; 2007.
41. Наказ МОЗ України від 17.04.2025 № 667 «Про затвердження стандарту медичної допомоги “Нудота і блювання під час вагітності. Надмірне блювання вагітних”». Київ; 2025.
42. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді”». Київ; 2022.
43. Наказ МОЗ України від 26.01.2022 № 170 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Фізіологічні пологи”». Київ; 2022.
44. Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю. Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2021;4(88):52–59.
45. Носенко О.М., Демидчик Р.Я. Статус вітаміну D у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації. *Вісник морської медицини*. 2023;4(101):50–56.

46. Пахаренко Л.В. За матеріалами телемосту «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини». *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;3(82):10–16.
47. Перепелюк Т.Д. Аборти – психологічний стан жінки та вплив на наступну вагітність. *Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Психологія*. 2023;(3):59–62.
48. Печеряга С.В., Плантаус І.В. Патогенетичні аспекти варикозної хвороби у вагітних. У: *Modern Research in World Science*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Львів; 2022.
49. Пилипчук І.С. Особливості морфофункціональних змін плаценти при цитомегаловірусній інфекції у вагітної та наслідки для плода. У: *Актуальні питання розвитку сучасної науки та освіти*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Львів; 2021. С. 9–10.
50. Пирогова В.І., Шурпяк С.О. Синдром втрати плода: від науки до практики. *Здоров'я України*. 2014;(1, Акушерство):16–17.
51. Поладич І.В., Говсеєв Д.О. Вплив вітаміну D на розвиток акушерських ускладнень. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;2(81):8–13.
52. Посохова С., Широка А., Кучеренко О. Рання затримка росту плода у вагітних з гіпертензивними розладами. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2023;1(51):40–55.
53. Сіліна Н.К., Титова Т.А., Сіліна Т.М. Сучасний погляд на психо-соціальні аспекти збереження репродуктивного здоров'я жінок з втратами вагітності. У: *Proceedings of III International Scientific and Practical Conference*. 2023. С. 1–4.
54. Таран О.А., Демянюк С.В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;4(83):104–108.
55. Таран О.А., Демянюк С.В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та

тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;2(81):14–18.

56. Таран О.А., Демянюк С.В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на преконцепційному етапі. *Український журнал перинатології і педіатрії*. 2025;1(101):24–30.

57. Таран О.А., Коньков Д.Г., Булавенко О.В., Лобастова Т.О., Малініна О.В., Гомон Н.М., Пивнюк І.В. Альтернативна терапія клімактеричних вегетативних розладів у жінок з урахуванням метаболічного статусу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;(69):80–88.

58. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Фурман О.В., Коньков Д.Г. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;1(39):38–44.

59. Ус І.В., Жук С.І., Корольова Д.С., Платонов О.М., Царик Ю.О. Тромбоцитарний гемостаз за реалізації плацентарної дисфункції. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;(6):6–12.

60. Франчук У.Я., Хміль С.В., Маланчук Л.М. Особливості змін ліпідного профілю та системи гемостазу в жінок із помірною прееклампсією на тлі метаболічного синдрому. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;(1):167–172.

61. Яремчук О.З., Посохова К.А., Кліщ І.М., Корда М.М. Антифосфоліпідний синдром: монографія. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. 240 с.

62. Abrampah NAM, Okwaraji YB, You D, Hug L, Maswime S, et al. Global stillbirth policy review – outcomes and implications ahead of the 2030 Sustainable Development Goal agenda. *Int J Health Policy Manag*. 2023;12:7391.

63. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. doi:10.3390/jcm11030675

64. Ambati A, Erkan D. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25:35.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97–e109.
67. American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2020;113(3):533–535.
68. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, Markovic M, Kuebler WM, Erben RG. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol.* 2014;28(1):53–64.
69. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod.* 2018;33(4):654–665. doi:10.1093/humrep/dey029
70. Arnouts L, et al. The value of sFlt-1/PlGF ratio in placental dysfunction. *AJOG MFM.* 2025;7:100982.
71. Asmis L, Hellstern P. Thrombophilia testing—A systematic review. *Clin Lab.* 2023;69(4):670.
72. Atallah A, Sarda MN, McCarey C, Massardier J, Huissoud C. Endothelial glycocalyx: the missing link between angiogenic imbalance in preeclampsia and systemic inflammation in HELLP syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;15(4).
73. Bahniy L, Heryak S, Bahniy N, Kuchmii V. The role of fibrinolytic activity of blood plasma in the development of obstetric complications in overweight pregnant women with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a prospective cohort study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2024;51(5):121.

74. Bahraini M, Fazeli A, Dorgalaleh A. Laboratory diagnosis of activated protein C resistance and factor V Leiden. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(8):1067–1083. doi:10.1055/s-0043-1770773
75. Bailey HD, Adane AA, White SW, Farrant BM, Shepherd CCJ. Severe maternal morbidity following stillbirth in Western Australia 2000–2015: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(4):1175–1187.
76. Barbhaiya M, Zuily S, Erkan D. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1258–1270.
77. Bedaiwy MA, Fayek B, Yang EC, Iews MS, Elgendi M, Abdelkareem AO, Abdellah AH, Liu YD, Jones A, Mayer U, Abdel Hafez FF. Prevalence, causes, and impact of non-visualized pregnancy losses in a recurrent pregnancy loss population. *Hum Reprod.* 2023;38(5):830–839. doi:10.1093/humrep/dead040
78. Bilardi JE, Temple-Smith M. We know all too well the significant psychological impact of miscarriage and recurrent miscarriage: so where is the support? *Fertil Steril.* 2023;120(5):937–939.
79. Bobdiwala S, Kyriacou C, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Al-Memmar M, et al. Evaluating cut-off levels for progesterone, beta human chorionic gonadotropin and beta human chorionic gonadotropin ratio to exclude pregnancy viability in women with a pregnancy of unknown location: a prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;101(1):46–55. doi:10.1111/aogs.14295
80. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, et al. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(4):CD008189.
81. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, Nelson-Piercy C. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19(1):58–64. doi:10.1177/0961203309347794
82. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep.* 2023;13:14321.

83. Bueno-Pereira TO, Bertozzi-Matheus M, Zampieri GM, Abbade JF, Cavalli RC, Nunes PR, Sandrim VC. Markers of endothelial dysfunction are attenuated by resveratrol in preeclampsia. *Antioxidants*. 2022;11(11):2111.
84. Bujold E, Rolnik DL, Poon L, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;233(3):e91–e93.
85. Cherian I, Ng KYB, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep*. 2021;11. doi:10.1038/s41598-021-86445-2.
86. Christodoulou E, Bobdiwala S, Kyriacou C, Farren J, Mitchell-Jones N, Ayim F, et al. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a 104 multicentre cohort study. *BJOG*. 2021;128(3):552–562. doi:10.1111/1471-0528.16497.
87. Chu J, Gallos I, Tobias A, Robinson L, Kirkman-Brown J, Dhillon-Smith R, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. *Reprod Health*. 2019;16(1):106. doi:10.1186/s12978-019-0769-7
88. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(1):65–80. doi:10.1093/humrep/dex326
89. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memmar M, Brewin J, Abrahams VM, Quenby S. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675–1682. doi:10.1016/S0140-6736(21)00681-4
90. Davis S, Pandor A, Sampson F, Hamilton J, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Goodacre S. Estimating the value of future research into thromboprophylaxis for women during pregnancy and after delivery: a value of information analysis. *J Thromb Haemost*. 2024;22:1–22.
91. Demianiuk S.V., Taran O.A. Clinical experience of L-arginine use for preconception management in patients with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia. *Abstracts of the XIV International scientific and practical conference*

“*Current topics of science development and their implementation*”. Sofia, Bulgaria, April 7-9, 2025, pp. 63-64.

92. Demianiuk S.V., Taran O.A. Enhancing approaches for managing women with pregnancy loss syndrome and high-risk thrombophilia during the preconception period. *Abstracts of the XIII International scientific and practical conference “Science and new technologies: problems and ways to solve them”*. Rotterdam, Netherlands, March 31 – April 2, 2025, pp. 97-99.

93. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women with obesity in pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019;126(3):e62–e106. doi:10.1111/1471-0528.15386

94. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(4):CD013792.

95. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevé YB, Maheshwari A, Coomarasamy A; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Subclinical hypothyroidism and antithyroid autoantibodies in women with subfertility or recurrent pregnancy loss: Scientific Impact Paper No. 70. *BJOG*. 2022;129(12):e75–e88.

96. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi:10.1038/s41572-020-00228-z

97. Dinçgeç B, Özgen G, Özgen L. Can first trimester vitamin D levels predict adverse maternal outcomes in patients who do not take vitamin D supplements? *Eur Res J*. 2024;10(5):474–481.

98. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517–524. doi:10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca

99. Du Fossé NA, van der Hoorn MP, de Koning R, et al. *Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss*. *Fertil Steril*. 2022;117:144–152

100. Dubossarskaya ZM, Duka YM. Place of thrombophilia in structure of the syndrome of pregnancy loss. *Tavrycheskyi Medytsynsko-Byolohycheskyi Vestnyk*. 2011;14(3):75–77.
101. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1).
102. Facchinetti F, et al. L-arginine supplementation in pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34:246–253.
103. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103–2117.
104. Farren J, Jalnbrand M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(1):141–148. doi:10.1002/uog.23147
105. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Reproductive outcome after early miscarriage: comparing vaginal misoprostol treatment with expectant management in a planned secondary analysis of a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(1):100–106. doi:10.1002/uog.24769
106. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Shehata H, et al. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161:3–16.
107. Floridon C, Nielsen O, Hølund B, Sweep F, Sunde L, Thomsen SG, Teisner B. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta*. 2000;21(8):754–762. doi:10.1053/plac.2000.0573
108. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Borghi C, Cicero AFG. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of

randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1742–1752. doi:10.1016/j.clnu.2019.06.018

109. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33:829–837.

110. Galyfos G, Chamzin A, Charalampopoulos G, Liasis N, Sigala F, Filis K. Direct oral anticoagulants for deep vein thrombosis among patients with hereditary thrombophilia—A cohort study. *Phlebology.* 2023;38(9):599–604.

111. Gao T, Wang L, Wang B, Yin R, Qian L, Zhai A, et al. Superiority of a combined antithrombin and activated protein C model for predicting coagulopathy and mortality in pneumonia-related sepsis: a prospective cohort study. *Thromb Res.* 2025;256:109537.

112. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):23–31. doi:10.1097/AOG.0000000000000343

113. Genovese HG, McQueen DB. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2023;120(5):934–936.

114. Gerovasili E, Sarantaki A, Bothou A, Deltsidou A, Dimitrakopoulou A, Diamanti A. The role of vitamin D deficiency in placental dysfunction: a systematic review. *Metab Open.* 2025;25:100350.

115. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133. doi:10.1093/humupd/dmv041

116. Gonçalves CCRA, Feitosa BM, Cavalcante BV, Lima ALGDSB, de Souza CM, Joventino LB, Cavalcante MB. Obesity and recurrent miscarriage: the interconnections between adipose tissue and the immune system. *Am J Reprod Immunol.* 2023;90(3):e13757.

117. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22748. doi:10.1038/s41598-021-02182-6

118. Grandone E, Piazza G. Thrombophilia, inflammation, and recurrent pregnancy loss: a case-based review. *Semin Thromb Hemost.* 2021;39(1–2):62–68.
119. Grant WB, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Cheng RZ. Vitamin D: evidence-based health benefits and recommendations for population guidelines. *Nutrients.* 2025;17(2):277.
120. Harty T, Trench M, Keegan O, O’Donoghue K, Nuzum D. The experiences of men following recurrent miscarriage in an Irish tertiary hospital: a qualitative analysis. *Health Expect.* 2022. doi:10.1111/hex.13452
121. Hasan R, Olshan AF, Herring AH, Savitz DA, Siega-Riz AM, Hartmann KE. Self-reported vitamin supplementation in early pregnancy and risk of miscarriage. *Am J Epidemiol.* 2009;169(11):1312–1318. doi:10.1093/aje/kwp050
122. Helle N, Niinimäki M, Linnakaari R, But A, Gissler M, Heikinheimo O, Mentula M. National register data are of value in studies on miscarriage—validation of the healthcare register data in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(11):1245–1252. doi:10.1111/aogs.14445
123. Heydarifard Z, Zadheidar S, Yavarian J, Shatizadeh Malekshahi S, Kalantari S, Mokhtari-Azad T, Shafiei-Jandaghi NZ. Potential role of viral infections in miscarriage and insights into the underlying molecular mechanisms. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022;62(2):54–67.
124. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: a Society of Gynecologic Oncology evidence-based review and recommendation. *Gynecol Oncol.* 2021;163(3):605–613. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.003
125. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, Alkema L. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet.* 2021;398(10302):772–785.
126. Humphries B, León-García M, Bates SM, Guyatt G, Eckman MH, D’Souza R, Xie F. Decision analysis in shared decision making for thromboprophylaxis during pregnancy (DASH-TOP): a sequential explanatory mixed-methods pilot study. *BMJ Evid Based Med.* 2023;28(5):309–319.

127. Izhar R, Husain S, Muhammad Ahmad T, Ala SH, Rahila I, Husain S, et al. Triaging women with pregnancy of unknown location: evaluation of protocols based on single serum progesterone, serum hCG ratios, and model M4. *J Reprod Infertil*. 2022;23(2):107–113. doi:10.18502/jri.v23i2.8995
128. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of miscarriage. *Lancet*. 2023.
129. Jiang Y, Wang L, Wang B, Shen H, Wu J, He J, et al. Reproductive outcomes of natural pregnancy after hysteroscopic septum resection in patients with a septate uterus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100762.
130. Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, Gottschalk I, Faschingbauer F, Schneider MO, Ganzenmueller T, Hamprecht K. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):560–567.
131. Kaiser J, Branch DW. Recurrent pregnancy loss: generally accepted causes and their management. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):464–473. doi:10.1097/GRF.0000000000000214
132. Kerns JL, et al. Society of Family Planning clinical recommendation: management of hemorrhage at the time of abortion. *Contraception*. 2024;129:110292.
133. Kirovakov Z, Petkova E. Impact of vitamin D deficiency on pregnancy outcomes: can we manage it effectively? *J Biomed Clin Res*. 2025;18:271–281.
134. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, Henslee JG, Laffler TG, Huff JB, Kruskall MS, Wong G, Bauer KA. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(1):68–75.
135. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard O, et al. Chance of live birth: a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36:1065–1073.

136. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2003;21(7):1221–1228.
137. Kostiuk LL, Palacios C, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD008873. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub5.
138. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(5):558–563. doi:10.1001/archinte.164.5.558
139. Krause BJ, Hanson MA, Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta*. 2011;32(11):797–805. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.025
140. Ledger WL. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG*. 2016;123(2):223. doi:10.1111/1471-0528.13815
141. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213–1229.
142. Magnus MC, Morken NH, Wensaas KA, Wilcox AJ, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. *BMJ*. 2019;364:1869.
143. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465.
144. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(4):323–328. doi:10.22074/ijfs.2024.2016433.1580

145. Natenzon A, McFadden P, DaSilva-Arnold SC, Zamudio S, Illsley NP. Diminished trophoblast differentiation in early onset preeclampsia. *Placenta*. 2022;120:25–31. doi:10.1016/j.placenta.2022.01.004
146. Oliveira ECF, Praça MSL, Garcia GMP, Cavallo IKD. Recurrent pregnancy loss: reviewing therapeutic approaches. *Hum Reprod Arch*. 2022;37:e000721
147. Padrnos, L., & Gangaraju, R. (2024). Inherited thrombophilia and recurrent miscarriage: Is there a role for anticoagulation during pregnancy? *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 2024(1), 672–677.
148. Papapanagiotou, A., Daskalaki, M. A., Gargalionis, A. N., Margoni, A., Domali, A., Daskalakis, G., & Papavassiliou, A. G. (2025). The role of angiogenetic factors in preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10431
149. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; TREATS Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171–196.
150. Rodgers SK, Horrow MM, Doubilet PM, et al. A lexicon for first-trimester US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference recommendations. *Radiology*. 2024;312(2).
151. Rolnik DL, Wright D, Nicolaides KH. Aspirin discontinuation in high-risk preeclampsia: the role of vascular vs placental factors—authors' reply. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(5):e187.
152. Rosendaal FR, Preston FE, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. (1996). Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 348 (9032): 913-916. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04125-6.
153. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a). London: RCOG; 2015.

154. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first- and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. London: RCOG; 2011.
155. Saad A, Safarzadeh M, Shepherd M. Anticoagulation regimens in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023;50(1):241–249.
156. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5–13.
157. Scarrone M, et al. Low-molecular-weight heparin in unexplained recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14:62949. doi:10.1038/s41598-024-62949-5
158. Scioscia M, Siwetz M, Robillard PY, Brizzi A, Huppertz B. Placenta and maternal endothelium during preeclampsia: disruption of the glycocalyx explains increased inositol phosphoglycans and angiogenic factors in maternal blood. *J Reprod Immunol.* 2023;160:104161.
159. Shennan AH, Story L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG.* 2022;129:1178–1210.
160. Sidorova I, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2114.
161. Sikes L, Charles K, Antigua A, Patel R, Imboywa S, Cherian P. Anti-factor Xa level monitoring for enoxaparin prophylaxis and treatment in high-risk patient groups. *HCA Healthc J Med.* 2023;4(2):105.
162. Silver RM, Branch DW. Recurrent pregnancy loss: epidemiology, causes, and treatment. *Obstet Gynecol.* 2022;139(4):645–656.
163. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14–20. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c88918

164. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Temming L, Mikhail E; SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #65: Transabdominal cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228:B2–B10.
165. Stanciakova L, Dobrotova M, Holly P, Zolkova J, Vadelova L, Skornova I, Stasko J. How can secondary thromboprophylaxis in high-risk pregnant patients be improved? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296211070004.
166. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154–164. doi:10.1007/s11239-015-1316-1
167. Suker A, Li Y, Robson D, Marren A, et al.; Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial Evidence (ACCEPT). Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024: Part I. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2024;64(5):432–444.
168. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M, et al. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022;118(1):111–122. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.04.017
169. Tao JJ, Adurty S, D’Angelo D, DeSancho MT. Management and outcomes of women with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(4):751–759.
170. Tarleton JL, Benson LS, Moayedi G, et al. Society of Family Planning Clinical Recommendation: medication management for early pregnancy loss. *Contraception.* 2024.
171. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines. *J Perinat Med.* 2022;50(6):796–813.
172. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023 Jul 1;8(7):674–83. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312.

173. United Nations Children's Fund (UNICEF). SitAn 2024: Situation analysis of children in Ukraine. New York: UNICEF; 2024.
174. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Standing up for stillbirth: current estimates and key interventions. New York: UNICEF; 2024.
175. Van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, Goddijn M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356–367. doi:10.1093/humupd/dmz048
176. Van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody-positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:322–329.
177. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, et al. Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art. *J Clin Med*. 2021;10(4):869.
178. Wang F, Jia W, Fan M, Shao X, Li Z, Liu Y, Wang YL. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021;19(2):208–222.
179. Warren BB, Moyer GC, Manco-Johnson MJ. Hemostasis in the pregnant woman, the placenta, the fetus, and the newborn infant. *Semin Thromb Hemost*. 2023;49(4):319–332.
180. Wesselink AK, Wise LA, Hatch EE, Mikkelsen EM, Savitz DA, Kirwa K, Rothman KJ. A prospective cohort study of seasonal variation in spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2022;33(3):441–448.
181. Winterstein AG, Thai TN, Nduaguba S, Smolinski NE, Wang X, Sahin L, Rasmussen SA. Risk of fetal or neonatal death or neonatal intensive care unit admission associated with gadolinium magnetic resonance imaging exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(4):465.e1–465.e12.

182. World Health Organization. Improving maternal and newborn health and survival and reducing stillbirth: progress report 2023. Geneva: WHO; 2023.
183. World Health Organization. Maternal and perinatal death surveillance and response: materials to support implementation. Geneva: WHO; 2021.
184. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016. 152 p.
185. Wu X, Wei C, Chen R, Yang L, Huang W, Huang L, Gou Z. Fetal umbilical artery thrombosis: prenatal diagnosis, treatment and follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):225.
186. Xing Y, Wen L, Zhang J, Li H, Ma J. Angiogenic markers could predict adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Med.* 2022;22(4):605–612. doi:10.1007/s10238-021-00764-2
187. Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM, et al. Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27(10):1679–1686.
188. Youssef A, Lashley L, Dieben S, Verburg H, van der Hoorn ML. Defining recurrent pregnancy loss: associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses. *Reprod Biomed Online.* 2020 Oct;41(4):679-685. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.016. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32811769.
189. Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
190. Zur RL, McLaughlin K, Aalto L, Jiang Y, Huszti E, Parks WT, Kingdom JC. Phenotypes of maternal vascular malperfusion placental pathology and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2024;131(11):1515–1523.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Демянюк, С.В. (2024). Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 4(100), 29-34.

2. Демянюк, С.В. (2025). Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(29), 60-63.

3. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Дослідження ефективності преконцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2(81), 14-18.

Таран О.А. – брала участь в аналізі, організації та перевірці даних дослідження та в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

4. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на преконцепційному етапі. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 1(101), 24-30.

Таран О.А. – брала участь в концептуалізації дослідження.

5. Таран, О.А., Демянюк, С.В. (2025). Досвід застосування L-аргініну для преконцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 4(83), 104-108.

Таран О.А. – брала участь в адмініструванні проекту.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Демянюк С.В., Таран О.А. Фармацевтичні підходи до лікування тромбофілії з метою профілактики синдрому втрати плода в клінічній практиці. *Матеріали I науково-практичної конференції «Фарміновації: від освітнього процесу до наукових досягнень»*. Вінниця, 3-4 грудня 2024 р., С. 164-165.

Таран О.А. – брала участь в організації методології дослідження, написанні тез.

7. Демянюк С.В. Персоніфікована тактика доконцепційного ведення жінок із синдромом втрати плода та порушеннями системи гемостазу. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*. Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.

8. Демянюк С.В. Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода та гемостазіологічними порушеннями низького ризику. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою»*, ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., С. 12-13.

9. Demianiuk S.V., Taran O.A. Clinical experience of L-arginine use for preconception management in patients with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia. *Abstracts of the XIV International scientific and practical conference “Current topics of science development and their implementation”*. Sofia, Bulgaria, April 7-9, 2025, pp. 63-64.

Таран О.А. – брала участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

10. Demianiuk S.V., Taran O.A. Enhancing approaches for managing women with pregnancy loss syndrome and high-risk thrombophilia during the preconception period. *Abstracts of the XIII International scientific and practical conference “Science and new technologies: problems and ways to solve them”*. Rotterdam, Netherlands, March 31 – April 2, 2025, pp. 97-99.

Таран О.А. – брала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

Апробація результатів дисертації:

- XX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2023» (м. Вінниця, 2023 р., офлайн формат) – *доповідь*
- Науково-практична конференція «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень» (м. Вінниця, 3-4 грудня 2024 р., офлайн формат) – *доповідь*
- XXIX Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., онлайн формат) – *доповідь*
- IX Наукова конференція молодих учених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025» (м. Вінниця, 19 травня 2025 р., офлайн формат) – *доповідь*
- Науково-практична конференція «Збереження здоров'я жінки» (2-3 травня 2025 р., онлайн формат) – *доповідь*
- Науково-практична конференція «Бути жінці здоровою – це природно» (6-7 грудня 2025 р., онлайн формат) – *доповідь*
- VIII Міжнародний Конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» (2-3 квітня 2025 р.) – *стендова доповідь*

ДОДАТОК Б-1



Погоджено Затверджую
 Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи
 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
 Пирогова Пирогова
 Василь ПОГОРІЛИЙ Інна АНДРУШКО
(підпис) (Ім'я Прізвище) (підпис) (Ім'я Прізвище)
 «17» грудня 2025 р. «15» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Актуальність дослідження: Попри значні досягнення сучасного акушерства в дослідженні чинників перинатальних втрат і патологій, роль гемостазіологічних порушень у вагітних залишається недостатньо вивченою. Особливо актуальним це питання стає на фоні стійкого зниження рівня народжуваності та збільшення частоти репродуктивних втрат. Синдром втрати плода у пацієнток із порушеннями системи гемостазу є одним із найскладніших міждисциплінарних станів, що охоплює спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. Важливим є той факт, що гемостазіологічні порушення рідко існують ізольовано — у більшості випадків вони поєднуються з іншими модифікованими та немодифікованими факторами ризику, які значно підсилюють патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Центральним патогенетичним механізмом у цих пацієнток виступає ендотеліальна дисфункція, що сприяє мікротромбозам, порушенню плацентарної перфузії та, відповідно, втраті плода. Сучасний підхід до ведення таких пацієнток вимагає індивідуалізованої стратегії, що враховує не лише тип і тяжкість гемостазіологічних порушень, а й супутні фактори ризику. Комплексна оцінка цих параметрів є основою для точного прогнозування ризиків та формування персоналізованої системи профілактики репродуктивних втрат.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі (лекції, практичні заняття, науково-дослідницька діяльність студентів і лікарів-інтернів).

Суть впровадження: У навчальний процес кафедри інтегровано результати дослідження щодо факторів ризику синдрому втрати плода та їхнього впливу на тактику ведення пацієнток. Запропоновано оновлений алгоритм прекоцепційної оцінки, який включає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитний стан та анемію, визначення ІМТ та корекцію ожиріння, виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. До навчальних матеріалів додано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції за допомогою розрахунку ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та маркерів гемостазу з подальшою стратифікацією ризиків. Доповнення наявних рекомендацій для жінок групи ризику включенням у програму прекоцепційної підготовки препарату фолієвої кислоти 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком) 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів *de novo*, аномалій пологової діяльності.

Акцентовано необхідність індивідуалізованої підготовки до вагітності з корекцією виявлених порушень, що дозволяє підвищити ефективність профілактики репродуктивних втрат у клінічній практиці.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 7 від «10.12.2025 р.»

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри акушерства та гінекології №1, доктор мед. наук, професор Григорій ЧАЙКА.



ДОДАТОК Б-2

Погоджено Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи
 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

 Василь ПОГОРІЛИЙ  Інна АНДРУШКО

(підпис) (Ім'я Прізвище) (підпис) (Ім'я Прізвище)

«17» лютого 2025 р. «15» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра акушерства та гінекології №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Актуальність дослідження: Попри значні досягнення сучасного акушерства в дослідженні чинників перинатальних втрат і патологій, роль гемостазіологічних порушень у вагітних залишається недостатньо вивченою. Особливо актуальним це питання стає на фоні стійкого зниження рівня народжуваності та збільшення частоти репродуктивних втрат. Синдром втрати плода у пацієнок із порушеннями системи гемостазу є одним із найскладніших міждисциплінарних станів, що охоплює спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. Важливим є той факт, що гемостазіологічні порушення рідко існують ізольовано — у більшості випадків вони поєднуються з іншими модифікованими та немодифікованими факторами ризику, які значно підсилюють патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Центральним патогенетичним механізмом у цих пацієнок виступає ендотеліальна дисфункція, що сприяє мікротромбозам, порушенню плацентарної перфузії та, відповідно, втраті плода. Сучасний підхід до ведення таких пацієнок вимагає індивідуалізованої стратегії, що враховує не лише тип і тяжкість гемостазіологічних порушень, а й супутні фактори ризику. Комплексна оцінка цих параметрів є основою для точного прогнозування ризиків та формування персоналізованої системи профілактики репродуктивних втрат.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі (лекції, практичні заняття, науково-дослідницька діяльність студентів і лікарів-інтернів).

Суть впровадження: У навчальний процес кафедри інтегровано результати дослідження щодо факторів ризику синдрому втрати плода та їхнього впливу на тактику ведення пацієнок. Запропоновано оновлений алгоритм прекоцепційної оцінки, який включає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитний стан та анемію, визначення ІМТ та корекцію ожиріння, виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. До навчальних матеріалів додано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції за допомогою розрахунку ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та маркерів гемостазу з подальшою стратифікацією ризиків. Доповнення наявних рекомендацій для жінок групи ризику включенням у програму прекоцепційної підготовки препарату фолієвої кислоти 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефоліком) 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів *de novo*, аномалій пологової діяльності.

Акцентовано необхідність індивідуалізованої підготовки до вагітності з корекцією виявлених порушень, що дозволяє підвищити ефективність профілактики репродуктивних втрат у клінічній практиці.

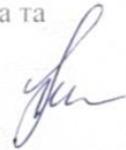
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 4 від «10» листопада 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри акушерства та гінекології №2, доктор мед. наук, професор Ольга БУЛАВЕНКО.



ДОДАТОК Б-3

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'я Медичний центр
ГОВ «Гіномед +»



Марія ГОРА

(Ім'я Прізвище)

2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагоме місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даній категорії пацієток є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієток репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню частоти плацентарної

дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів de novo та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

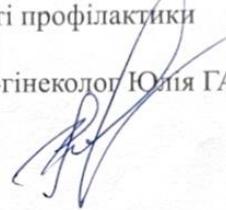
Обговорено та затверджено на засіданні відділення жіночої консультації медичного центру ТОВ «Інномед – Пологовий будинок»: протокол № 1 від «3» грудня 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: лікар акушер-гінеколог Юлія ГАРНЕЦЬ.



ДОДАТОК Б-4



Затверджую

Медичний директор Вінницького
обласного перинатального центру
КНП "ВОКЛ ім.М.І.Пирогова ВОР
Василь СТОЙКА

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

29 грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу відіграють суттєву роль у структурі причин перинатальних втрат і є одним із ключових чинників розвитку акушерських ускладнень на різних етапах гестації. Попри

значну кількість наукових досліджень, проблема їхнього впливу на перебіг вагітності та формування синдрому втрати плода залишається актуальною й потребує подальшого узагальнення з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями становить складний міждисциплінарний патологічний комплекс, що охоплює спадкові й набуті тромбофілії, стани гіперкоагуляції, імунні порушення та дисрегуляцію мікроциркуляторного русла. У більшості клінічних спостережень гемостазіологічні зміни мають комбінований характер і поєднуються з іншими модифікованими та немодифікованими факторами ризику, що підсилюють їх негативний вплив на функціонування плацентарного комплексу. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ускладнень вагітності в цієї категорії пацієток є ендотеліальна дисфункція, яка зумовлює утворення мікротромбозів, порушення плацентарної перфузії та формування плацентарної недостатності з подальшим підвищенням ризику втрати плода. Сучасні підходи до ведення пацієток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень мають базуватися на принципах індивідуалізованої тактики з урахуванням характеру й ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка цих параметрів є основою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну діяльність закладу охорони здоров'я впроваджено результати проведеного дослідження, спрямовані на ідентифікацію факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі оптимальної тактики ведення жінок репродуктивного віку. Розроблено й застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційного обстеження, який включає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани й анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла та ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекційних захворювань. У практичну роботу лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення показників ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та параметрів системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Розширення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику за рахунок включення до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінералів із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зменшенню частоти плацентарної дисфункції, затримки

росту плода, гіпертензивних розладів de novo та порушень пологової діяльності. Використання індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки жінок із корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат і сприяє покращенню перинатальних результатів у клінічній практиці.

Обговорено та затверджено на засіданні відділення жіночої консультації Вінницького обласного перинатального центру КНП "ВОКЛ

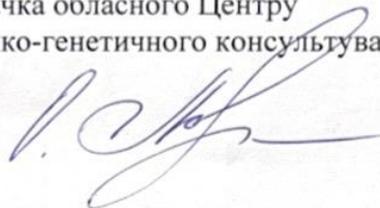
ім.М.І.Пирогова ВОР: протокол № 13 від 12/12 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувачка обласного Центру планування сім'ї, репродукції людини і медико-генетичного консультування, доктор філософії, Оксана ЛАСТОВЕЦЬКА.



ДОДАТОК Б-5

Затверджую



Заступник медичного директора
КНП «Вінницька міська клінічна
лікарня №1»

Олена АСТАХОВА

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагомe місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим

чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даній категорії пацієнок є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієнок із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієнок репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню

частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів de novo та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до преконцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

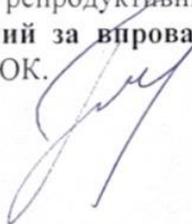
Обговорено та затверджено на засіданні відділення жіночої КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок №1» протокол № 1 від «19» грудня 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувачка жіночою консультацією, Алла БОРИСЮК.



ДОДАТОК Б-6

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'я
Медичний центр
БСЗ «Ціломед – Материнство та
Педіатрія» ЧЕЧУГА



(Ім'я Прізвище)

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагоме місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даній категорії пацієнток є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієнток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієнток репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно

активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів de novo та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

Обговорено та затверджено на засіданні відділення жіночої консультації медичного центру ТОВ «Інномед – Материнство та дитинство»:

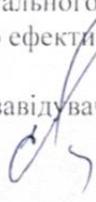
протокол № 1 від «10» 12 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувачка жіночою консультацією, доктор мед. наук, Олена НОЧВИНА.



ДОДАТОК Б-7

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'я
КНП "ВОКМРЦВВРЗН ВОР"



Тетяна КОРЗУН

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

«12»

зрудня

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60–63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагомe місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах

гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієток із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даній категорії пацієток є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієток репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних

розладів de novo та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

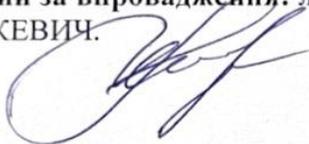
Обговорено та затверджено на засіданні поліклінічного відділення КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР» протокол № 1
від «12» 12 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: лікар акушер-гінеколог, к.мед.н.,
Богдана МАРКЕВИЧ.



ДОДАТОК Б-8

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'яМедичний центр
ТОВ «Інномед – Пологовий
будівник»

Сергій ЧЕЧУГА

(Ім'я Прізвище)

16 грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60–63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності преконцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на преконцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для преконцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагомe місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даної категорії пацієнток є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієнток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієнток репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400

мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів de novo та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

Обговорено та затверджено на засіданні відділення жіночої консультації медичного центру ТОВ «Інномед – Пологовий будинок»: протокол № 1 від «01» 12 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: завідувачка жіночою консультацією, доктор мед. наук, Олена НОЧВИНА.



ДОДАТОК Б-9

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'я
Медичний центр ТОВ «Ремедіум»

Ольга БУДАВЕНКО
(підпис) (Ім'я Прізвище)

«10» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Синдром втрати плода у пацієнок із гемостазіологічними порушеннями: прогнозування та профілактика.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Демянюк Світлана Валеріївна, кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Демянюк С. В. Значення тромбофілії як фактора ризику синдрому втрати плода. Український журнал перинатології і педіатрії. 2024. № 4(100). С. 29–34. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).2934.
2. Демянюк С. В. Роль вітаміну D у розвитку синдрому втрати плода: первинні результати когортного дослідження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2025. Т. 29, № 1. С. 60–63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-09.
3. Таран О. А., Демянюк С. В. Дослідження ефективності прекоцепційної підготовки в жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. № 2(81). С. 14–18. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.
4. Таран О. А., Демянюк С. В. Оптимізація тактики ведення жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями високого ризику в анамнезі на прекоцепційному етапі. Український журнал перинатології і педіатрії. 2025. № 1(101). С. 24–30. DOI: 10.15574/PP.2025.1(101).2430.
5. Таран О. А., Демянюк С. В. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025. (4), 104–108. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2025.335432.

Актуальність дослідження: Порушення системи гемостазу посідають вагомe місце у структурі причин перинатальних втрат і є важливим

чинником формування акушерських ускладнень на різних термінах гестації. Незважаючи на наявність численних досліджень, питання їхнього впливу на перебіг вагітності та розвиток синдрому втрати плода залишається актуальним і потребує подальшої систематизації з позицій сучасної доказової медицини. Синдром втрати плода у пацієнток із гемостазіологічними порушеннями є складним міждисциплінарним станом, що включає спадкові та набуті тромбофілії, гіперкоагуляційні стани, імунні дисфункції та порушення регуляції мікроциркуляції. У більшості клінічних випадків гемостазіологічні порушення мають поєднаний характер та асоціюються з іншими модифікованими і немодифікованими факторами ризику, що посилюють їх патогенетичний вплив на плацентарний комплекс. Провідним патогенетичним механізмом у розвитку ускладнень вагітності в даної категорії пацієнток є ендотеліальна дисфункція, яка сприяє формуванню мікротромбозів, порушенню плацентарної перфузії та розвитку плацентарної недостатності з подальшим ризиком втрати плода. Сучасна тактика ведення пацієнток із синдромом втрати плода на тлі гемостазіологічних порушень повинна ґрунтуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу та ступеня порушень системи гемостазу, супутніх факторів ризику та стану ендотеліальної функції. Комплексна оцінка зазначених показників є підставою для обґрунтованого прогнозування акушерських ризиків і впровадження персоналізованих профілактичних та лікувальних заходів у клінічну практику.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі при проведенні лекцій, практичних занять, науково-дослідницької діяльності студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів системи післядипломної освіти.

Суть впровадження: У клінічну практику закладу охорони здоров'я впроваджено результати дослідження, що стосуються визначення факторів ризику синдрому втрати плода та їх урахування при виборі тактики ведення пацієнток репродуктивного віку. Запропоновано та застосовано удосконалений алгоритм прекоцепційної оцінки, який передбачає обов'язковий скринінг на дефіцит вітаміну D, залізодефіцитні стани та анемію, оцінку індексу маси тіла з подальшою корекцією надлишкової маси тіла й ожиріння, а також виявлення хронічних запальних процесів і перенесених інфекцій. У практичну діяльність лікарів інтегровано рекомендації щодо оцінки ендотеліальної функції шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин та показників системи гемостазу з подальшою стратифікацією акушерських ризиків. Доповнення стандартних рекомендацій для жінок групи підвищеного ризику включенням до програм прекоцепційної підготовки фолієвої кислоти в дозі 400 мкг, комплексу вітамінів і мінеральних речовин із біологічно активною формою фолату четвертого покоління (Кватрефолік) у дозі 400 мкг, вітаміну D (холекальциферолу) та L-аргініну сприяє зниженню частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, гіпертензивних розладів de

пово та порушень пологової діяльності. Застосування індивідуалізованого підходу до преконцепційної підготовки жінок з корекцією виявлених порушень підвищує ефективність профілактики репродуктивних втрат та покращує перинатальні результати в умовах клінічної практики.

Обговорено та затверджено на засіданні медичного центру

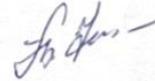
ТОВ "Ремедівін": протокол № 1 від «10» 12 2025 р.

Початок впровадження: грудень 2025 року.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Впровадження удосконалених навчальних матеріалів сприяє підвищенню рівня підготовки майбутніх лікарів, оптимізації клінічних рішень та зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із гемостазіологічними порушеннями. Опосередковано це сприяє покращенню показників материнського та перинатального здоров'я, зменшенню витрат на лікування ускладнень та підвищенню ефективності профілактики репродуктивних втрат.

Відповідальний за впровадження: лікар акушер-гінеколог Тетяна ФОМІНА.



ДОДАТОК В

Ретроспективне дослідження

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова
Кафедра акушерства і гінекології №1

АНКЕТА №

ПАСПОРТНІ ТА ДЕМОГРАФІЧНІ ДАНІ

1. ПІБ _____
2. Вік _____ років
3. Соціальний стан: 1 — робітниця, 2 — службовка, 3 — домогосподарка, 4 — учениця, 5 — студентка
4. Освіта: 1 — початкова, 2 — середня, 3 — вища
5. Сімейний стан: 0 — незаміжня, 1 — заміжня
6. Місце проживання: 1 — місто, 2 — село, 3 — селище
7. Категорія:
 - 1 — жінка, що народжує вперше, віком < 18 років;
 - 2 — жінка, що народжує вперше, віком 18–35 років;
 - 3 — жінка, що народжує вперше, віком > 35 років;
 - 4 — жінка, що народжує повторно, віком < 18 років;
 - 5 — жінка, що народжує повторно, віком 18–35 років;
 - 6 — жінка, що народжує повторно, віком > 35 років

ОБ'ЄКТИВНІ ДАНІ

8. ІМТ: 1 — < 18,5 (недостатня маса тіла), 2 — 18,5–24,9 (норма), 3 — 25,0–29,9 (надмірна маса тіла), 4 — ≥ 30 (ожиріння)
Зріст, см _____ Маса тіла, кг _____

ДАНІ АНАМНЕЗУ ЖИТТЯ

9. Перенесені дитячі захворювання: 0 — не було, 1 — кір, 2 — вітряна віспа, 3 — краснуха, 4 — скарлатина, 5 — паротит.

10. Перенесені екстрагенітальні захворювання до вагітності:

10.1. Захворювання сечовивідної системи: 0 — не було, 1 — рецидивуючий цистит, 2 — пієлонефрит, 3 — гломерулонефрит, 4 — сечокам'яна хвороба (СКХ).

10.2. Захворювання дихальної системи: 0 — не було, 1 — бронхіт, 2 — пневмонія, 3 — бронхіальна астма.

10.3. Патологія шлунково-кишкового тракту: 0 — не було, 1 — виразкова хвороба, 2 — панкреатит, 3 — холецистит, 4 — апендицит, 5 — гастрит.

10.4. Захворювання серцево-судинної системи: 0 — не було, 1 — міокардит, 2 — ревматизм, 3 — пролапс мітрального клапана (ПМК), 4 — синусова тахікардія, 5 — синусова брадикардія.

10.5. Гіпертензія: 0 — ні, 1 — так.

10.6. Стоматологічні захворювання: 0 — не було, 1 — карієс, 2 — періодонтит.

10.7. Отоларингологічні захворювання: 0 — не було, 1 — тонзиліт, 2 — гайморит.

10.8. Анемія: 0 — не було, 1 — легка, 2 — середня, 3 — важка.

10.9. Гепатити: 0 — не було, 1 — А, 2 — В, 3 — С, 4 — D, 5 — Е.

10.10. Жовчнокам'яна хвороба: 0 — ні, 1 — так.

10.11. Патологія щитоподібної залози: 0 — ні, 1 — так.

10.12. Цукровий діабет: 0 — ні, 1 — так.

10.13. Захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ): 0 — не було, 1 — сифіліс, 2 — хламідіоз, 3 — трихомоніаз, 4 — гонорея, 5 — вірус папіломи людини (ВПЛ).

10.14. TORCH-інфекції: 0 — не було, 1 — токсоплазмоз, 2 — краснуха, 3 —

цитомегаловірус, 4 — герпес.

10.15. **Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок:** 0 — ні, 1 — так.

10.16. **Геморой:** 0 — ні, 1 — так.

10.17. **Захворювання молочних залоз:** 0 — не було, 1 — фіброаденоми, 2 — кісти, 3 — злоякісні новоутворення.

11. Алергія: 0 — ні, 1 — так.

12. Шкідливі звички: 0 — ні, 1 — тютюнопаління, 2 — вживання алкоголю, 3 — прийом наркотичних речовин.

13. Тромбофілія: 0 — ні, 1 — так.

13.1. **Тромбофілія (клінічно):** 0 — незначуща, 1 — значуща.

ДАНІ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

14. Менструальна функція

14.1 **Початок менструацій (менархе):** 0 — до 10 років, 1 — 10—15 років, 2 — пізніше 16 років Вік менархе _____

14.2 **Регулярність менструацій:** 0 — нерегулярні, 1 — регулярні

14.3 **Тривалість менструального циклу:** 1 — 21–28 днів, 2 — 30–35 днів, 3 — 35 та більше

14.4 **Інтенсивність виділень під час менструації:** 1 — скудні, 2 — помірні, 3 — обільні

14.5 **Біль під час менструації (дисменорея):** 0 — немає, 1 — є

14.6 **Олігоменорея:** 0 — ні, 1 — так

14.7 **Аменорея:** 0 — ні, 1 — так

15. Акушерський анамнез

15.1 **Вагітність за рахунком:** 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3, 4 — 4, 5 — 5

15.2 **Кількість штучних абортів:** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.3 **Самовільні викидні в ранніх термінах (до 12 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.4 **Самовільні викидні в пізніх термінах (13–28 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.5 **Завмерла вагітність у ранніх термінах (до 12 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.6 **Завмерла вагітність у пізніх термінах (13–28 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.7 **Аntenатальна загибель плода:** 0 — ні, 1 — так (термін)

15.8 **Рання неонатальна смерть:** 0 — ні, 1 — так

15.9 **Чим закінчилась попередня вагітність:** 0 — не було,

1 — штучним абортим,

2 — самовільним викиднем у ранньому терміні,

3 — самовільним викиднем у пізньому терміні,

4 — завмерлою вагітністю у ранньому терміні,

5 — завмерлою вагітністю у пізньому терміні,

6 — антенатальною загибеллю плода,

7 — інтранатальною загибеллю плода,

8 — ранньою неонатальною смертю плода,

9 — передчасними пологами,

10 — терміновими пологами,

11 — перериванням вагітності за медичними показаннями

15.10 **Передчасні пологи в терміні:** 0 — не було, 1 — 22–27 тиж., 2 — 28–33 тиж., 3 — 34–36+6 тиж.

15.11 **Термінові пологи в терміні:** 0 — не було, 1 — 37–40 тиж., 2 — 41–42 тиж.

15.12 **Кількість пологів:** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.13. **Ектопічна вагітність:** 0 — ні, 1 — так

16. Перенесені гінекологічні захворювання**16.1 Запальні захворювання ОМТ:**

16.1.1 Сальпінгоофорит: 0 — ні, 1 — так

16.1.2 Ендометрит: 0 — ні, 1 — так

16.2 Патологія шийки та піхви: 0 — не було, 1 — дисплазія, 2 — ВВК, 3 — БВ, 4 — рак, 5 — поліп, 6 — інше

16.3 Кісти яєчників: 0 — ні, 1 — так

16.4 Лейоміома: 0 — не було, 1 — міома матки, 2 — поліп ендометрію

16.5 Ендометріоз: 0 — ні, 1 — так

16.6 Безпліддя: 0 — ні, 1 — первинне, 2 — вторинне

16.7 Перенесені операції на матці, яєчниках або трубах: 0 — ні, 1 — так

16.8 Кольпіт: 0 — ні, 1 — так

16.9 АМК: 0 — ні, 1 — так

16.10 СПКЯ: 0 — ні, 1 — так

16.11 Аномалії розвитку статевих органів: 0 — немає, 1 — є

ДАНІ ПРО ПЕРЕБІГ ОСТАННЬОЇ ВАГІТНОСТІ**17. Термін вагітності, коли стала на облік:** 1 — 6–13 тижнів, 2 — 13–16 тижнів, 3 — пізніше 16 тижнів, 4 — на обліку не перебувала**18. Гострі вірусні інфекційні захворювання під час вагітності:** 0 — не було,

1 — грип, 2 — ГРВІ, 3 — COVID, 4 — герпес;

1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр

19. Анемія: 0 — не було, 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (ступінь)**20. Преєклампсія:** 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (уточнити)**21. Токсикоз:** 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр**22. Загострення хронічних захворювань:** 0 — не було,

1 — пієлонефрит, 2 — тонзиліт, 3 — гайморит, 4 — карієс, 5 — інше (вказати); 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр

23. Гострі захворювання: 0 — не було,

1 — пієлонефрит, 2 — цистит, 3 — тонзиліт, 4 — карієс, 5 — геморої, 6 — безсимптомна бактеріурія, 7 — інше (вказати); 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр

24. Загрозливий викидень: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр**25. Багатоводдя:** 0 — ні, 1 — так**26. Маловоддя:** 0 — ні, 1 — так**27. Сумнівний стан плода:** 0 — ні, 1 — так (термін)**28. Патологія плаценти / хоріону:**

28.1 Ретрохоріальна гематома: 0 — ні, 1 — так;

28.2 Плацентарна дисфункція: 0 — ні, 1 — так

29. Затримка росту плода (ЗРП): 0 — ні, 1 — так**30. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти:** 0 — ні, 1 — так;

1 — II триместр, 2 — III триместр

31. Передчасний розрив плідних оболонок: 0 — ні, 1 — так;**32. Кровотеча:** 0 — ні, 1 — так;

1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр

33. Передлежання плода: 0 — головне, 1 — сідничне, 3 — змішане**34. Положення плода:** 1 — повздовжнє, 2 — поперечне, 3 — косе**35. Перебування на стаціонарному лікуванні:** 0 — ні,

1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (термін, лікування)

36. Чим закінчилась дана вагітність:

1 — самовільним викиднем у ранньому терміні,

- 2 — самовільним викиднем у пізньому терміні,
- 3 — завмерлою вагітністю у ранньому терміні,
- 4 — завмерлою вагітністю у пізньому терміні,
- 5 — антенатальною загибеллю плода,
- 6 — інтранатальною загибеллю плода,
- 7 — ранньою неонатальною смертю плода,
- 8 — передчасними пологами,
- 9 — терміновими пологами,
- 10 — перериванням вагітності за медичними показаннями

37. Передчасні пологи в терміні: 0 — не було, 1 — 22–27 тиж., 2 — 28–33 тиж., 3 — 34–36+6 тиж.

38. Термінові пологи в терміні: 0 — не було, 1 — 37–40 тиж., 2 — 41–42 тиж.

ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

39. Група крові: 1 — O (I), 2 — A (II), 3 — B (III), 4 — AB (IV)

40. Резус-належність: 1 — Rh(+), 2 — Rh(-)

41. Резус-конфлікт: 0 — ні, 1 — так (титр антитіл)

42. Резус-профілактика: 0 — ні, 1 — так (препарат)

43. RW (сифіліс): 0 — не виявлено, 1 — виявлено

44. HBsAg (гепатит В): 0 — не виявлено, 1 — виявлено

45. HCV (гепатит С): 0 — не виявлено, 1 — виявлено

46. ВІЛ: 0 — не виявлено, 1 — виявлено

47. Загальний аналіз крові

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Гемоглобін	г/л			
Еритроцити	$\times 10^{12}/л$			
Гематокрит	%			
Кольоровий показник (КП)	од.			
Тромбоцити	$\times 10^9/л$			
Лейкоцити	$\times 10^9/л$			
ШОЕ	мм/год			
Нейтрофіли паличкоядерні	%			
Нейтрофіли сегментоядерні	%			
Еозинофіли	%			
Лімфоцити	%			
Моноцити	%			

48. 25 (ОН)D (нг/мл) -

49. Загальний аналіз сечі (ЗАС)

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Питома вага	од.			
pH	од.			

Білок	г/л			
Глюкоза	ммоль/л			
Кетоніві тіла	ммоль/л			
Білірубін	мкмоль/л			
Еритроцити	в полі зору			
Лейкоцити	в полі зору			

50. Мікроскопія виділень

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Лейкоцити	в полі зору			
Мікрофлора	якісна оцінка			
Трихомонади	наявність			
Гарднерели	наявність			
Гриби	наявність			
Ступінь чистоти	I–IV ступінь			

51. Онкоцитологія шийки матки (тип):**52. Біохімічний аналіз крові**

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Загальний білок	г/л			
Фібриноген	г/л			
Сечовина	мг/дл			
Креатинін	мкмоль/л			
Загальний білірубін	мкмоль/л			
Глюкоза натще	ммоль/л			

53. Показники системи гемостазу

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
АЧТЧ	с			
ПТТ	%			
Тромбіновий час (ТЧ)	с			
Фібриноген	г/л			
МНО				
Гематокрит	%			
Фібринолітична активність	%			

54. УЗД плода: (виявлена патологія, вказати термін):

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ

55. **Діагноз:** _____

56. **Передчасний розрив плідних оболонок:** 0 — ні, 1 — так
57. **Безводний проміжок:** _____
58. **Тривалість 1-го періоду пологів:** _____
59. **Тривалість 2-го періоду пологів:** _____
60. **Тривалість 3-го періоду пологів:** _____
61. **Тривалість операції (КР):** _____
62. **Індукція пологів:** 0 — ні, 1 — так
63. **Пологопосилення:** 0 — ні, 1 — так
64. **Пологовий травматизм:** 0 — ні, 1 — так
65. **Дистрес плода:** 0 — ні, 1 — так
66. **Слабкість пологової діяльності:** 0 — ні, 1 — так
67. **Гіпотонічна кровотеча:** 0 — ні, 1 — так
68. **Патологія пуповини:** 0 — ні, 1 — так
69. **Оперативні пологи:** 0 — ні, 1 — вакуум-екстракція, 2 — акушерські щипці, 3 — кесарів розтин.
70. **Метод переривання вагітності:** 1 — медикаментозний, 2 — МВА (мануальна вакуумна аспірація) вмісту порожнини матки
71. **Зовнішній поворот:** 0 — ні, 1 — так
72. **Ручне обстеження порожнини матки або інструментальна ревзія:** 0 — ні, 1 — так
73. **Патологія плаценти:** 0 — ні, 1 — так (уточнити):
 — Маса: _____
 — Розміри: _____
 — ПГД (патогістологічне дослідження): _____

ДАНІ ПРО НОВОНАРОДЖЕНОГО

74. **Стать:** 1 — жін., 2 — чол.
75. **Маса тіла:** _____
76. **Довжина тіла:** _____
77. **Об'єм грудної клітини / голівки:** _____
78. **Оцінка за шкалою Апгар (1 хв):** _____
79. **Оцінка за шкалою Апгар (5 хв):** _____
80. **Асфіксія:** 0 — ні, 1 — так
81. **Чи проводилась реанімація новонародженого:** 0 — ні, 1 — так (в якому об'ємі)
82. **Ускладнення при народженні:** 1 — дихальні розлади, 2 — мікроцефалія, 3 — гідроцефалія, 4 — перинатальне ураження, 5 — синдром поліорганної недостатності (СПОН), 6 — інше
83. **Діагноз:** _____

ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ПЕРІОД

84. **Як протікав:** 1 — без ускладнень, 2 — з ускладненнями
85. **Ускладнення:**
- 84.1 **Температура тіла:** 0 — ні, 1 — так
- 84.2 **Післяпологовий ендометрит:** 0 — ні, 1 — так
- 84.3 **Кровотеча в післяпологовому періоді:** 0 — ні, 1 — так

ДОДАТОК Г
Ретроспективне дослідження
Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова
Кафедра акушерства і гінекології №1

АНКЕТА№

ПАСПОРТНІ ТА ДЕМОГРАФІЧНІ ДАНІ

1. **ПІБ** _____
2. **Вік** _____ років
3. **Соціальний стан:** 1 — робітниця, 2 — службовка, 3 — домогосподарка, 4 — учениця, 5 — студентка
4. **Освіта:** 1 — початкова, 2 — середня, 3 — вища
5. **Сімейний стан:** 0 — незаміжня, 1 — заміжня
6. **Місце проживання:** 1 — місто, 2 — село, 3 — селище
7. **Категорія:**
 - 1 — жінка, що народжує вперше, віком < 18 років;
 - 2 — жінка, що народжує вперше, віком 18–35 років;
 - 3 — жінка, що народжує вперше, віком > 35 років;
 - 4 — жінка, що народжує повторно, віком < 18 років;
 - 5 — жінка, що народжує повторно, віком 18–35 років;
 - 6 — жінка, що народжує повторно, віком > 35 років

ОБ'ЄКТИВНІ ДАНІ

8. **ІМТ:** 1 — < 18,5 (недостатня маса тіла), 2 — 18,5–24,9 (норма), 3 — 25,0–29,9 (надмірна маса тіла), 4 — ≥ 30 (ожиріння)
Зріст, см _____ **Маса тіла**, кг _____

ДАНІ АНАМНЕЗУ ЖИТТЯ

9. **Перенесені дитячі захворювання:** 0 — не було, 1 — кір, 2 — вітряна віспа, 3 — краснуха, 4 — скарлатина, 5 — паротит.
10. **Перенесені екстрагенітальні захворювання до вагітності:**
 - 10.1. **Захворювання сечовивідної системи:** 0 — не було, 1 — рецидивуючий цистит, 2 — пієлонефрит, 3 — гломерулонефрит, 4 — сечокам'яна хвороба (СКХ).
 - 10.2. **Захворювання дихальної системи:** 0 — не було, 1 — бронхіт, 2 — пневмонія, 3 — бронхіальна астма.
 - 10.3. **Патологія шлунково-кишкового тракту:** 0 — не було, 1 — виразкова хвороба, 2 — панкреатит, 3 — холецистит, 4 — апендицит, 5 — гастрит.
 - 10.4. **Захворювання серцево-судинної системи:** 0 — не було, 1 — міокардит, 2 — ревматизм, 3 — пролапс мітрального клапана (ПМК), 4 — синусова тахікардія, 5 — синусова брадикардія.
 - 10.5. **Гіпертензія:** 0 — ні, 1 — так.
 - 10.6. **Стоматологічні захворювання:** 0 — не було, 1 — карієс, 2 — періодонтит.
 - 10.7. **Отоларингологічні захворювання:** 0 — не було, 1 — тонзиліт, 2 — гайморит.
 - 10.8. **Анемія:** 0 — не було, 1 — легка, 2 — середня, 3 — важка.
 - 10.9. **Гепатити:** 0 — не було, 1 — А, 2 — В, 3 — С, 4 — D, 5 — Е.
 - 10.10. **Жовчнокам'яна хвороба:** 0 — ні, 1 — так.
 - 10.11. **Патологія щитоподібної залози:** 0 — ні, 1 — так.
 - 10.12. **Цукровий діабет:** 0 — ні, 1 — так.
 - 10.13. **Захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ):** 0 — не було, 1 — сифіліс, 2 — хламідіоз, 3 — трихомоніаз, 4 — гонорея, 5 — вірус папіломи людини (ВПЛ).

10.14. **TORCH-інфекції:** 0 — не було, 1 — токсоплазмоз, 2 — краснуха, 3 — цитомегаловірус, 4 — герпес.

10.15. **Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок:** 0 — ні, 1 — так.

10.16. **Геморой:** 0 — ні, 1 — так.

10.17. **Захворювання молочних залоз:** 0 — не було, 1 — фіброаденоми, 2 — кісти, 3 — злоякісні новоутворення.

11. Алергія: 0 — ні, 1 — так.

12. Шкідливі звички: 0 — ні, 1 — тютюнопаління, 2 — вживання алкоголю, 3 — прийом наркотичних речовин.

13. Тромбофілія: 0 — ні, 1 — так.

13.1. **Тромбофілія (клінічно):** 0 — незначуща, 1 — значуща.

ДАНІ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

14. Менструальна функція

14.1 **Початок менструацій (менархе):** 0 — до 10 років, 1 — 10—15 років, 2 — пізніше 16 років Вік менархе _____

14.2 **Регулярність менструацій:** 0 — нерегулярні, 1 — регулярні

14.3 **Тривалість менструального циклу:** 1 — 21–28 днів, 2 — 30–35 днів, 3 — 35 та більше

14.4 **Інтенсивність виділень під час менструації:** 1 — скудні, 2 — помірні, 3 — обильні

14.5 **Біль під час менструації (дисменорея):** 0 — немає, 1 — є

14.6 **Олігоменорея:** 0 — ні, 1 — так

14.7 **Аменорея:** 0 — ні, 1 — так

15. Акушерський анамнез

15.1 **Вагітність за рахунком:** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3, 4 — 4

15.2 **Кількість штучних абортів:** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.3 **Самовільні викидні в ранніх термінах (до 12 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.4 **Самовільні викидні в пізніх термінах (13–28 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.5 **Завмерла вагітність у ранніх термінах (до 12 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.6 **Завмерла вагітність у пізніх термінах (13–28 тижнів):** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.7 **Аntenатальна загибель плода:** 0 — ні, 1 — так (термін)

15.8 **Рання неонатальна смерть:** 0 — ні, 1 — так

15.9 **Чим закінчилась попередня вагітність:** 0 — не було,

1 — штучним абортom, 2 — самовільним викиднем у ранньому терміні, 3 — самовільним викиднем у пізньому терміні, 4 — завмерлою вагітністю у ранньому терміні, 5 — завмерлою вагітністю у пізньому терміні, 6 — антенатальною загибеллю плода, 7 — інтранатальною загибеллю плода, 8 — ранньою неонатальною смертю плода, 9 — передчасними пологами,

10 — терміновими пологами, 11 — перериванням вагітності за медичними показаннями

15.10 **Передчасні пологи в терміні:** 0 — не було, 1 — 22–27 тиж., 2 — 28–33 тиж., 3 — 34–36+6 тиж.

15.11 **Термінові пологи в терміні:** 0 — не було, 1 — 37–40 тиж., 2 — 41–42 тиж.

15.12 **Кількість пологів:** 0 — не було, 1 — 1, 2 — 2, 3 — 3 та більше

15.13. **Ектопічна вагітність:** 0 — ні, 1 — так

Перенесені гінекологічні захворювання

16.1 Запальні захворювання ОМТ:

16.1.1 **Сальпінгоофорит:** 0 — ні, 1 — так

16.1.2 **Ендометрит:** 0 — ні, 1 — так

16.2 **Патологія шийки та піхви:** 0 — не було, 1 — дисплазія, 2 — ВВК, 3 — БВ, 4 — рак, 5 — поліп, 6 — інше

- 16.3 Кісти яєчників: 0 — не було, 1 — було (уточнити)
 16.4 Лейоміома 0 — не було, 1 — міома матки, 2 — поліп ендометрію
 16.5 Ендометріоз: 0 — ні, 1 — так
 16.6 Безпліддя: 0 — ні, 1 — первинне, 2 — вторинне
 16.7 Перенесені операції на матці, яєчниках або трубах: 0 — ні, 1 — так
 16.8 Кольпіт: 0 — ні, 1 — так
 16.9 АМК: 0 — ні, 1 — так
 16.10 СПКЯ: 0 — ні, 1 — так
 16.11 Аномалії розвитку статевих органів: 0 — немає, 1 — є
 17. Ендотелій-залежна вазодилатація (показник) _____

ДАНИ ПРО ПЕРЕБІГ ДАНОЇ ВАГІТНОСТІ

18. Термін вагітності, коли стала на облік: 1 — 6–13 тижнів, 2 — 13–16 тижнів, 3 — пізніше 16 тижнів, 4 — на обліку не перебувала
 19. ЕКЗ: 0 — ні, 1 — так
 20. Гострі вірусні інфекційні захворювання під час вагітності: 0 — не було, 1 — грип, 2 — ГРВІ, 3 — COVID, 4 — герпес; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр
 21. Анемія: 0 — не було, 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (ступінь)
 22. Преєклампсія: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (уточнити)
 23. Токсикоз: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр
 24. Загострення хронічних захворювань: 0 — не було, 1 — пієлонефрит, 2 — тонзиліт, 3 — гайморит, 4 — карієс, 5 — інше (вказати); 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр
 25. Гострі захворювання: 0 — не було, 1 — пієлонефрит, 2 — цистит, 3 — тонзиліт, 4 — карієс, 5 — геморої, 6 — безсимптомна бактеріурія, 7 — інше (вказати); 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр
 26. Загрозливий викидень: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр
 27. Багатоводдя: 0 — ні, 1 — так
 28. Маловоддя: 0 — ні, 1 — так
 29. Сумнівний стан плода: 0 — ні, 1 — так (термін)
 30. Патологія плаценти / хоріону: 0 — ні, 1 — так;
 31. Плацентарна дисфункція: 0 — ні, 1 — так
 32. Затримка росту плода (ЗРП / ЗВУР): 0 — ні, 1 — так
 33. Дистрес плода: 0 — ні, 1 — так
 34. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти: 0 — ні, 1 — так; 1 — II триместр, 2 — III триместр
 35. Передчасний розрив плодових оболонок: 0 — ні, 1 — так
 36. Кровотеча: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр
 37. Гестаційний діабет: 0 — ні, 1 — так
 38. Гестаційний пієлонефрит: 0 — ні, 1 — так
 39. Бактеріальний вагіноз: 0 — ні, 1 — так
 40. Передлежання плода: 0 — головне, 1 — сідничне, 3 — змішане
 41. Положення плода: 0 — повздовжнє, 1 — поперечне, 2 — косе
 42. Перебування на стаціонарному лікуванні: 0 — ні, 1 — так; 1 — I триместр, 2 — II триместр, 3 — III триместр (термін, лікування)
 43. Чим закінчилась дана вагітність: 1 — самовільним викиднем у ранньому терміні, 2 — самовільним викиднем у пізньому терміні, 3 — завмерлою вагітністю у ранньому терміні, 4 — завмерлою вагітністю у пізньому терміні, 5 — антенатальною загибеллю плода, 6 — інтранатальною загибеллю плода, 7 — ранньою неонатальною смертю плода, 8 — передчасними пологам, 9 — терміновими пологам, 10 — перериванням вагітності за медичними показаннями

ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

44. Група крові: 1 — О (I), 2 — А (II), 3 — В (III), 4 — АВ (IV)
 45. Резус-належність: 1 — Rh(+), 2 — Rh(-)
 46. Резус-конфлікт: 0 — ні, 1 — так (титр антитіл)
 47. Резус-профілактика: 0 — ні, 1 — так (препарат)
 48. RW (сифіліс): 0 — не виявлено, 1 — виявлено
 49. HBsAg (гепатит В): 0 — не виявлено, 1 — виявлено
 50. HCV (гепатит С): 0 — не виявлено, 1 — виявлено
 51. ВІЛ: 0 — не виявлено, 1 — виявлено
 52. Стрептокок групи В (*Streptococcus agalactiae*): 0 — не виявлено, 1 — виявлено
 53. Загальний аналіз крові

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Гемоглобін	г/л			
Еритроцити	$\times 10^{12}/л$			
Гематокрит	%			
Кольоровий показник (КП)	од.			
Тромбоцити	$\times 10^9/л$			
Лейкоцити	$\times 10^9/л$			
ШОЕ	мм/год			
Нейтрофіли паличкоядерні	%			
Нейтрофіли сегментоядерні	%			
Еозинофіли	%			
Лімфоцити	%			
Моноцити	%			
Феритин	нг/мл			

54. 25 (ОН)D (нг/мл) -
 55. Загальний аналіз сечі (ЗАС)

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Питома вага	од.			
pH	од.			
Білок	г/л			
Глюкоза	ммоль/л			
Кетонів тіла	ммоль/л			
Білірубін	мкмоль/л			
Еритроцити	в полі зору			
Лейкоцити	в полі зору			

56. Мікроскопія виділень

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Лейкоцити	в полі зору			
Мікрофлора	якісна оцінка			
Трихомонади	наявність			
Гарднерели	наявність			
Гриби	наявність			
Ступінь чистоти	I–IV ступінь			

57. Онкоцитологія шийки матки (тип):**58. Біохімічний аналіз крові**

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
Загальний білок	г/л			
Фібриноген	г/л			
Креатинін	мг/дл			
Сечовина	мкмоль/л			
Загальний білірубін	мкмоль/л			
Білірубін прямий				
Білірубін непрямої				
Глюкоза натще	ммоль/л			

59. Показники системи гемостазу

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
АЧТЧ	с			
ПТІ	%			
Тромбіновий час (ТЧ)	с			
Фібриноген	г/л			
МНО				

60. Гормональна панель

Параметр	Одиниці вимірювання	I триместр	II триместр	III триместр
ТТГ	мМО/л			
Т4 (вільний)	пмоль/л			
АТПО	МО/мл			

61. УЗД плода: (опис результатів) _____**62. I скринінг (Astraia):** (опис результатів) _____**63. STV плода:** (опис результатів) _____

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ

64. **Діагноз:** _____

65. **Передчасний розрив плідних оболонок:** 0 — ні, 1 — так
66. **Безводний проміжок:** _____
67. **Тривалість 1-го періоду пологів:** _____
68. **Тривалість 2-го періоду пологів:** _____
69. **Тривалість 3-го періоду пологів:** _____
70. **Тривалість операції (КР):** _____
71. **Індукція пологів:** 0 — ні, 1 — так
72. **Пологопосилення:** 0 — ні, 1 — так
73. **Пологовий травматизм:** 0 — ні, 1 — так
74. **Оперативні пологи:** 0 — ні, 1 — вакуум-екстракція, 2 — акушерські щипці, 3 — кесарів розтин.
75. **Слабкість пологової діяльності:** 0 — ні, 1 — так
76. **Патологія пуповини:** 0 — ні, 1 — так
77. **Метод переривання вагітності:** 1 — медикаментозний, 2 — МВА (мануальна вакуумна аспірація) вмісту порожнини матки
78. **Ускладнення після переривання:** 0 — не було, 1 — АМК
79. **Зовнішній поворот:** 0 — ні, 1 — так
80. **Ручне обстеження порожнини матки або інструментальна ревізія:** 0 — ні, 1 — так
81. **Патологія плаценти:** 0 — ні, 1 — так (уточнити):
 — Маса: _____
 — Розміри: _____
 — ПГД (патогістологічне дослідження): _____

ДАНІ ПРО НОВОНАРОДЖЕНОГО

82. **Стать:** 1 — жін., 2 — чол.
83. **Маса тіла:** _____
84. **Довжина тіла:** _____
85. **Об'єм грудної клітини / голівки:** _____
86. **Оцінка за шкалою Апгар (1 хв):** _____
87. **Оцінка за шкалою Апгар (5 хв):** _____
88. **Асфіксія:** 0 — ні, 1 — так
89. **Чи проводилась реанімація новонародженого:** 0 — ні, 1 — так (в якому об'ємі)
90. **Ускладнення при народженні:** 1 — дихальні розлади, 2 — мікроцефалія, 3 — гідроцефалія, 4 — перинатальне ураження, 5 — синдром поліорганної недостатності (СПОН), 6 — інше
91. **Діагноз:** _____

ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ПЕРІОД

83. **Як протікав:** 1 — без ускладнень, 2 — з ускладненнями
- Ускладнення:**
- 84.1 **Температура тіла:** 0 — ні, 1 — так
- 84.2 **Післяпологовий ендометрит:** 0 — ні, 1 — так
- 84.3 **Кровотеча в післяпологовому періоді:** 0 — ні, 1 — так
- 84.4 **Гемотрансфузія:** 0 — ні, 1 — так
- 84.5 **Каріотип пари:** 0 — норма, 1 — відхилення